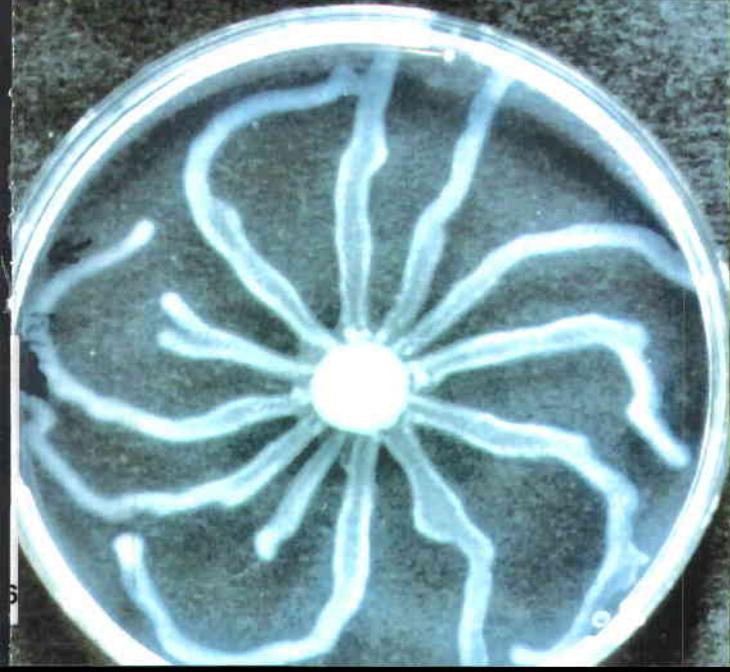
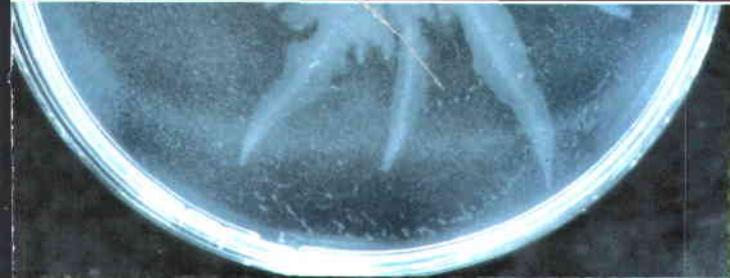
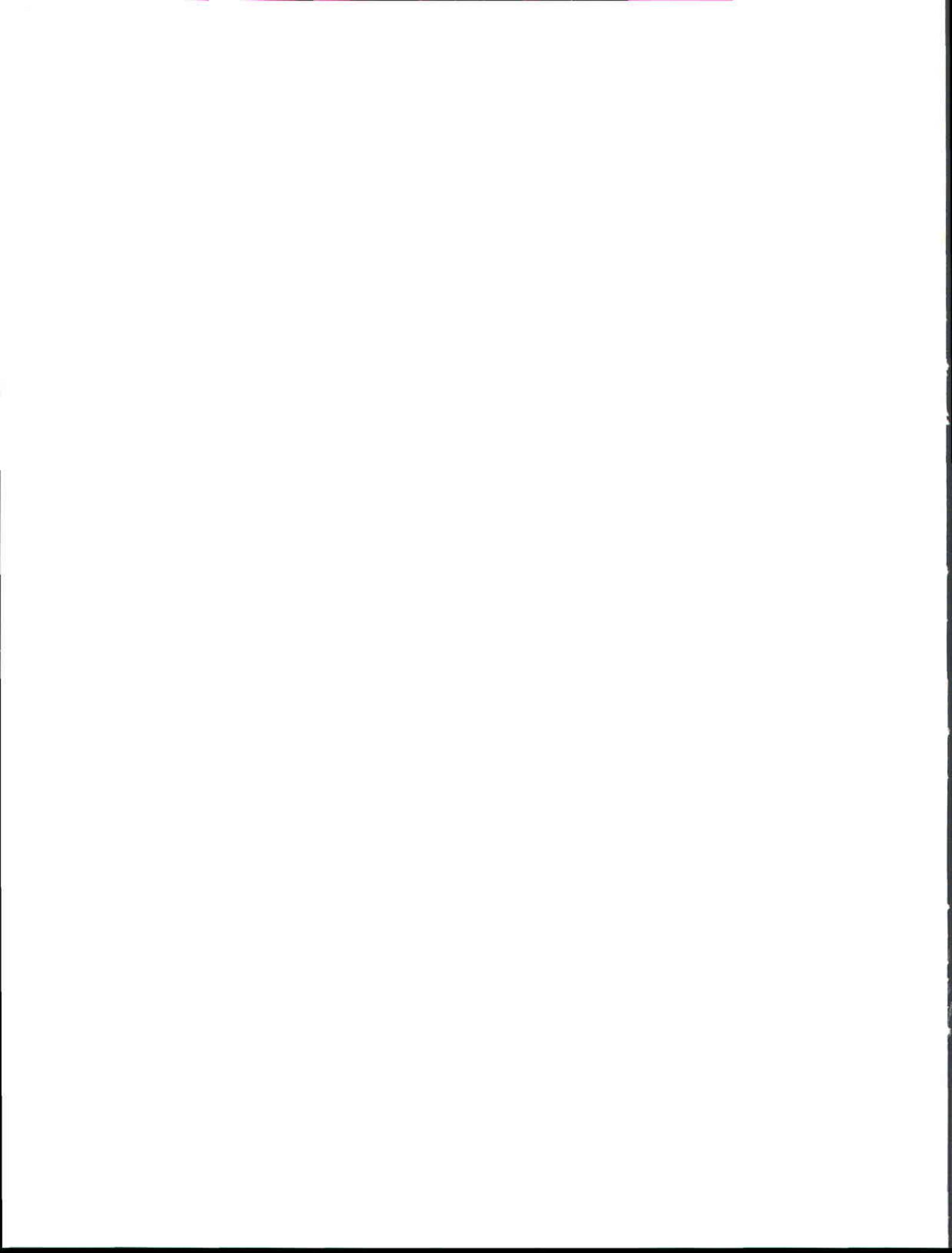


INRS - INSTITUT ARMAND-FRAPPIER

INRS





INRS-Institut Armand-Frappier

RAPPORT D'ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES 2005 - 2006

INRS
Eau, Terre et Environnement
SDIS

**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
Adresses courriel: prenom.nom@iaf.inrs.ca**

Image de la page couverture : Colonies formées par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* (souche PA14) exprimant la motilité de type « swarming ». La souche sauvage sur différents milieux nutritionnels ainsi que quelques mutants dans des gènes impliqués de ce type de motilité sont montrés. (Photo de Julien Tremblay, laboratoire du professeur Éric Déziel)

TABLE DES MATIÈRES

MOT DU DIRECTEUR.....	5
PROGRAMMATION SCIENTIFIQUE.....	7
RESSOURCES HUMAINES.....	41
FORMATION.....	47
RECHERCHE.....	83
Maximilien ARELLA.....	83
Jit Arora.....	83
Christiane AYOTTE.....	84
Réjean BEAUDET.....	85
Jacques BERNIER.....	86
Mathieu CELLIER.....	88
Michel CHARBONNEAU.....	89
Daniel CYR.....	89
Claude DANIEL.....	90
François DENIS.....	91
Albert DESCOTEAUX.....	92
Patrick DEVINE.....	93
Eric DEZIEL.....	93
Charles DOZOIS.....	95
Pascale DUPLAY.....	97
Claude DUPONT.....	97
Alain FOURNIER.....	98
Michel FOURNIER.....	100
Denis GIRARD.....	101
Claude GUERTIN.....	103
Pierre JUTEAU.....	104
Patrick LABONTÉ.....	105
Monique LACROIX.....	106
Jean-François LALIBERTÉ.....	108
Alain LAMARRE.....	109
Suzanne LEMIEUX.....	111
François LÉPINE.....	112
Abderrazzak MERZOUKI.....	113
Rolf MOROSOLI.....	113
Belinda NICOLAU.....	115
Marie-Élise PARENT.....	116
Pierre PAYMENT.....	118
Angela PEARSON.....	119
Charles RAMASSAMY.....	121
Marie-Claude ROUSSEAU.....	122
Thomas J. SANDERSON.....	124
François SHARECK.....	124
Yves ST-PIERRE.....	125
Michel SYLVESTRE.....	126
Pierre TALBOT.....	128
Lise THIBODEAU.....	130
Peter TIJSEN.....	133
Cathy VAILLANCOURT.....	134

Richard VILLEMUR.....	136
Veronika Von MESSLING.....	138
Lolita ZAMIR.....	139
PUBLICATIONS	143
SUBVENTIONS ET CONTRATS.....	151
COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES.....	167

Mot du directeur...

Nous sommes fiers de vous présenter le Rapport d'activités 2005-2006 du centre de recherche INRS – Institut Armand-Frappier. Ce centre qui assume la responsabilité du développement du secteur "Santé" de l'Institut national de la recherche scientifique (INRS) est une constituante de recherche et de formation de niveau gradué (2^{ième} et 3^{ième} cycles) du réseau de l'Université du Québec. De ce fait, notre centre vise la solution de diverses problématiques en santé par la recherche fondamentale orientée, tout autant que par la recherche appliquée et le transfert technologique qui s'ensuit.

À ce titre, l'INRS – Institut Armand-Frappier s'y affine de façon éloquente en pilotant et en mettant en œuvre de nombreuses initiatives aux retombées importantes et dont plusieurs se sont révélées de façon tangible au cours de la dernière année. Qu'il s'agisse de l'entrée en fonction imminente du nouveau Centre national de biologie expérimentale, mis sur pied au coût de près de 25 millions \$ et destiné notamment à la recherche et au développement de médicaments novateurs et de vaccins de nouvelle génération contre les maladies infectieuses en émergence ou en progression, ou de l'édification du nouveau Pavillon de recherche et de formation, un projet de 18 millions \$, en vue de la venue d'équipes de chercheurs en toxicologie, écotoxicologie, immunologie et pharmacochimie moléculaire, les signes de la vigueur avec laquelle nous nous efforçons de remplir notre mission sont indéniables.

*Les activités de recherche et de formation poursuivies au centre visent principalement trois grands axes soit : **Immunité, maladies infectieuses et cancer ; Toxicologie et biotechnologie environnementales ; Pharmacochimie moléculaire.** Ceux-ci ont été mis sur pied dans le but de coordonner les efforts du personnel scientifique à l'avancement des connaissances sur les thématiques contemporaines rejoignant les préoccupations de la société en matière de santé humaine, animale et environnementale. En ce sens, les travaux menés à notre centre permettent entre autres la mise au point de solutions diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques, la compréhension des mécanismes impliqués dans certaines pathologies, l'étude de l'influence des agents écotoxiques sur la santé, l'exploitation de la microbiologie appliquée à différents secteurs de l'industrie et bien entendu, la formation de chercheurs hautement qualifiés, aptes à assurer la relève dans tous ces domaines. Une description de la programmation scientifique établie par notre centre pour la période 2001-2006 ouvre d'ailleurs la présentation de ce rapport.*

C'est en outre dans la foulée de cette programmation scientifique, laquelle mise sur nos forces, et grâce à un effort intense de recrutement pendant les cinq dernières années que le corps professoral du centre a pu s'enrichir de nouveaux chercheurs

prometteurs dont les qualités sont reconnues, notamment par divers octrois salariaux tel que : Nouveaux chercheurs des Instituts de recherche en santé du Canada, Chercheurs-boursiers du Fonds de la recherche en santé du Québec ou titulaires de Chaires de recherche du Canada. Ceux-ci ont déjà mis en place des programmes de recherche bien subventionnés dans chacun de nos axes stratégiques. En parallèle, un effort tout aussi important pour recruter des étudiants et stagiaires postdoctoraux qui sont formés pour et par la recherche a permis de consolider les équipes déjà en place. D'ailleurs, l'appui constant de la Fondation Armand-Frappier constitue à cet effet un atout remarquable pour leur soutien financier et l'acquisition d'équipements de pointe. Enfin, nous continuons à soutenir les activités de diffusion de la culture scientifique dans le domaine de la santé du Centre d'interprétation des biosciences Armand-Frappier, afin que la population comprenne bien et s'approprié les grands enjeux scientifiques de notre société et l'importance des investissements dans une recherche qui s'en préoccupe.

Ces réalisations sont tributaires de l'effort de l'ensemble du personnel de notre centre. Ainsi, professeurs-chercheurs, étudiants et stagiaires, personnel de soutien scientifique et administratif, personnel du développement et de l'entretien immobilier contribuent tous au succès de notre institution et nous les en remercions.

Nous vous souhaitons bonne lecture.

Drs Pierre Talbot et Alain Fournier

Directeurs de l'INRS – Institut Armand-Frappier pour l'exercice 2005-2006

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^{1,2}. 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 citoyens¹. 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.»^{2,3}

«...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.»^{2,3}

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 bioprocédés².

¹ OCDE (observateurocde.org/news/); *Les droits de propriété intellectuelle et leur travers*, 1^{er} octobre 1999.

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

³ OCDE (ocde.org/biotech/); 1998

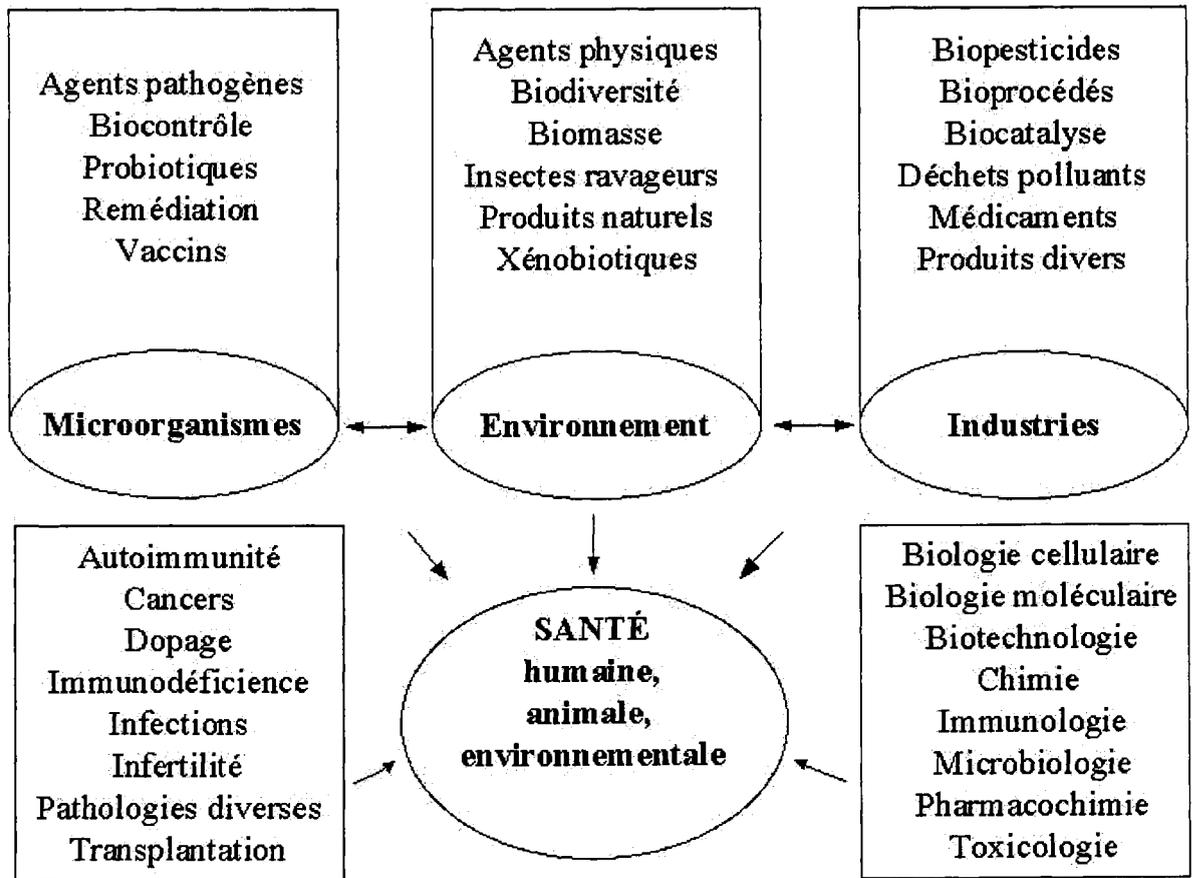


Figure 1 : La recherche en santé à l'INRS-Institut Armand-Frappier

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 muco-sale 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 de 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 mammite 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[®] 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[®] (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[®] 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[®] 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[®], 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 importantes. 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[®], 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 de l'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

Alain Fournier (par intérim depuis 2005)
Pierre Talbot

Professeurs

Maximilien Arella	Jean-François Laliberté
Jit Arora*	Alain Lamarre
Christiane Ayotte	Suzanne Lemieux
Réjean Beaudet	François Lépine
Jacques Bernier	Rolf Morosoli
Mathieu Cellier	Belinda Nicolau
Michel Charbonneau	Marie-Élise Parent
Daniel Cyr	Pierre Payment
Claude Daniel	Angela Pearson
François Denis	Charles Ramassamy
Albert Descoteaux	Marie-Claude Rousseau
Patrick Devine	Thomas J. Sanderson
Éric Déziel	François Shareck
Charles Dozois	Yves St-Pierre
Pascale Duplay	Michel Sylvestre
Claude Dupont	Lise Thibodeau
Michel Fournier	Peter Tijssen
Denis Girard	Cathy Vaillancourt
Claude Guertin	Richard Villemur
Pierre Juteau	Veronika von Messling
Patrick Labonté	Lolita Zamir
Monique Lacroix	

Professeur sous octroi

Abderrazzak Merzouki

**Départ au cours de l'année*

Professeurs invités, associés (20)

<i>Titre</i>	<i>Professeurs</i>	<i>Affiliation professionnelle</i>
Invitée	BROUSSEAU, Pauline	Biophage Inc.
Invité	CASE, Bruce	Université McGill
Invité	ESTABLE, Mario C.	Ryerson University, Toronto
Invité	FÉDIÈRE, Gilles	Institut français de recherche scientifique (IRD)
Invité	HOUDE, Michel	Biophage Inc.
Invité	HURTUBISE, Yves	Laboratoire Choisy
Invité	KERMASHA, Selim	Université McGill
Associé	KOURILSKY, Philippe	Institut Pasteur, Paris
Associée	LAMONTAGNE, Lucie	Université du Québec à Montréal
Associé	LEMIEUX, Pierre	Technologie Biolactis Inc.
Invité	MASSIE, Bernard	Institut de recherche en biotechnologie de Montréal (CNRC)
Invité	MONTAGNIER, Luc	Institut Pasteur et New York City University, Queens College.
Invité	MORIN, André	Imperial Tobacco Inc.
Invité	PARENT, Serge	Biodôme de Montréal
Invitée	PHIPPS, Jenny	Pharmagap
Associé	POLIQUIN, Laurent	Université du Québec à Montréal
Invitée	SAUCIER, Linda	Agriculture Canada
Associé	SEKALY, Rafick-Pierre	Université de Montréal
Invité	SLILATY, Steve N.	Advanomics Corporation
Invité	VAUDRY, Hubert	Université de Rouen, France

Professeur émérite (1)

<i>Titre</i>	<i>Professeurs</i>	<i>Affiliation professionnelle</i>
Émérite	POTWOROWSKI, Édouard	INRS-Institut Armand-Frappier

Professeurs honoraires (3)

<i>Titre</i>	<i>Professeurs</i>	<i>Affiliation professionnelle</i>
Honoraire	BELLONCIK, Serge	INRS-Institut Armand-Frappier
Honoraire	KLUEPFEL, Dieter	Retraité
Honoraire	TRUDEL, Michel	MT Biotech Inc.

Personnel scientifique (90)

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Robert Alain	agent de recherche	Peter Tijssen
Rita Alary	technicienne	Réjean Beaudet
Véronique Allard	technicienne	Claude Daniel
Patrick Avon	technicien	Christiane Ayotte
Diane Barriault	agente de recherche	Michel Sylvestre
Simon Beaulieu	technicien	Christiane Ayotte
Liette Biron*	technicienne	François Shareck
Véronique Bougie	technicienne	Alain Lamarre
Serge Brouillette	technicien	Christiane Ayotte
Stéphane Caillet	associé de recherche	Monique Lacroix
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
Amélie Côté	technicienne	François Shareck
Marie-Ève Côté	technicienne	Christiane Ayotte
Monique Couillard	technicienne	Claude Daniel
Louise Courtemanche	technicienne	Pierre Payment
Jean-Pierre Couture	agent technique de recherche	Christiane Ayotte
Ginette Denis	technicienne	Réjean Beaudet
Marc Desforges	associé de recherche	Pierre Talbot
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
Pierre-Guy Duguay	technicien	Christiane Ayotte
Fernando Echeverry	associé de recherche	Claude Daniel
Anahid Fakirian	associée de recherche	Christiane Ayotte
Marlène Fortier	technicienne	Michel Fournier
Philippe Garneau*	assistant de recherche	Charles Ramassamy
Émilie Gauthier	agente de recherche	Éric Déziel
Francis Giguère*	technicien	Christiane Ayotte
Carole Glavicich	technicienne	Christiane Ayotte
Danielle Goudreault	agente de recherche	Christiane Ayotte
Marie-Claire Goulet	technicienne épidémiologie	
Mary Gregory	assistante de recherche	Daniel Cyr
Marie-Christine Groleau	agente de recherche	Éric Déziel
Claudine Hamelin	technicienne	Jacques Bernier
Caroline Hébert*	technicienne	Claude Daniel
Sébastien Houle	agent de recherche	Charles Dozois

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
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
Nathalie Laberge	aide technique	Pierre Talbot
Louissette Labrie	technicienne	Jean-François Laliberté
Francine Lambert	technicienne	Pierre Talbot
Yvon Lamontagne	technicien	Claude Daniel
Guylaine Lassonde	technicienne	Michel Charbonneau
Benoît Latreille	agent de recherche	Marie-Élise Parent
Claude Lavallée*	associé de recherche	Pierre Talbot
Nicolas LeBerre	agent de recherche	François Denis
Caroline Leduc	technicienne	Claude Daniel
Johanne Lemay	technicienne	Rolf Morosoli
Micheline Letarte	agent de recherche	Peter Tijssen
Myriam Létourneau	assistante de recherche	Alain Fournier
Denis Minville	technicien	Richard Villemur
Mireille Malouin*	technicienne	Daniel Cyr
Anne Marcoux*	agente de recherche	Éric Déziel
Guy McSween*	agent de recherche	Richard Villemur
Mariane Mercier	technicienne	Christiane Ayotte
Sylvain Milot	agent de recherche	François Lépine
Francine Moreau *	technicienne	Claude Daniel
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
Nicolas Paquet	technicien	Christiane Ayotte
Louise Paris-Nadon	technicienne	Peter Tijssen
Manon Peat	technicienne	Christiane Ayotte
Louise Périard	technicienne	SDI
Stéphane Pillet*	assistant de recherche	Michel Fournier
Annie Poirier	agente de recherche	Jit Arora
Marie Racine	technicienne	
Jacinthe Reid	technicienne	Peter Tijssen
Christophe Romiguière	agent technique	Christiane Ayotte
Stéphane Salmieri	technicien de recherche	Monique Lacroix
Jozsef Szelei	associé de recherche	Peter Tijssen
Esther Tarrab	associée de recherche	Alain Lamarre
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 (21)

<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
Michel Courcelles	bibliothécaire	Laval
Ginette Déry	secrétaire de direction	Laval
Rose-Marie Dubois*	bibliothécaire	Laval
Sylvia Girardon	agente d'administration	Laval
Lise Giroux	commis	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	Laval
Richard Lapointe	agent de valorisation	Laval
Ginette Larose	commis / bibliothèque	Laval
Marie-Claire Laverdure*	secrétaire de direction	Laval
Francine Leclerc	réceptionniste	Pointe-Claire
Sylvie Moreau	commis	Laval
Sylvie Morel	agente administrative	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
Diane Sauvé	bibliothécaire	Laval
Linda Serret*	secrétaire réceptionniste	Laval
Francine Teasdale*	agente de secrétariat	Laval

*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– Campus Laval

- VIM 6012 Virologie (3 crédits)
- VIM 6013 Immunologie (3 crédits)
- VIM 6014 Relations hôte-virus (3 crédits)
- VIM 6015 Premier séminaire de recherche (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– Campus Laval

- 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 : 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– Campus Laval

- VIM 6019 Sujets d'actualité en virologie et immunologie (2 crédits)
- VIM 6020 Sujets d'actualité en virologie et immunologie (2 crédits)
- VIM 6023 Séminaire de recherche en virologie et immunologie (non-crédité)
- VIM 6024 Séminaire de recherche en virologie et immunologie (non-crédité)
- Thèse de doctorat (80 crédits)

* * * * *

Stagiaires postdoctoraux (31)

Hakima Achkor

Enzymes and plant engineering to phytoremediate priority pollutants.

Directeur: Jean-François Laliberté

Abdourahamande Alou

Développement d'un vecteur viral pour la luzerne.

Directeur: Jean-François Laliberté

Meriam Belgith

Étude des mécanismes de rejet de greffe suite à l'alloréactivité directe et indirecte.

Directeur: Claude Daniel

Andrea Benedetti

Épidémiologie environnementale du cancer.

Directrice: Marie-Élise Parent

Sihem Boudjabi

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

Directrice: Lolita Zamir

Latifa Bouhdoud

Caractérisation génomique d'entomopathogènes.

Directeur: Claude Guertin

Vida Chalavi

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

Directeur: Jean-François Laliberté

Olivier Chambenoit

Développement de criblage robotique.

Directeur François Denis

Martin Chénier

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 (Boursière 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 (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

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

Directeur: Claude Daniel

Paule-Émilie Groleau

Antidopage.

Directrice: Christianne Ayotte

Séverine Havouis

Caractérisation des mécanismes d'activation des boues d'alloréactivité directe et indirecte.

Directeur: Claude Daniel

Sukhdeep Kaur Sahambi

Endocrine Disruptors/Reproductive Toxicology.

Directeur: Patrick Devine

El-Mehdi Keramane

Synthèse d'isomères du 13-acetyl-9-dihydrobaccatin III.

Directrice: Lolita Zamir

Alexandra Lacroix (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

Effets des xenoestrogènes sur le système reproducteur.

Directeur: Daniel Cyr

Jean-François Lapointe (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

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

Annie Locas

Qualité des eaux souterraines.

Directeur: Pierre Payment

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

Karola Obojes

Caractérisation du rôle de la barrière hémato-encéphalique.

Directrice: Véronika vonMessling

Stéphane Pillet (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

Caractérisation de l'immunodéficience suite à l'infection par CDV chez le furet comme modèle d'étude de la rougeole.

Directrice: Véronika vonMessling

Luis Javier Pintos

Les expositions professionnelles et les risques de cancer.

Directrice: Marie-Élise Parent

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

Étudiants réguliers au doctorat (66)

Barbara Augustin

Le catabolisme des composés carbonés et la virulence d'Escherichia coli CFT073 lors d'infection du tractus urinaire chez la souris.

Programme: Biologie

Directeur: Charles Dozois

Johanna Barthelemy

Effets du tributylétain sur le tractus reproducteur mâle.

Programme: Biologie

Directeur: Daniel Cyr

Chantal Beauchemin

Interaction VPg-elF4E.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Jean-François Laliberté

Josée Beaulieu

Évaluation et caractérisation du potentiel immunomodulateur et anti-inflammatoire d'une matrice protéique malléable (MPM) composée de bactéries lactiques et de protéines de lactosérum.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Claude Dupont

Codirecteur: Pierre Lemieux (Technologie Biolactis Inc.)

Simon Bélanger

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

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

Sébastien Bigras

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

Programme: Biologie

Directeur: Richard Villemur

Codirecteur: Serge Parent

François Binet (Boursier du FRSQ)

Le rôle des protéines synthétisées de novo dans l'apoptose induite par le trioxyde d'arsenic chez les neutrophiles humains.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Denis Girard

Ariane Bisaillon

*Étude des déshalogénases réductrices de *Desulfitobacterium frappieri* PCP-1.*

Programme: Biologie

Directeur: Réjean Beaudet

Codirecteur : Richard Villemur

Stéphane Boivin (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

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

Programme: Biologie

Directeur: Alain Fournier

Véronique Bougie

Étude du rôle des cellules dendritiques et des anticorps naturels dans l'infection aigüe par le virus de l'hépatite C.

Programme: Biologie

Directeur: Alain Lamarre

Codirecteur: Patrick Labonté

Steve Bourgault

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

Programme: Biologie

Directeur: Alain Fournie

Codirecteur : David Vaudry

Mélissa Caza (Boursière la Fondation Armand-Frappier)

*Étude des mécanismes de sécrétion et de dégradation des salmochelines produites par la souche *Escherichia coli* pathogène aviaire x7122.*

Programme: Biologie

Directeur: Charles Dozois

Codirecteur: François Lépine

Sylvie Chabot

Caractérisation biologique, moléculaire et antigénique du circovirus hémagglutinant de l'encéphalomyélite porcine (HEV).

Programme: Biologie

Directeur: Yves St-Pierre

Philippe Constant (Boursier du FQRNT)

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)

Julie Couillard

L'étude de l'importance de la méthylation dans la régulation des MMP.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

Pascal Courville (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

Étude de la relation structure et fonction de la protéine MntH.

Programme: Biologie

Directeur: Mathieu Cellier

Louis de Léséleuc

Rôles divergents du récepteur orphelin Nur77 dans la régulation de l'apoptose.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: François Denis

Michele D'Elia

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

Codirectrice: Céline Audet

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

Profil génomique de lymphomes.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

Evemie Dubé

Implication de la barrière hémato-épididymaire dans l'infertilité masculine humaine.

Programme: Biologie

Directeur: Daniel Cyr

Matthieu Duchemin

Validation des outils immunotoxicologiques pour l'étude des effets biologiques des contaminants chimique en milieu marin.

Programme: Biologie

Directeur : Michel Fournier

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

Sandra Fernandes (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

Lutte au parvovirus porcin.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur Peter Tijssen

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 (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

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

Phénotype, fonctions et développement des cellules NKT non restreintes par CD1D.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: François Denis

Carl Guévin

Développement d'un model murin pour l'étude de la réplication du virus de l'hépatite C.

Programme: Virologie et Immunologie
Directeur: Patrick Labonté

Virginia Hock

The Evaluation of Entomopathogenic Fungi (Hyphomycetes) as a Biological Control for Primary Spruce Cone Insect Pest Populations in Seed Orchards.

Programme: Biologie
Directeur: Claude Guertin

Houda Ismail

Etude des réponses alloréactives directe et indirecte des lymphocytes T CD4+ lors de greffes de peaux murines.

Programme: Virologie et Immunologie
Directeur: Claude Daniel

Myriam Jean

Développement d'une thérapie génique utilisant le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) pour le traitement du diabète de type 2

Programme: Biologie
Directeur: Abderrazzak Merzouki
Codirecteur: Claude Guertin

Kianoush Khajeh-Rashidan

Identification et caractérisation de protéines associées avec la structure de Choristoneura fumiferana granulovirus.

Programme: Biologie
Directeur: Claude Guertin
Codirecteur: Yves Maufette

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
Codirecteur: Serge Parent

Chantal Langlois

Étude structure-fonction de l'endothéline-1: Détermination des éléments responsables de la sélectivité des récepteurs.

Programme: Biologie
Directeur: Alain Fournier

Valérie Lavastre (Boursière du FRSQ)

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 (Boursière du FRSQ)

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

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

Programme: Biologie

Directeur: Pierre Payment

François-Xavier Lussier

Construction de nouvelles souches bactériennes Gram+ pour l'expression de gènes hétérologues.

Programme: Biologie

Directeur: François Shareck

Codirecteur : François Denis

Maria Lymberopoulos

Localisation de la protéine virale UL24 dans les cellules infectées avec le virus l'herpès simplex.1.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Angela Pearson

Gabriel Marceau (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

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-müllrienne 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 (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

Rôle des filaments intermédiaires dans la physiologie du neutrophile.

Programme: Biologie

Directeur: Denis Girard

Kalum Muray

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

Programme: Biologie

Directeur: Michel Fournier

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

Codirectrice : Céline Audet

Julie Patenaude

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

Rôle des gamma c users dans l'inflammation.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Denis Girard

Isabelle Plante

Les mécanismes de régulation hépatique de la connexine 32 lors de l'hépatocarcinogénèse induite par l'hexachlorobenzène chez le rat femelle.

Programme: Biologie

Directeur: Michel Charbonneau

Codirecteur : Daniel Cyr

Claude Rathé (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

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

Programme: Biologie

Directeur: Denis Girard

Noël Raynal

Amélioration de l'efficacité thérapeutique de la décitabine par la génistéine dans le traitement de la leucémie.

Programme: Biologie
Directeur: Michel Charbonneau
Codirecteur: Richard L. Momparler

Anne-Pascale Richardson

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

Programme: Biologie
Directeur: François Lépine

Étienne Richer

Régulation de l'expression du gène Nramp1 au cours de la différenciation myéloïde.

Programme: Virologie et Immunologie
Directeur: Mathieu Cellier

Penny-Ann Rudd (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

Identification des cellules cibles du système nerveux central (SNC) susceptibles à une infection par les morbillivirus.

Programme: Virologie et Immunologie
Directrice: Véronica von Messling

Ingrid Saba (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

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
Codirecteur: Silvia Ivanova Todorova

Mourad Sabri

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

Programme: Biologie
Directeur: Charles Dozois

Éric Simard

La valorisation du lactosérum par fermentation : description et facettes d'une nouvelle technologie.

Programme: Biologie
Directeur: Claude Dupont
Codirecteur: François Shareck

Julien St-Jean

Caractérisation de l'adaptation du coronavirus dans le système nerveux central humain.

Programme: Virologie et Immunologie
Directeur: Pierre Talbot

Nicholas Svitek

Étude du rôle des protéines accessoires V et C des Morbillivirus dans l'immunosuppression.

Programme: Virologie et Immunologie
Directeur: Véronika Von Messling

Sophie Tessier

Marquage régio-spécifique des récepteurs ETA et ETB de l'endothéline à l'aide de sondes peptidiques photosensibles.

Programme: Biologie
Directeur: Alain Fournier

Arianne Tremblay

Production de plantes transgéniques pour le TuMV.

Programme: Biologie
Directeur: Jean-François Laliberté
Codirecteur : Armand Séguin

Julie Vézina

Ingénierie de la dioxygénase du biphényle.

Programme: Biologie
Directeur: Michel Sylvestre

Adrien Vinet

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^e cycle dans d'autres universités (5)

Sophie Charbonneau

Doctorat en médecine expérimentale, Université McGill

Détection et identification de diverses EPO recombinées par ES-MS.

Directrice: Christiane Ayotte

Stéphanie Nadzialek

Doctorat en Sciences, Université Notre-Dame de la Paix de Namur, Belgique

Titre

Directeur: Patrick Kestemont

Codirecteur: Daniel Cyr

Audrey Nisole

Stagiaire postdoctorale, Université de Montréal

Ingénierie des protéines.

Directrice: Joëlle Pelletier

Codirecteur: Claude Dupont

Kathryn Rodeheffer

Stagiaire postdoctorale, Université McGill

Caractérisation du rôle de la vitamine A dans la pathogenèse morbillivirale

Directrice: Véronika von Messling

Phuoc Tri Vuong

Doctorat en pharmacologie, Université de Montréal

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

Directeur: Brian Ward

Codirecteur: Charles Ramassamy

Étudiants réguliers à la maîtrise (97)

Alexandre Abella

Étude des bifidobacterium comme indicateur de sources diffuses de pollution.

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 porcine 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

Effects of xenoestrogens on male reproduction.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Daniel Cyr

Eliana Arias

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

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Rolf Morosoli

Caroline Aubé (Boursière du CRSNG)

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

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

Jacinthe Aubin (Boursière du FRSQ)

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

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Alain Fournier

Julie Auclair

Détermination de la diversité fonctionnelle du biofilm du dénitrificateur du Biodôme de Montréal.

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Richard Villemur

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

Chahrazed Belabani

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

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur : Peter Tijssen

Codirecteur: Maximilien Arella

Luc Bertrand (Boursier du FRSQ)

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

Chrystelle Betty

Titre Évaluation d'un vaccin inactivé contre la maladie de Carré.

Programme: Virologie et immunologie

Directrice: Veronica von Messling

Maude Bigras (boursière 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

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

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Denis Girard

Katherine Biron-Pain (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

Étude de la relation fonctionnelle entre la galectine-7 et MMP-9 dans le lymphome.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

François Bonami

Caractérisation du rôle de l'hémagglutinine dans la neurovirulence morbillivirale.

Programme: Virologie et Immunologie

Directrice: Veronika von Messling

Ariane Bouchard-Gagnon

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

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

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Claude Dupont

Codirecteur: Daniel Oth

Nathalie Boutet

Interactions entre les protéines de l'initiation de la traduction et la VPg du TuMV.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Jean-François Laliberté

Carole Gwenaëlle Campion (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

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: Richard Trudel

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 HAQ chez Pseudomonas aeruginosa.

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: François Lépin

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

Benoît Charbonneau

Vaccins circovirus.

Programme: Virologie et Immunologie
Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)
Codirecteur: Yves St-Pierre

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)

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

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

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 (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

Étude d'une protéine hypothétique impliquée dans la virulence et la communication intercellulaire chez Pseudomonas aeruginosa.

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Éric Déziel

Codirecteur: François Lépine

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

Jérémie Desrosiers

Implication du diabète de grossesse et des contaminations environnementales sur le système dopaminergique placentaire.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directrice: Cathy Vaillancourt

Ngoc Duc Doan (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

Développement et optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura dans la modification post-synthèse des peptides en phase solide.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Alain Fournier

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

Dominique Favreau (Boursier du CIHR)

Modulation d'expression de gènes et rôle dans la réponse antivirale de cellules neurales humaines suite à l'infection par le coronavirus humain HCoV-OC43.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Pierre Talbot

Codirecteur: Marc Desforges

Eugène Francoeur

Développement d'une sonde photoactivable conçue pour vérifier et caractériser la dimérisation des récepteurs Et-A et Et-B.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Alain Fournier

Josée Frappier

Identification de peptides liant l'endothéline-1.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Alain Fournier

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

Julie Gauthier

Développement d'un modèle in vitro pour l'étude du métabolisme de stéroïdes anabolisants androgènes.

Programme: Sciences expérimentales de la santé
Directrice: Christiane Ayotte

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 S. lividans.

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Rolf Morosoli

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
Codirecteur: Yves St-Pierre

Julien Guimond

Protéines sécrétées par le système TAT chez Streptomyces lividans.

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Rolf Morosoli

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

Jean-François Hupé (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

Étude de certaines enzymes produites par des bactéries aérobies thermophiles isolées d'un bioréacteur traitant le lisier de porc.

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Réjean Beaudet
Codirecteur: Pierre Juteau

Martine Isabelle (boursière du CRSNG, Boursière de la FPPQ)

Isolement et caractérisation des microorganismes capables de métaboliser les estrogènes dans le lisier de porc.

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Pierre Juteau

Roozbeh Khosravi

Maladies parodontales et obésité chez les enfants.

Programme: Sciences expérimentales de la santé
Directrice: Belinda Nicolau

Randa Kortbaoui

Suivi de marqueurs géniques humains et animaux dans des eaux contaminées par une pollution fécale.

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Richard Villemur

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
Codirecteur: André Morin (Imperial Tobacco)

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

Sandra Lai (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

La motilité de type "swarming" et la résistance aux antibiotiques chez Pseudomonas aeruginosa.

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Éric Déziel

Philippe Lamarche

Modulation de l'alloréactivité et du rejet de greffe à l'aide de ligands peptidiques modifiés.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Claude Daniel

Dave Lanoix (Boursier des IRSC)

Caractérisation des récepteurs de la mélatonine dans le système placentaire humain.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directrice: Cathy Vaillancourt

Véronique Laurin

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

Programme : Microbiologie appliquée

Directeur: Richard Villemur

Codirecteur : serge Parent

Geneviève Lavoie

Relations fonctionnelles entre les protéines kinases(CPKC) et les méthylases de l'ADN (DNMT).

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

Geneviève Lavoie

Importance de la phosphorylation des méthylases de l'ADN par les sérines/thréonines kinases.

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Pierre Juteau

Gabriel André Leiva-Torres

Le rôle du gène viral UL24 dans la latence et la réactivation du virus de l'herpès simplex 1

Programme: Virologie et Immunologie

Directrice: Angela Pearson

Simon Léveillé (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

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

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Charles Dozois

Fanny Longpré (Prix INRS-CRSNG)

Régulation neuronale du facteur de transcription nucléaire NF- κ 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
Codirecteur : Claude Dupont

Isabelle Meunier (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

Répertoire des lymphocytes B1 et B2 en réponse au virus de la chorioméningite lymphocytaire.

Programme: Virologie et Immunologie
Directeur: Alain Lamarre

Marie-Hélène Mondou

*Production de protéines d'intérêt dans *S. lividans* et caractérisation de leurs activités biologiques.*

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: François Shareck
Codirecteur: Pierre Lemieux (Technologie Biolactis Inc.)

Olivier Morisset (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Identification des paramètres permettant l'optimisation de la production et de la virulence de *Beauveria bassiana*.*

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Claude Guertin

Aurore Nicol

Expression et régulation de la voie de signalisation de l'ILK pendant le développement postnatal dans l'épididyme du rat.

Programme: Sciences expérimentales de la santé
Directeur: Daniel Cyr

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)

Isabelle Paquin

*Élaboration d'une stratégie de lutte contre *Otiorhynchus ovatus* dans les pépinières du Québec.*

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Claude Guertin

Michelle Picard-Aitken (Boursière du FQRNT)

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

Julie Potvin-Barakatt

Étude de procédés complémentaires au traitement aérobie thermophile du lisier de porc.

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Pierre Juteau

Louis-Philippe Précourt

Détermination des effets probiotiques de bactéries lactiques au niveau de l'intestin, de la régulation de la lipidémie et du cancer.

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
Codirecteur: Richard Sears (Station de recherche des îles Mingan)

Julie Proulx (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Génération de mutants dans les systèmes de transport d'ions de souches de *Escherichia coli* pathogènes.*

Programme: Microbiologie appliquée
Directeur: Charles Dozois

Concetta Restieri

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 (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

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 ¹³C 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

Codirecteur: Alain Lamarre

Jean-Simon Roy (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

Rôle de MMP.9 dans l'agressivité de certains lymphomes.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

Catherine Saint-Laurent Thibault

Effet du peptide amyloïde sur l'expression des récepteurs de l'endothéline.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Charles Ramassamy

Shaghayegh Safakhoo

Sous-localisation de la connexine 43 dans les cellules de neuroblastomes: les mécanismes responsables.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Maximilien Arella

Jakub Sawiki

Caractérisation du produit du gène egt du granulovirus de Choristoneura fumiferana (ChfuGV).

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Claude Guertin

Codirecteur: Abderrazzak Merzouki

Julie Séguin

Clonage, expression et caractérisation de déacétylases de Streptomyces coelicolor.

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: François Shareck

Codirecteur : Claude Dupont

Faïza Smaoui

Clonage, expression in vivo des facteurs de croissance FGF-2 et PDGFbb, et livraison de gènes par le chitosane

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Abderrazzak Merzouki

Codirecteur : Michael Buschmann

Samia Tazi

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

Julien Tremblay

Mise au point d'un milieu de culture visant à favoriser la motilité de type "swarming" chez Pseudomonas aeruginosa.

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Éric Déziel

Kathy Turcotte (Boursière du FRSQ)

Mise au point de méthodes permettant l'identification de protéines cellulaires liant l'urotensine II.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Alain Fournier

Mélanie Turgis

Étude de la radiosensibilisation bactérienne et applications dans la viande hachée pour le développement d'un procédé industriel.

Programme: Microbiologie appliquée

Directrice: Monique Lacroix

Laura-Daniela Ursachi

Étude de la radorésistance et de la radiosensibilité bactérienne: étude du mécanisme.

Programme: Microbiologie appliquée

Directrice: Monique Lacroix

Frédéric Veyrier

Étude fonctionnelle des homologues MntH bactériens.

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Mathieu Cellier

Mélanie Viau (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

Effets des contaminants environnementaux sur le système sérotoninergique placentaire.

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directrice: Cathy Vaillancourt

Étudiants inscrits au 2^e cycle dans d'autres universités (4)

Madeleine Arsenault

Maîtrise en biochimie, Université de Moncton

Caractérisation du mécanisme d'action du récepteur sérotoninergique de type 5-HT_{2A} dans les cellules de choriocarcinomes placentaires humains BeWo et JEG-3

Directrice: Cathy Vaillancourt

Éric Caron

Maîtrise en génie civil, École Polytechnique de Montréal

Étude de la désinfection.

Directrice: Michèle Prévost

Codirecteur: Pierre Payment

Gabriel Chevrefils

Maîtrise en génie civil, École Polytechnique de Montréal

Étude de la désinfection.

Directrice: Michèle Prévost

Codirecteur: Pierre Payment

Jamal Ziani

Maîtrise en biologie, Université du Québec à Montréal

Utilisation de Beauveria bassiana dans le contrôle des populations de la punaise terne, Lygus lineolaris, dans les vignobles du Sud du Québec ».

Directeur: Claude Guertin

Diplômé– Doctorat en biologie (4)

Kianoush Khajeh-Rashidan

Identification, characterization and phylogenetic analyses of genes encoding structural and regulatory proteins located within two conserved regions on the Choristoneura fumiferana Granulovirus Genome.

Directeur: Claude Guertin

Codirecteur: Yves Maufette

Diplômé : 2 novembre 2005

Chantal Langlois

Étude structure-activité de l'endothéline-1 : détermination d'éléments responsables de la liaison, de l'activation et de la sélectivité des récepteurs ETA et ETB.

Directeur : Alain Fournier

Diplômée : 25 mai 2006

Annie Locas

Évaluation de la qualité microbiologique d'eaux souterraines utilisées comme source d'approvisionnement et eau potable au Québec.

Directeur : Pierre Payment

Diplômée : 25 mai 2006

Sophie Tessier

Marquage régio-spécifique des récepteurs ETA et ETB de l'endothéline à l'aide de sondes peptidiques photosensibles.

Directeur : Alain Fournier

Diplômée : 25 mai 2006

Diplômés– Doctorat en virologie et immunologie (4)

Louis de Léséleuc

Rôles divergents du récepteur orphelin Nur77 dans la régulation de l'apoptose.

Directeur : François Denis

Diplômé : 15 mars 2006

Martin Giroux

Phénotype, fonctions et développement des cellules NKT non restreintes par CD1D.

Directeur : François Denis

Diplômé : 2 novembre 2005

Martin Pelletier

Effets de l'interleukine-15 et de l'interleukine-21 sur les neutrophiles.

Directeur : Denis Girard

Diplômé : 15 mars 2006-12-06

Étienne Richer

Régulation de l'expression du gène NRAMP1 au cours de la différenciation myéloïde.

Directeur : Mathieu Cellier

Diplômé : 14 décembre 2005

Diplômés– Maîtrise en microbiologie appliquée (15)

Eliana Arias

Effet des mutations de protéases et chaperonnes sur les systèmes Sec et Tat de sécrétion de protéines chez Streptomyces lividans et Streptomyces albus.

Directeur : Rolf Morosoli

Diplômé : 15 mars 2006

Raúl Alberto Arroyo Galicia

Évaluation du potentiel d'une matrice protéique malléable de lactosérum fermenté en tant qu'excipient pharmaceutique.

Directeur : Claude Dupont

Codirecteur : François Shareck

Diplômé : 21 juin 2005

Barbara Augustin

Analyse transcriptionnelle des gènes conservés chez la souche uropathogène Escherichia coli CFT073 dans le tractus urinaire de la souris.

Directeur : Charles Dozois

Codirecteur : France Daigle

Diplômé : 25 mai 2006

Mélissa Caza

Caractérisation des gènes iroBCDEN chez la souche Escherichia coli x7122 pathogène aviaire.

Directeur : Charles Dozois

Codirecteur : François Lépine

Diplômée : 21 juin 2006

Laetitia Cortes

Étude des deux gènes de la famille Nramp chez Dictyostelium discoideum

Directeur : Mathieu Cellier

Diplômée : 25 mai 2006

Céline Gauthier

Sécrétion de la xylanase B par les systèmes SEC et TAT chez Streptomyces lividans.

Directeur : Rolf Morosoli

Diplômée : 2 novembre 2005

Véronique Laurin

Caractérisation microbiologique et optimisation de la dénitrification en milieu marin au Biodôme de Montréal.

Directeur : Richard Villemur

Codirecteur : Serge Parent

Diplômée : 15 mars 2006

Simon Léveillé

Isolement de gènes pathospécifiques d'une souche uropathogène d'Escherichia coli et caractérisation de facteurs de virulence identifiés.

Directeur : Charles Dozois
Diplômée : 15 mars 2006

Marie-Hélène Mondou

Développement d'un système d'expression de protéines d'intérêt chez Streptomyces lividans dans une solution résiduelle de lactosérum.

Directeur : François Shareck
Codirecteur : Pierre Lemieux
Diplômée : 25 mai 2006

Mounia Oussalah

L'effet antimicrobien des films biodégradables à base d'huiles essentielles et le mécanisme d'action de trois huiles essentielles sur des bactéries Gram-positif et Gram-négatif.

Directeur : Monique Lacroix
Codirecteur : Linda Saucier
Diplômée : 15 mars 2006

Louis-Philippe Précourt

Évaluation du potentiel probiotique de différentes souches de Lactobacillus kefiranofaciens.

Directeur : François Shareck
Codirecteur : Pierre Lemieux
Diplômée : 25 mai 2006

Jakub Sawicki

Caractérisation moléculaire et immunobiologique de la protéine EGT du granulovirus de Choristoneura fumiferana (ChfuGV).

Directeur : Claude Guertin
Codirecteur : Abderrazzak Merzouki
Diplômée : 25 mai 2006

Sami Tazi

Identification et caractérisation du gène P49 du granulovirus de Choristoneura fumiferana (ChfuGV) : expression de la protéine P49 recombinante dans un système procaryote et eucaryote et production d'anticorps anti-P49.

Directeur : Abderrazzak Merzouki
Codirecteur : Claude Guertin
Diplômée : 15 mars 2006

Ngoc Hoa Tran

Évaluation de procédés de biofiltration et de boues activées pour compléter l'épuration du lisier de porc à la suite du premier traitement aérobique thermophile.

Directeur : Jean-Guy Bisaillon

Codirecteur : Pierre Juteau

Diplômée : 21 juin 2005

Catherine Viel

Complexe multiprotéique formé autour de la VPg-Pro du virus de la mosaïque du navet (TuMV).

Directeur : Jean-François Laliberté

Diplômée : 21 juin 2005

Diplômés – Maîtrise en sciences expérimentales de la santé (7)

Jayaprakash Aravindakshan

Effects of Xenoestrogens on male reproduction

Directeur : Daniel Cyr

Diplômée : 25 mai 2006

François Binet

Rôle de la synthèse protéique dans l'apoptose des neutrophiles: rôle potentiel de l'annexine-1.

Directeur : Denis Girard

Diplômée : 15 mars 2006

Hélène Cavalli

*Apoptose des neutrophiles humains induite par deux agents anti-cancéreux, le trioxyde d'arsenic et la *Viscum album agglutine-1*.*

Directeur : Denis Girard

Diplômée : 25 mai 2006

Julie de Gagné

Réponse des macrophages murins exposés à des métaux lourds.

Directeur : Michel Fournier

Diplômée : 2 novembre 2005

Patrick Gauvin

Effets d'un mélange de BPC sur la communication intercellulaire dans le foie chez le rat.

Directeur : Michel Charbonneau

Codirecteur : Daniel Cyr

Diplômée : 2 novembre 2005

Alexandra Louimaire

À la recherche de séquences liant l'endothéline-1.

Directeur : Alain Fournier

Diplômée : 25 mai 2006

Joanna Prime

Mesure de la longueur des télomères: un outil de détermination de l'âge des cétacés applicable aux recherches en écotoxicologie.

Directeur : Michel Fournier

Codirecteur : Richard Sears

Diplômée : 14 décembre 2005

Diplômés – Maîtrise en virologie et immunologie (7)

Véronique Allard

Génération de cellules T régulatrices artificielles

Directeur : François Denis

Diplômée : 2 novembre 2005

Nathalie Boutet

Interactions entre les protéines de l'initiation de la traduction et les protéines liées au génome du virus de la mosaïque du navet.

Directeur : Jean-François Laliberté

Diplômée : 25 mai 2006

Benoit Charbonneau

Développement d'un vaccin adénoviral exprimant la nucléocapside du circovirus porcin de type 2.

Directeur : Yves St-Pierre

Diplômée : 15 mars 2006

Caroline Hébert-Benoit

Identification et caractérisation des allopeptidies naturels reconnus par la cellule T2.102.

Directeur : Claude Daniel

Diplômée : 2 novembre 2005

Josée Leblanc

Caractérisation moléculaire des protéines p34 et p39

Directeur : Claude Guertin

Codirecteur : Abderrazzak Merzouki

Diplômée : 2 novembre 2005

Ingrid Saba

Rôle de Dok-1 dans l'activation et le développement des lymphocytes T.

Directeur : Pascale Duplay

Diplômée : 21 juin 2005

Frédéric Veyrier

Étude des transporteurs de manganèse bactériens de la famille Nramp

Directeur : Mathieu Cellier

Diplômée : 15 mars 2006

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 oxidase) 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-épiandrostérone. En certains cas, l'excrétion normale de certains

métabolites hydroxylés est supprimée alors que d'autres sont augmentés (J.F. Lévesque, J. Roy, P. Bérher). 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 ¹³C 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 ¹³C 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 ¹³C 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^{ème} 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 *Desulfitobacterium hafniense* PCP-1

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

Desulfitobacterium hafniense (anciennement *frappieri*) PCP-1 est un microorganisme anaérobie isolé d'un consortium méthanique pouvant dégrader le pentachlorophénol (PCP). C'est le seul microorganisme anaérobie connu pouvant transformer le PCP en 3-chlorophénol et déshalogéner des chlorophénols en position *ortho*, *meta* et *para*. Plusieurs enzymes sont impliquées pour effectuer la déshalogénéation réductrice 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. Nos travaux s'intéressent présentement à la purification et caractérisation de deux nouvelles déshalogénases; l'une est induite par le 3,5-DCP (bien qu'elle ne puisse le dégrader), et l'autre est induite par le 2,4,6-trichlorophénol. Ces enzymes sont très efficaces pour déshalogéner le pentachlorophénol et autres chlorophénols fortement chlorés. La purification et une caractérisation partielle de ces enzymes montrent qu'elles sont différentes des autres déshalogénases décrites dans la littérature. 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 et de leurs potentiels enzymatiques.

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

Un traitement aérobie 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 appartiendraient à une nouvelle espèce microbienne (et possiblement un nouveau genre) n'ayant jamais été cultivée. La souche T3 est présentement à l'étude comme représentante de cette espèce. Ce microorganisme est un bacille de 0.3-0.4 µ x 2-2.5 µ pouvant sporuler. Il 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 %. Les microorganismes thermophiles de notre collection présentent plusieurs activités enzymatiques intéressantes. Entre autres, des activités de phosphatases acides et alcalines, estérases, galactosidases, glucosidases, xylanases et cellulases ont été détectées. A partir de la flore microbienne provenant du réacteur thermophile et d'échantillons de sols et de compost, nous effectuons présentement des enrichissements en conditions thermophiles en présence de différents substrats. Ces enrichissements seront utilisés dans une approche métagénomique de recherche d'enzymes et par une approche plus conventionnelle, impliquant l'isolement et la caractérisation des bactéries thermophiles présentes. Nos travaux s'orientent vers l'isolement et la caractérisation de nouvelles enzymes thermostables ayant des possibilités d'applications industrielles.

* * * * *

Jacques BERNIER

Immunotoxicité des polluants environnementaux

Collaborateur interne: Dr Michel Fournier

L'objectif principal de ce projet est de caractériser l'effet des polluants environnementaux sur l'activation des lymphocytes T et macrophages. Différents polluants sont étudiés afin de déterminer s'ils causent des changements aux niveaux de l'expression de certains gènes de ces cellules. Nous cherchons à déterminer plus spécifiquement, si ces polluants provoquent des changements épigénétiques pouvant conduire à l'expression ou à la répression des gènes nécessaires au bon fonctionnement de ces cellules. Parmi les changements épigénétiques étudiés, l'activité des histones déacétylases semble la plus susceptible d'être perturbée. Ainsi une modification des niveaux d'acétylation de histones H3 et H4 au site de certain gène peut expliquer leur expression ou répression. Ce type de changement est particulièrement important dans le contrôle de l'induction d'apoptose et dans la transformation néoplasique des cellules.

* * * * *

Séquelles des brûlures graves sur le système immunitaire

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

La brûlure sévère constitue un des traumatismes des plus intenses et des plus invasifs chez l'humain. Malgré les avancées incroyables qui permettent aux victimes d'être soignées adéquatement, les conséquences de ces blessures peuvent perdurer et altérer divers systèmes de l'organisme, entre autres les systèmes endocrinien et immunitaire. Ainsi, il a été observé, chez les grands brûlés, un état d'immunosuppression rendant les patients vulnérables aux infections. Cette dépression du système immunitaire est la conséquence d'une réaction inflammatoire exagérée en réponse aux niveaux élevés d'endotoxines circulantes et est caractérisée par un état de

tolérance envers celles-ci. Ce processus de tolérance qui survient prédispose l'organisme à l'apparition de septicémies qui sont une des causes majeures de mortalité chez les grands brûlés.

Des études antérieures faites dans notre laboratoire ont démontré une importante migration de cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires, et ce au moment même où l'état d'immunosuppression apparaissait. Les cellules dendritiques sont des cellules sentinelles capables de répondre à divers pathogènes via l'activation de leurs récepteurs *toll-like* (TLRs) permettant ainsi d'orienter et d'initier une réponse immunitaire adéquate. L'objectif des travaux était donc d'élucider le rôle des cellules dendritiques dans l'apparition de cet état de tolérance aux endotoxines suivant une brûlure sévère. Les divers travaux ciblant les cellules dendritiques ont permis de démontrer que l'expression et la cascade d'activation intracellulaire du TLR4 étaient altérées. Ces perturbations affectent les cellules dendritiques qui deviennent incapables d'initier l'activation des cellules T d'où l'apparition de tolérance aux endotoxines. Les études qui sont maintenant en cours tentent d'élucider les mécanismes impliqués dans l'inactivation du TLR4. De plus, nous étudions l'importance des modifications épigénétiques dans la régulation de l'expression des gènes pouvant mener à un état de tolérance suivant une brûlure sévère. Cette étude permettra d'élucider l'importance des phénomènes épigénétiques et de développer des nouvelles approches thérapeutiques.

Les brûlures sévères induisent également des perturbations au niveau du système endocrinien. Le stress associé au traumatisme est caractérisé par une forte production de glucocorticoïdes. Ces hormones possèdent une action immuno-régulatrice importante. Une étude réalisée dans le laboratoire a démontré un lien de cause à effet entre l'importante production d'hormones de stress suivant le traumatisme et une mortalité accentuée des lymphocytes T en maturation dans le thymus causant une atrophie de l'organe. Les lymphocytes T jouent un rôle important dans l'expansion et la spécificité de la réponse

immunitaire. L'activité de ces cellules est essentielle à l'organisme pour l'aider à se défendre adéquatement contre les pathogènes. Par ailleurs, les glucocorticoïdes affectent aussi les lymphocytes T matures présents dans les organes périphériques comme la rate et les ganglions en diminuant leur activation et en favorisant une réponse de type anti-inflammatoire. Nos travaux ont montré une acquisition de résistance des lymphocytes T à l'action immuno-régulatrice des glucocorticoïdes suivant une brûlure sévère. Cette résistance est caractérisée par une forte prolifération des cellules T et une production importante d'interféron- γ , une cytokine dont les propriétés sont associées à la réponse inflammatoire. La résistance aux glucocorticoïdes est un phénomène qui s'avère particulièrement dangereux pour le patient gravement brûlé puisque son système immunitaire ne répond plus à l'action anti-inflammatoire qu'exercent ces hormones. À long terme, cette réponse inflammatoire systémique prédispose le patient au choc septique et augmente l'incidence de mortalité. Une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la régulation de la réponse immunitaire suivant la brûlure sévère nous permettra d'identifier des voies thérapeutiques qui diminueront le temps d'hospitalisation et augmenteront les chances de survie des grands-brûlés.

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, tous membres 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 de déterminer si ces canaux de chlore peuvent constituer un substrat pour le CD45.

Utilisant le même modèle cellulaire, nous avons établi que l'absence du CD45 est liée à un changement de la distribution intracellulaire de certaines protéines impliquées dans l'apoptose nucléaire. Parmi ces dernières, le DFF40, une endonucléase, fait l'objet de nos recherches. Une perte dans la localisation nucléaire de cette protéine peut-être responsable de l'absence de fragmentation de l'ADN. Nous cherchons à déterminer quel autre cofacteur peut expliquer la perte de localisation du DFF40.

* * * * *

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. Pour ce faire, nous travaillons à comprendre les mécanismes d'action de certains 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), un composé prioritaire au Canada qui a anciennement été utilisé comme fongicide et qui est toujours bien présent dans l'environnement. L'effet de ce composé sur le foie et le sein est au centre de nos préoccupations.

Au niveau du foie, la porphyrie, un désordre métabolique, est induite par l'HCB chez le rat femelle mais pas chez le rat mâle. Une dimorphisme sexuel identique est observé

pour l'hépatocarcinogénèse, à savoir que les femelles sont aussi nettement plus sensibles au développement de cancer du foie. À l'aide d'un modèle d'exposition *in vivo* et de modèles *in vitro* de cultures cellulaires, nous étudions les mécanismes moléculaires par lesquels la communication et l'adhésion entre les cellules sont perturbées par l'HCB dans le foie des rats femelles uniquement. La voie de signalisation de l'ILK, les facteurs de transcription, la méthylation de l'ADN et l'activité des histones déacétylase figurent parmi les paramètres étudiés.

Au niveau du cancer du sein, les données épidémiologiques sont équivoques quant au rôle de l'exposition aux organochlorés, incluant l'HCB, dans cette pathologie. Nous avons élaboré un modèle pharmacocinétique à base physiologique qui nous utilisons pour développer de nouveaux outils de mesure de l'exposition aux organochlorés pour les études épidémiologiques. Notre équipe étudie aussi l'activité pro-cancérogène de l'HCB et de d'autres organochlorés, notamment le DDE et le β -hexachlorocyclohexane. Nos travaux sur les mécanismes d'action portent sur la prolifération cellulaire, la communication et l'adhésion cellulaire, et la longévité (expression de la télomérase). L'HCB, qui est un agent mitogène pour les cellules épithéliales mammaires, exerce son action par la voie de signalisation de l'erbB2 et de l'EGF (*epidermal growth factor*). 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

Régulation du rejet de greffe d'organe par les voies d'alloréactivité directe et indirecte.

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 lors de greffes d'organes. Ces antigènes peuvent être

reconnus par le système immunitaire du receveur de deux façons distinctes. D'une part, ils peuvent être reconnus sur les cellules dont l'origine est celle du donneur, phénomène que l'on appelle alloréactivité directe. D'autre part, des fragments de ces antigènes peuvent être présentés par les cellules présentatrices d'antigènes du receveur, phénomène appelé alloréactivité indirecte. De nombreuses études ont démontré l'importance de l'alloréactivité directe dans le processus de rejet aigu. Cependant, l'étude du rôle de la voie d'alloréactivité indirecte dans le processus de rejet a été longtemps négligée. Des travaux récents suggèrent que cette dernière serait tout aussi importante, en particulier au niveau du rejet chronique sur lequel les immunosuppresseurs utilisés cliniquement ont peu d'effet.

Notre programme de recherche vise à déterminer *in vivo* les mécanismes d'activation des voies d'alloréactivité directe et indirecte et leurs contributions dans le rejet de greffes aigu et chronique. Nous avons démontré que les cellules T CD4⁺ activées par l'une ou l'autre de ces voies d'alloréactivité reconnaissent leur antigène dans des sites physiologiques différents. Plus importants encore, nous avons également démontré que certaines populations de cellules immunitaires effectrices du rejet (lymphocytes T cytotoxiques, lymphocytes B) étaient différemment régulées selon les voies d'alloréactivité directe et indirecte. Nos objectifs de recherche pour les prochaines années sont de caractériser *ex vivo* et *in vivo* où et comment se font les interactions entre les différentes populations de cellules immunitaires impliquées dans le rejet, et de définir les interactions moléculaires responsables de ces différentes réponses.

L'immunostimulation par les ProtéosomesTM: caractérisation cellulaire et moléculaire.

L'introduction de la vaccination dans la pratique médicale, au début du 19^e siècle, a été un des facteurs importants permettant d'améliorer la santé et l'espérance de vie de la population humaine. Malgré quelques succès retentissants, entre autres l'éradication du virus

de la variole en 1979, des vaccins efficaces ne sont toujours pas disponibles contre plusieurs importantes maladies d'origine virale ou bactérienne. Le développement de nouveaux vaccins ou l'amélioration de vaccins existants nécessite une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques responsables de l'induction d'une réponse immunitaire protectrice de longue durée.

Une nouvelle technologie (Protéosomes™) permettant d'améliorer de façon significative l'efficacité de la vaccination contre certains pathogènes humains a été développée par la compagnie ID Biomedical (maintenant détenue par GlaxoSmithKline). Nos travaux visent à caractériser davantage les mécanismes par lesquels cette réponse vaccinale est améliorée. Nous avons émis l'hypothèse qu'une meilleure prise en charge des constituants du vaccin par les cellules du système immunitaire responsables d'initier la réponse immunitaire spécifique, en particulier les cellules dendritiques (DC), est à la base de l'efficacité des Protéosomes™. Les objectifs de ce nouveau programme de recherche sont d'étudier comment ces Protéosomes™ modulent l'activation et la fonction de présentation d'antigènes des DCs, et de caractériser qualitativement et quantitativement la réponse immunitaire spécifique induite suite à la vaccination par les Protéosomes™. Différentes technologies de vaccination seront comparées dans le but de mettre en évidence les mécanismes propres à chacune. Ces travaux permettront d'évaluer à plus long terme si l'augmentation des fonctions de présentation d'antigène par les DCs se traduit par l'induction d'une réponse immunitaire spécifique quantitativement plus importante, et de longue durée.

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 immunoprivilegiés 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

Régulation des fonctions du macrophage et mécanismes de pathogénèse du parasite *Leishmania*

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). 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. Conséquemment, nous nous intéressons aux mécanismes par lesquels *Leishmania* module les voies de signalisation impliquées dans la translocation nucléaire de la PKC- α .

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 caractérisation moléculaire des vacuoles induites par des mutants de virulence contribuera à élucider et comprendre des problèmes fondamentaux de pathogénèse 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

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. Nous étudions les changements dans la localisation et l'activité des protéines impliqués dans la réparation d'ADN chez l'ovocyte et chez d'autres cellules.

Développement des méthodes de stérilisation de plusieurs espèces

La stérilisation de souris à des fins scientifiques était réalisée avec un protocole en voie d'être breveté. Ces souris infertiles agissent comme modèle de ménopause. Ce modèle a plusieurs avantages par rapport aux autres incluant la présence de tissus ovariens et la possibilité d'utiliser des souris de n'importe quel âge. Nos connaissances et expertises seront utilisées pour d'autres espèces. Nous adaptons nos méthodes afin de contrôler les populations d'animaux domestiques devenus sauvages qui causent des problèmes environnementaux (chats, chiens, lapins, etc.); de stériliser les animaux de compagnie sans chirurgie et de contrôler les populations d'animaux habitant un terrain restreint (chevreuil, éléphant, etc). En même temps, le modèle murine est employé afin d'étudier les effets néfastes de la ménopause, incluant le cancer ovarien, le diabète, l'Alzheimer's, et les maladies cardiovasculaires.

* * * * *

Éric DÉZIEL

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-alkylquinolines 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 HAQ 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 antimicrobiens efficaces contre *Pseudomonas aeruginosa*.

Ce projet vise à accroître 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* ainsi que 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 dans 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. Ces derniers, le prototype d'une communauté microbienne, consistent 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 soit de plus en plus acceptée, les

caractéristiques génétiques et physiologiques définissant la multicellularité sont encore très mal 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

Collaborateurs externes: Dr Pier Paolo Pandolfi, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

Dr Marcel Deckert,
Université de Nice, France

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, Dok-1 et Dok-2, 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. Pour mettre en évidence de nouvelles voies de signalisation régulées par Dok-1, nous nous sommes intéressés à identifier les gènes dont l'expression est régulée par Dok1. Pour cela, nous avons comparé, par Q-RT-PCR, le transcriptome de cellules T surexprimant Dok-1 aux profils obtenus avec des cellules T témoins. D'autre part, nous analysons chez des souris Dok-1^{-/-} les conséquences fonctionnelles et transcriptionnelles liées à l'extinction de l'expression de Dok1.

La caractérisation de nouvelles voies de signalisation régulées par Dok1 pourrait permettre une meilleure compréhension des

mécanismes complexes régulant l'homéostasie des réponses lymphocytaires.

Claude DUPONT

Études structure/fonction des glycosuries 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 "(β/α)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 DBO₅/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 et de ses récepteurs

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'activité vasoconstrictrice et de durée d'action, c'est une des substances les plus puissantes à avoir

été identifiées 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 constrictrice du peptide. De façon plus globale, nous avons maintenant des indices qui nous suggèrent que l'activité biologique de ET serait étroitement associée à un mécanisme de transfert de charge intramoléculaire. 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 plusieurs sondes spécifiques et la tâche du photomarquage des récepteurs est en progression. Nous avons par exemple démontré que le segment transmembranaire V (TM-V) des récepteurs participe au phénomène de liaison des ligands.

* * * * *

Caractérisation structurale et pharmacologique du peptide urotensine II et de son récepteur UT

L'urotensine II (U-II) est un peptide présent dans divers systèmes biologiques dont les

systèmes nerveux et cardio-vasculaires. Au niveau de ce dernier, il a été montré que certains tissus étaient très sensibles à U-II puisque des contractions des muscles lisses vasculaires peuvent être induites à des concentrations de ligand de l'ordre du picomolaire. Bien que son efficacité et sa durée d'action soient relativement faibles, sa capacité à induire une action à des concentrations aussi faibles en fait le composé vasoconstricteur le plus puissant décrit jusqu'à maintenant. Cet effet nous a amenés à explorer le mode d'interaction à l'échelle moléculaire du peptide U-II avec son récepteur membranaire appelé UT. De façon parallèle, nous étudions les propriétés structurales et pharmacologiques du ligand U-II et la géométrie du récepteur UT, une protéine à 7 domaines transmembranaires. Nos travaux ont permis de proposer une conformation biologiquement active de U-II et l'identification d'un antagoniste non-peptidique reconnaissant UT. Également, les segments structuraux du récepteur UT ont été synthétisés et chacun d'entre eux est maintenant étudié au moyen d'analyses spectroscopiques telles la résonance magnétique nucléaire et le dichroïsme circulaire afin d'identifier leur conformation respective. Nous avons ainsi récemment observé que le ligand agoniste U-II était capable d'interagir avec les boucles extracellulaires II et III (EC-II et EC-III) mais que pour un antagoniste tel l'urantide, seule la boucle EC-II semble en mesure de reconnaître ce ligand. Une corrélation peut aussi être établie entre la capacité de liaison et l'arrangement spatial.

* * * * *

Développement de dérivés neuroprotecteurs du *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) et évaluation de leur résistance à la protéolyse

Le neuropeptide PACAP exerce une forte activité protectrice contre la neurodégénérescence dans certains modèles physiopathologiques d'atteintes du cerveau tels l'AVC et le Parkinson. Plus particulièrement, lorsqu'injecté par voie

intraveineuse après un choc ischémique, le PACAP peut stopper l'expansion de la zone infarctée dans les régions cérébrales lésées. Toutefois, à cause de sa nature peptidique, cette substance possède des propriétés pharmacocinétiques qui limitent son utilisation comme agent thérapeutique. Donc, dans le cadre de nos études, en collaboration avec des chercheurs de l'Unité INSERM U413 de Rouen (FR), des analogues du PACAP sont synthétisés dans le but de leur procurer une stabilité métabolique accrue. Cet objectif est atteint au moyen de modifications chimiques ciblées à l'intérieur de la molécule, ce qui favorise une résistance supérieure face aux peptidases et tout particulièrement, face à la dipeptidyl peptidase IV (DPP IV), la principale enzyme impliquée dans la dégradation du PACAP.

Ainsi, nos dérivés peptidiques synthétiques sont testés pour leur stabilité métabolique lors d'incubation dans du plasma sanguin ou en présence d'une solution de DPP IV purifiée. De plus, les analogues du PACAP sont évalués afin de déterminer leur capacité à induire la différenciation des cellules de phéochromocytomes de rat (PC-12), un modèle biologique de protection neuronale. Nos évaluations pharmacologiques récentes nous indiquent que la stabilité métabolique du PACAP peut être renforcée par le biais de modifications chimiques précises, en particulier dans l'extrémité N-terminale du peptide, sans altérer son action biologique. Le développement d'agonistes stables du PACAP représente dans les faits une première étape pour de futures applications cliniques.

* * * * *

Développement de dérivés de l'adrénomédulline (AM) humaine capables de chélater le technétium 99m et caractérisation de leurs propriétés en imagerie pulmonaire

Le diagnostic de l'embolie pulmonaire en médecine nucléaire utilise actuellement les macroaggrégats d'albumine (MAA) comme traceurs de la circulation dans les poumons. Malheureusement, la taille de ces molécules

ne permet pas la visualisation de la microcirculation pulmonaire ce qui nuit au diagnostic précoce. En collaboration avec une équipe de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal, nous avons récemment montré que l'adrénomédulline (AM), un peptide de 52 acides aminés, est capable de chélater le 99m Tc et que le complexe ainsi formé possède une affinité très significative pour les poumons. Bien que ce nouvel outil d'imagerie offre l'avantage d'être plus petit que les MAA, il demeure que le rendement de marquage de l'AM avec le 99m Tc n'est pas encore optimal avec les conditions actuellement développées dans nos laboratoires. De plus, la longueur du peptide constitue un défi sérieux pour une production facile et un usage clinique courant. Nous synthétisons donc des fragments de l'AM de même que d'autres peptides de la même famille, tels le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), l'amyline et l'AM-2, afin d'effectuer sur des préparations membranaires de poumons de chien, des tests de compétition avec de l'adrénomédulline marqué à l'iode radioactif. Les résultats de ces analyses nous ont permis de caractériser certains des pharmacophores essentiels pour le récepteur responsable de la sélectivité pour le tissu pulmonaire. De plus, afin d'optimiser les rendements de radiomarquage, nous poursuivons l'évaluation de différentes stratégies permettant de chélater le 99m Tc, telles l'ajout de groupements chélateurs sur le peptide, la formation de liens de coordination directement avec le peptide ou l'utilisation d'un chélateur intermédiaire échangeant le 99m Tc avec le dérivé.

* * * * *

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 (Na₂SO₃) 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 Na₂SO₃ 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, un entomopathogène naturel. Cette étude vise à évaluer ce potentiel et à 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 et l'anthonome de la fleur du fraisier. 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 les deux insectes. 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.

* * * * *

Développement de *Beauveria bassiana* comme myco-insecticide contre les insectes natifs et exotiques des forêts et des plantations

Collaborateurs externes: NARCan, Service canadien des forêts; SERG International; ECOBIUM

L'objectif du projet est le développement et l'amélioration des techniques d'identification, d'application et de production des champignons microscopiques utilisés comme myco-insecticides. Plus particulièrement, les travaux portent sur le criblage de différents isolats de *Beauveria bassiana* pour le contrôle des populations du charançon du pin blanc, le grand hylésine des pins et le longicorne brun asiatique. Des expériences sont conduites en laboratoire et sur le terrain afin de développer une stratégie de lutte biologique contre ces ravageurs.

* * * * *

Pierre JUTEAU

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, anoxique, anaérobie, mésophile, thermophile) a donc été amorcé. Des bactéries capables de dégrader l'estradiol, l'estrone et l'équol ont été isolées d'un bioréacteur d'échelle laboratoire traitant du lisier de porc. Ces bactéries font présentement l'objet d'une caractérisation exhaustive.

* * * * *

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

Collaborateur interne: Dr Réjean Beaudet
Collaborateurs externes : Drs Roch Joncas, Stéphane Godbout, Daniel-Yves Martin, Adrien N'Dayegamiye, Institut de recherche et développement en agroenvironnement (IRDA), Québec.
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 analysé le devenir d'antibiotiques ainsi que des gènes de résistance à ceux-ci au sein du traitement thermophile.

* * * * *

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

Collaborateur interne : Dr Richard Villemur
Collaborateur externe: Yves Comeau, École Polytechnique de Montréal; Grant Vandenberg, Université Laval, Québec; Serge Parent, Biodôme de Montréal

Ce projet 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, le Dr Juteau a participé à la conception du nouveau banc d'essai et à l'élaboration des stratégies d'opération. Il dirige également des travaux portant sur le suivi du devenir de pathogènes dans le bioprocédé de traitement.

* * * * *

Recherche d'enzymes thermostables d'intérêt industriel par une approche métagénomique

Collaborateurs internes : Drs François Denis, François Shareck, Réjean Beaudet, Richard Villemur
Collaborateur externe : Dr Yves Hurtubise, Laboratoires Choisy Ltée, Louiseville, Québec
Diverses industries utilisent des enzymes pour

remplacer des produits chimiques agressifs nuisibles à l'environnement. Comme ces enzymes sont des catalyseurs biologiques qui proviennent généralement de micro-organismes, leur découverte passe traditionnellement par l'isolement en culture pure de micro-organismes producteurs à partir d'échantillons environnementaux. Cependant, puisque seule une faible proportion (0.1 - 1%) des micro-organismes existants peut ainsi être obtenue en laboratoire en culture pure, la vaste majorité des enzymes présentes dans la nature échappe à cette méthode. Nous utilisons donc une approche métagénomique pour contourner ce problème. Ces travaux visent à enrichir des microflore aérobies thermophiles en fermenteur, à en extraire l'ADN, à fragmenter celui-ci, à le cloner et à cribler cette métagénobibliothèque ainsi formée. Nous utiliserons un ensemble d'équipements robotisés récemment acquis par l'INRS-IAF pour rechercher diverses activités et homologies de séquence d'ADN parmi ces dizaines de milliers de clones. Les clones positifs seront caractérisés et séquencés, et les plus intéressants seront clonés dans des vecteurs d'expression. Les enzymes seront ensuite produites en fermenteur et testées en conditions industrielles.

* * * * *

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. Dans notre laboratoire, nous cherchons à identifier les facteurs cellulaires indispensables pour la réplication du VHC. En effet, la réplication du virus chez la cellule hôte requiert une multitude d'interactions entre les protéines du virus et celles de la cellule hôte. L'identification et la caractérisation de ces interactions permettront l'identification de nouvelle cible thérapeutique qui pourrait permettre d'éliminer le virus de l'organisme.

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 partie 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 du VHC chez un modèle murin

Collaborateur interne : Dr Alain Lamarre

L'absence d'un modèle animal simple et reproductible du VHC, limite le développement d'inhibiteurs antiviraux ainsi que l'étude de la réplication du VHC. Dans notre laboratoire, nous développons un modèle murin basé sur la production de tumeur d'origines hépatiques humaines infectées par le VHC chez la souris. Ces tumeurs infectées rejettent du virus dans la circulation sanguine de l'animal, ce qui nous permet d'étudier la réplication du virus *in vivo*.

* * * * *

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 antioxydantes 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 Héléne Sanfaçon du Pacific Agro-Food Research Centre.

* * * * *

Développement d'un réplikon 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^{-/-}). 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^{-/-} 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^e 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, toutes les tentatives pour déterminer l'identité du ou des ligands du récepteur Ly49B sont restées sans succès. Le récepteur Ly49B demeure donc un « récepteur orphelin ».

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. Le taux élevé de cellules Ly49B⁺ dans la moelle osseuse suggère une apparition précoce de ce récepteur dans la différenciation des cellules de la lignée myéloïde. 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. Dans un modèle de co-engagement par des anticorps immobilisés, nous n'avons pas observé d'inhibition de l'activation via CD40, un récepteur majeur dans l'activation du macrophage. La suite de nos travaux portera notamment sur l'analyse plus poussée des conditions d'activation qui favorisent son expression en surface cellulaire, la recherche du ou des ligands de ce récepteur et sur l'identification des fonctions cellulaires affectées lors de son engagement.

* * * * *

François LÉPINE

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 pathogénécité 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 des sidérophores d *Escherichia coli*

Collaborateur interne: Dr Charles Dozois

Certaines souches pathogènes d'*E. coli* sont connues pour posséder des sidérophores dont le but est de chélater le fer nécessaire à la survie de cette bactérie dans son hôte. Nos travaux visent à caractériser ces composés par chromatographie liquide couplée à la

spectrométrie de masse, dans divers mutants afin de mieux comprendre la biosynthèse de ces composés.

* * * * *

Abderrazzak MERZOUKI

Thérapie génique

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 l'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'amyline qui pourraient jouer un rôle dans l'aggravation des troubles liés à la sécrétion de l'insuline.

Le dernier volet de notre programme de recherche vise à développer des vecteurs thérapeutiques exprimant les molécules FGF-2 et PBGF-BB pour la réparation du cartilage. En effet, de nombreux tissus articulaires peuvent perdre leur capacité à fonctionner normalement due à des lésions tissulaires et engendrer des pathologies articulaires telles que les arthrites. Les traitements disponibles à ce jour, permettant la réparation du cartilage endommagé, sont peu efficaces et nécessitent d'être améliorés. Le rôle angiogénique des facteurs de croissance FGF-2 et PDGF-BB dans des études de reconstitution tissulaire a largement été démontré, d'une part. D'autre part, le développement d'un polymère bioactif, le chitosane, a prouvé ses effets à induire la réparation des tissus cartilagineux. Basé sur cette découverte, nous proposons une alternative plus efficace de réparation articulaire par l'utilisation de molécules thérapeutiques pMerzFGF-2 et pMerzPDGF-BB livrées par le chitosane au niveau des sites articulaires et plus précisément les cartilages endommagés.

* * * * *

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 Isomerases) 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.

* * * * *

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 sécrété par les deux systèmes de sécrétion.

D'autre part des séquences de 7 nucléotides complémentaires à l'ARN ribosomiques 16S stimulent la traduction. Ces séquences particulières sont distribuées de façon relativement ordonnées dans le gène de structure de la xylanase A. La destruction de ces séquences semblent avoir un effet sur la traduction puisque la production d'enzyme est

réduite après enlèvement de quatre de ces séquences

* * * * *

Recherche de chaperonnes impliquées dans le repliement des protéines sécrétées par le système Tat.

Les protéines sécrétées par le système Tat sont repliées à l'intérieur de la cellule avant leur sécrétion. Cette opération suspecte la présence de certaines chaperonnes qui assistent au repliement des substrats Tat. Pour le moment aucune chaperonne de la sorte a été identifiée. Par plusieurs techniques des protéines qui se lient au précurseur de la xylanase C dans le cytoplasme ont été identifiées. Il s'agit entre autre de protéase et de protéines de fonction inconnue. Ces diverses protéines sont en cours de caractérisation par la méthode du double hybride qui met en évidence l'interaction protéine/protéine et aussi par l'interruption de ces gènes pour voir dans quelle mesure ils interfèrent dans la production d'une xylanase C active.

* * * * *

Belinda NICOLAU

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 Laloo, University of West Cape;

Dr Mariana Villarroel Dorrego, Universidad 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-Goiás;

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 corrélerent 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 procédons présentement à des interviews avec 1,500 cas incidents de cancer de la prostate et 1,500 témoins de la population générale. L'histoire professionnelle est obtenue afin d'évaluer le rôle de 100 substances chimiques professionnelles, incluant plusieurs modulateurs hormonaux. De plus, des informations sont 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 échantillons de salive sont recueillis 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 cm² 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 ont été identifiés à travers le Grand Montréal sur une période de deux ans et ont été invités à compléter un questionnaire administré par une intervieweuse. Nous procédons maintenant à l'analyse statistique 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, les habitudes de vie et le cancer du poumon

Co-Responsable: Dr Jack Siemiatycki, Université de Montréal;

Collaboratrice interne: Dr. Marie-Claude Rousseau, INRS-Institut Armand-Frappier;

Collaborateurs externes: Dr Bruce W. Case, Université McGill, Montréal;

Dr. Michal Abrahamowicz, Université McGill, Montréal;

Dr. Karen Leffondré, Université de Montréal

Dr. Bruce Case, Université McGill, Montréal;
Dr. Daniel Krewski, Université d'Ottawa

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. Cette étude cherche aussi à évaluer le rôle de plusieurs habitudes de vie dans l'incidence du cancer du poumon. 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.

* * * * *

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. Chez les personnes ayant un système immunitaire efficace, le virus peut causer des plaies et des conjonctivites récurrentes, ainsi que des encéphalites. De plus, les infections

génétales 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 post-transcriptionnelle durant l'infection avec le VHS-1.

Les caractéristiques particulières d'*UL24* en fait un excellent système 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 est utilisée. Ce projet mènera à une meilleure compréhension des mécanismes régulateurs viraux et cellulaires.

* * * * *

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

Le gène viral *UL24* est conservé parmi toutes les familles des herpèsvirus et a été démontré comme étant important pour la pathogenèse de plusieurs virus, mais sa fonction demeure inconnue. Les nucléoles sont les sites de biogenèse des ribosomes, et en tant que tels leur activité est strictement régulée. Lors d'une infection avec le VHS-1, un changement dans la morphologie des nucléoles a été observé, mais les événements moléculaires associés à ce changement restent à être précisés. Précédemment, nous avons démontré qu'*UL24* se localise aux nucléoles, et induit la réorganisation nucléolaire lors de l'infection. Notre objectif pour ce volet de notre programme de recherche est de déterminer l'impact d'*UL24* sur la biogenèse des ribosomes. Une série de virus recombinants avec des gènes *UL24* mutés va être générée ciblant des acides aminés hautement conservés et chacun des cinq sites d'homologie pour identifier les domaines fonctionnels de la protéine. L'effet de ces mutations sur la biogenèse des ribosomes sera analysé dans des essais en culture, et l'impact sur la pathogenèse sera testé dans un modèle murin d'infection. Finalement, une approche protéomique sera utilisée pour identifier les protéines liées à *UL24* afin d'élucider les interactions intermoléculaires importantes à la fonction de celle-ci. L'ensemble de ces résultats contribuera à une meilleure compréhension du rôle d'*UL24* durant l'infection.

La recherche décrite ci-dessus nous permettra 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, 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- κ B dans la mort neuronale induite par l'amyloïde- β (A β), peptide impliqué dans la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer (MA); 2) l'analyse du rôle du NF- κ 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- β , 4) Analyse des marqueurs d'oxydation suite à une restriction calorique chez les rats âgés.

* * * * *

Étude de la régulation du facteur de transcription nucléaire NF- κ B par le peptide amyloïde- β

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 β . 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- κ 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- κ 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 intracellulaires induits par ces polyphénols tels que l'activation de certaines voies de signalisation sont explorés.

* * * * *

Étude de la restriction calorique sur les marqueurs d'oxydation cérébraux

Collaborateur externe: Dre. Pierrette Gaudreau, et Dre Guylaine Ferland
Université de Montréal, Centre de Recherche du CHUM, Réseau québécois de recherche sur le vieillissement

La restriction calorique constitue un modèle de vieillissement réussi où certains changements physiologiques associés au vieillissement (endocrinologiques, stress oxydant...) sont retardés. Ce projet consiste à analyser certains marqueurs d'oxydation et des protéines régulant l'équilibre du fer dans différentes structures du cerveau. Ces rats sont âgés de 18 mois et proviennent de la colonie du réseau de recherche sur le vieillissement.

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

Collaborateur interne: Dr Alain Fournier

L'endothéline est un puissant vaso-constricteur. 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 β . Nous étudions actuellement le mécanisme de cette interaction. Cette étude nous permettra d'aborder d'autres aspects physiopathologiques de la MA.

* * * * *

Marie-Claude ROUSSEAU

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

Collaboratrice externe : Dr Andrea Benedetti, Université McGill, Montréal

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 équivoques. 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, telle que 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 menons actuellement une étude pilote afin de déterminer la faisabilité et la validité d'utiliser l'information provenant du registre de vaccination BCG et de l'apparier aux bases de données médicales provinciales. Ce projet unique propose de mettre à profit la documentation existante portant sur la vaccination BCG d'une forte proportion de la population infantile du Québec, afin d'en étudier l'influence sur le développement de maladies à caractère auto-immunitaire ou inflammatoire.

* * * * *

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 procédons maintenant à l'analyse statistique de cette vaste étude. Trois thèmes généraux sont 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 en cours pour les trois objectifs principaux de ce projet.

* * * * *

Thomas SANDERSON

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 stéroïdogénèse 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 α -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. Cependant, dans d'autres tissus cible, d'autres voies de transduction (PKC, Jak/Stat, glucocorticoïde) sont impliquées. 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 stéroïdogénèse 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:

Dr Josée Hébert, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal;

Dr Thierry Magnaldo, Institut Gustave Roussy, France;

Dr Gislain Opdenakker, Institut Rega, Belgique;

Dr Shriharsa Pradhan et le Dr Pierre-Olivier Estève, New England Biolabs, Ipswich, MA,

La formation de tumeurs secondaires, les métastases, constitue actuellement la principale cause de décès reliés aux cancers. 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. En utilisant un modèle expérimental de lymphome, un cancer des

ganglions lymphatiques, nous avons pu démontrer que plus une tumeur possède de galectine-7, plus elle prolifère et se répand. En fait, la galectine-7 peut conférer à elle seule la capacité à une cellule faiblement cancéreuse à se disséminer pour former des tumeurs secondaires, et ce, même chez des hôtes qui sont normalement résistants aux développements de cancers du sang. Notre équipe a également découvert que le gène associé à la galectine-7 peut faciliter la migration à travers les parois des vaisseaux sanguins des cellules cancéreuses et leur croissance. L'expression de ce gène semble se manifester grâce à une modification soudaine durant la progression de la maladie suite à des changements au niveau de la méthylation de l'ADN. 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:

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

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

Dr Walter P. Maksymowych, Université d'Edmonton.

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 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 biphenyles 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. 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*. (Publication : L'abee, J. B., Barriault, D., et Sylvestre, M. Metabolism of dibenzofuran and dibenzo-*p*-dioxin by the biphenyl dioxygenase of *Burkholderia xenovorans* LB400 and *Comamonas testosteroni* B-356. Appl Microbiol Biotechnol 67, 506-514)

* * * * *

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

Dans un autre projet supporté par le CRSNG, nous avons utilisé une nouvelle approche pour développer des dioxygénases du biphényle 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 biphényle 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 efficacement les chlorodibenzofurannes qui comptent parmi les polluants les plus toxiques connus à ce jour. Nous avons aussi développé des recombinants bactériens capables de métaboliser complètement certains dibenzofurannes (Mohammadi, M. et Sylvestre, M. 2005. Resolving the Profile of Metabolites Generated during Oxidation of Dibenzofuran and Chlorodibenzofurans by the Biphenyl Catabolic Pathway Enzymes. Chem Biol 12. 835-846). Deux variants montrant un

spécificité accrue envers le dibenzofuranne, *p4* et RR41 ont été cristallisés par le professeur J. Bolin de l'University Purdue. Nous analysons présentement la structure de ces cristaux afin de mieux comprendre les mécanismes par lesquels les enzymes changent leur spécificité au cours de l'évolution.

Étude de la diversité de structure des dioxygénases du biphényle de bactéries du sol

Un autre projet supporté par le CRSNG vise à évaluer la diversité structurale des biphényles 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 biphényle 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 identifié les métabolites résultant de la dégradation des BPC par les oxygénases présents chez les plantes. Une meilleure

connaissance du métabolisme des 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 république 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: Macek, T., Sura, M., Pavlikova, D., Francova, K., Scouten, W. H., Szekeres, M., Sylvestre, M., and Mackova, M. 2005. Can tobacco have a potentially beneficial effect to our health? *Z Naturforsch [C]* 60, 292-299). Dans le cadre de ce projet, des étudiants et membres du personnel de l'INRS-IAF ont fait des stages dans le laboratoire de M. Mackova en République Tchèque pour profiter de l'accessibilité à des sites contaminés aux BPC et pour apprendre des protocoles techniques relatifs à la phytoréhabilitation.

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 de plantes pour développer des procédés efficace de phytoréhabilitation. La dioxygénase du biphényle est un enzyme complexe qui nécessite la contribution de quatre gènes et comprend trois composants. Nous avons cloné chacun des trois composants chez le plant de tabac. Nous avons aussi démontré que les protéines produites chez les plantes sont actives. Nous avons enfin, développé et caractérisé des plants transgéniques qui possèdent certains quatre gènes nécessaires pour produire une dioxygénase active. Ce projet implique la collaboration des compagnies Biogénie et Medicago Inc.

* * * * *

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 collaborons à un projet supporté par Génome Canada/Génome Québec qui vise à identifier des enzymes d'intérêts pratiques pour l'industrie en utilisant des approches génomiques. 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

Neuropathogenèse 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 entérocolites 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 répllication 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. Ainsi, nous avons noté l'apparition de mutations de la protéine S du virus lors de la persistance en cellules neurales et la modulation d'une infection neuronale en infection astrocytaire, accompagnée d'une transformation de la pathologie de la neurodégénération en une maladie démyélinisante. Finalement, nous avons produit un clone infectieux du coronavirus humain OC43 qui permettra de caractériser les déterminants moléculaires de la neuropathogénèse.

* * * * *

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

Collaborateur externe: Dr Pierre Duquette, Hôpital Notre-Dame, CHUM, Montréal;

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.

* * * * *

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. Ce faisant, nous avons noté une

immunosuppression viro-induite dose-dépendante que nous nous affairons à confirmer et caractériser le mécanisme.

* * * *

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 pathogenèse

Collaborateur externe: Dr Luc Montagnier, Vironix Inc. New York, USA

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 pathogenèse associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), notamment le rôle de la protéine Nef dans la virulence et l'importance de co-facteurs, tels que les mycoplasmes, dans la progression de la maladie. Nous travaillons également au développement d'un vaccin pédiatrique, destinés aux enfants nés de mères séropositives, ainsi qu'à un vaccin thérapeutique multi-antigènes pour administration post-trithérapie, lorsque les signes d'une reconstitution immunitaire sont apparents et que la charge virale est à son minimum.

* * * * *

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 70 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde d'ici l'an 2008, particulièrement en raison de la forte progression en Inde, en Chine, et en Russie. Ces chiffres sont bien en deçà de la réalité puisque des millions de cas ne sont pas recensés, faute de moyens ou pour des raisons politiques. Face à cette épidémie, la mise au point d'un vaccin capable d'enrayer la propagation de la maladie représente la seule solution logique à long terme.

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. Ces deux propriétés 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 existants non efficaces. Ces mutants 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 hexa peptide, 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 pourrait représenter un leurre pour le système immunitaire, qui permettrait au virus de maintenir une infection, même en présence d'un taux élevé d'anticorps, par le biais de générations successives de virus dont chacune porte une nouvelle boucle V3.. Pour contrer cette stratégie virale, nous avons construit une gp160 de laquelle nous n'avons conservé de V3 que la séquence constante GPGRAF, située à la tête de la boucle, ainsi que les deux cystéines à sa base (gp160-Δ-GPGRAF). Une autre gp160 a été construite dans laquelle la boucle V3 a été complètement éliminée (gp160-V3+) (brevet déposé et accepté 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-Δ-GPGRAF) et utilisés pour immuniser des souris et des lapins. Les résultats ont montré que l'élimination de la boucle V3 se traduisait par 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 été rapportée que très rarement dans la littérature.

* * * * *

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. 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). 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 qui sont 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 mucoale se situe dans l'intestin au niveau des plaques de Peyer (PP). Après avoir comparé différents protocoles, nous avons montré que la réponse immunitaire la plus efficace, tant au niveau des muqueuses (IgA-s neutralisants) qu'au niveau systémique, était obtenue lorsque l'immunisation par la voie mucoale (orale, intra vaginale, intra luminale) précédait l'immunisation parentérale.

* * * * *

Pathogénèse

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'élimination progressive et, finalement complète, de la population de lymphocytes T CD4+ qui entraîne 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 T.

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 ainsi que d'une protéine Nef recombinante. Comme de tels virus n'existent pas dans la communauté scientifique, nous avons construit, par mutagenèse dirigée, trois virus portant différentes délétions dans la protéine Nef 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 négatif pour cette protéine. Une caractérisation génotypique et phénotypique de ses trois virus mutants, en comparaison avec le virus issu de pNL4.3 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 ont clairement montré que la protéine Nef active les lymphocytes T, augmente l'infectivité virale et est impliquée dans la formation de syncytia, ce qui démontre son implication dans la pathogenèse. Nous avons également déterminé que la région n-terminale était impliquée dans la formation de syncytia alors que la région impliquée dans la stimulation de la réplication virale était située au niveau du c-terminal.

* * * * *

Études pré-cliniques d'un vaccin pédiatrique contre le HIV et développement d'un vaccin thérapeutique multi-antigènes contre le VIH: Comparaison de combinaisons de peptides synthétiques avec la gp160 et/ou Nef, recombinante, pour leur potentiel d'induction d'anticorps neutralisants de large spectre

Collaborateur externe : Pr V. Colizzi,

Université de Rome, Tor Vergata, Italie.

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 l'adolescent pré pubère est de mettre au point un vaccin pédiatrique multi antigènes en utilisant de puissants adjuvants, tels le BCG ou les liposomes, qui sont compatibles avec le système immunitaire immature des nouveaux-nés. 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. L'étude a été poursuivie 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. Pour la vaccination par la voie orale, nous avons mis au point des capsules entériques, qui protègent l'antigène de la dégradation protéolytique durant son transit dans le tube digestif jusqu'aux plaques de Peyer. Pour les immunisations intra vaginales, nous avons intégré les antigènes des ovules à base de glycérine, qui sont solides à la température ambiante, mais qui fondent à la température physiologique du corps.

De toutes les combinaisons d'antigènes que nous avons évaluées, seuls les Immunosomes faits de gp160, modifiée, ou non, dans la boucle V3, se sont montrés efficaces pour induire des anticorps capables de neutraliser, non seulement des souches divergentes du HIV-1 mais également des isolats primaires. Plus récemment, nous avons montré que la protéine Nef du VIH pouvait à elle seule

induire des anticorps neutralisants, ce qui en fait un excellent candidat à inclure dans une préparation vaccinale. Lorsque associée à la gp160, dont la boucle V3 a été partiellement déléetée, la protéine Nef augmente le taux d'anticorps produits et élargit grandement le spectre de neutralisation.

L'étape suivante (essais cliniques de phase 1), sera réalisée en Afrique en collaboration avec l'équipe du Pr V. Colizzi si des fonds sont disponibles. Une demande de subvention a été déposée à la Fondation Bill and Melinda Gates par le Pr Colizzi pour la poursuite de ce projet.

* * * * *

Peter TIJSSEN

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 transférer 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, PstDNV).

* * * * *

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

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 des 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.*, 13129-13138 (2005)).

* * * * *

Le parvovirus humain B19

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. Nous envisageons par criblage par robotique des banques de (plus que 100,000) composés chimiques de trouver des inhibiteurs spécifiques et ensuite améliorer par modélage atomique et de techniques chimiques ces composés antiviraux.

* * * * *

Lutte biologique

Collaborateurs externes: Dr Max Bergoin, Université de Montpellier, France;
Dr Gilles Fédière, IRD, Bamako, Mali;

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 Afrique 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

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
Dr Thierry Fournier, INSERM U767, Paris, France

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 D₁- et D₂-dopaminergique ainsi qu'une augmentation de l'expression du récepteur 5-HT_{2A}-sérotoninergique et une diminution de l'expression des transporteurs de la sérotonine

et de la protéine G_{q/11}. 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^e 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 α 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 *Désulfotobactérium 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 *Desulfotobacterium 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 *Desulfotobacterium*. 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 *Desulfotobacterium* pour la présence et l'expression de tous ces gènes ont été effectuées.

* * * * *

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 m³, 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'atteint 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 virus respiratoires

Les virus respiratoires comme la rougeole (MV) et la grippe causent des maladies sévères et parfois mortelles chez les humains. Malgré la disponibilité d'un vaccin efficace, MV, qui appartient au genre des morbillivirus, infecte encore jusqu'à 60 millions d'individus annuellement et produit environ 600 000

morts, la plupart de celles-ci dans des pays avec un support médical insuffisant. Dû à la haute prédominance du MV dans les pays en voie de développement ainsi qu'à la rigueur décroissante de vaccination dans les nations industrialisées, il est prévu que des épidémies de rougeole surviendront à travers le monde jusqu'à ce que la campagne d'éradication soit appliquée. Autour de 20% de la population mondiale attrape la grippe chaque année, et 250 000 à 500 000 d'entre eux décèdent en conséquence. Ce taux augmentera considérablement dans le cas d'une pandémie causée par une souche qui n'a jamais touché les humains. Pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans ces maladies, nous poursuivons un programme de recherche avec deux volets : l'identification des facteurs de virulence morbillivirale et l'étude de la pathogenèse du virus de la grippe.

Dans le premier but, nous avons développé un modèle animal homologue basé sur l'étude d'un Morbillivirus étroitement apparenté, le virus de la maladie de Carré (canine distemper virus, CDV) 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.

Dans le deuxième volet, nous avons commencé l'évaluation des souches différentes provenant des pandémies précédentes chez le furet. Le furet est reconnu comme modèle idéal pour l'étude de la pathogenèse de la grippe à cause des similarités entre son système respiratoire et celui des humains. En plus, la durée et la sévérité de la maladie sont aussi très comparables entre le furet et l'humain. Nous avons identifié des souches des sous-types H1N1 et H3N2 qui provoquent une maladie sévère, et sommes en train de caractériser la distribution virale dans les tissus différents ainsi que la réponse immunitaire développée par l'animal. Par la suite, nous allons produire des virus recombinants basés sur ces souches, et commencer l'identification des facteurs moléculaires de la virulence. Une fois l'infrastructure nécessaire est disponible, nous allons inclure les sous-types aviaires H5N1 et H7N7 dans nos études

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-cancérogène 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-cancérogène 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-glycoprotéine-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 2005

(Nombre total : 104)

- Aravindakshan, J. et **D.G. Cyr** (2005). Nonylphenol alters connexin 43 levels and connexin 43 phosphorylation via an inhibition of the p38-MAP kinase pathway. *Biol. Reprod.* 72: 1232-1240.
- Audet, R., G. Beaudry, G. Lasseonde et **M. Charbonneau** (2005). Ultrasound-induced convulsions in hexachlorobenzene-treated rats: effect of omega-3 fatty acids and modulation of plasma tryptophan and brain serotonin. *Neurotoxicology* (sous presse)
- Beauchemin, C., V. Bougie et **J.-F. Laliberté** (2005). Simultaneous production of two foreign proteins from a polyvirus-based vector. *Virus Res.* 112(1-2): 1-8.
- Bélanger, S.D. et **Y. St-Pierre** (2005). Role of selectins in the triggering, growth, and dissemination of T lymphoma cells; implication of L-selectin in the growth of thymic lymphoma. *Blood.* 105(12): 4800-4806.
- Boire, G., P. Cossette, A.J. de Brum-Fernandes, P. Liang, T. Niyonsenga, Z.J. Zhou, N. Carrier, **C. Daniel** et H.A. Ménard (2005). Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 7(3): R592-603.
- Bordas, F., P. Lafrance et **R. Villemur** (2005). Conditions for effective removal of pyrene from an artificially contaminated soil using *Pseudomonas aeruginosa* 57SJ rhamnolipids. *Environ. Pollut.* 138(1): 69-76.
- Boulay, I., J.-G. Némorin et **P. Duplay** (2005). Phosphotyrosine binding-mediated oligomerization of downstream of tyrosine kinase (Dok)-1 and Dok-2 is involved in CD2-induced Dok Phosphoryla. *J Immunol.* 175(7): 4483-4489.
- Bourgault, S., M. Létourneau et **A. Fournier** (2005). Development and pharmacological characterization of "caged" urotensin II analogs. International Symposium on Peptide Receptors, Montréal 2004: from Gene to Therapy. *Peptides*, 26: 1475-1480.
- Caillet, S., **F. Shareck** et **M. Lacroix** (2005). Effect of gamma radiation and oregano essential oil on murein and ATP concentration of *Escherichia coli* O157:H7. *J. Food Prot.* 68(12):2571-2579.
- Caillet, S., **F. Shareck** et **M. Lacroix** (2005). Effect of gamma radiation and oregano essential oil on murein and ATP concentration of *Escherichia coli* O157:H7. *J. Food Prot.* 68(12):2571-2579.
- Canton, R.F., **J.T. Sanderson**, R.J. Letcher, Å. Bergman et M. van den Berg (2005) Inhibition and Induction of Aromatase (CYP19) Activity by Brominated Flame Retardants in H295R Human Adrenocortical Carcinoma Cells. *Toxicol. Sci.* 88(2):447-455.
- Chaloupka, R., P. Courville, F. Veyrier, B. Knudsen, T.A. Tompkins et **M.F. Cellier** (2005). Identification of functional amino acids in the Nramp family by a combination of evolutionary analysis and biophysical studies of metal and proton cotransport *in vivo*. *Biochemistry.* 44(2): 726-733.
- Charbonneau, M.**, G. Del Zoppo, and R. Tardif (2005) Vapors from Ethanol in Gasoline: Kinetic studies and the Potential Role of Type 2 Aldehyde Dehydrogenase (ALDH2) Polymorphism in Pulmonary Effects. *Toxicol. Sciences* (sous presse)
- Chiasson, F., J. Borsa et **M. Lacroix** (2005). Combined effect of carvacrol and packaging conditions on radiosensitivity of *Escherichia coli* and *Salmonella Typhi* in ground beef. *J. Food Prot.* 68(12): 2567-2570.

- Cyr, D.G., J. Dufresne et M. Gregory (2005). Cellular communication and the regulation of gap junctions in the epididymis. In: T.T. Turner and B.T. Hinton eds. "Epididymis III". (Sous presse)
- Dautremepuits, C., M. Fortier, S. Croisetièrre, P. Belhumeur et M. Fournier (2005). Modulation of juvenile brook trout (*Salvelinus fontinalis*) cellular immune system after *Aeromonas salmonicida* challenge. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2005 Oct 28; [Epub ahead of print]
- de Leseleuc, L. et F. Denis (2005). Inhibition of apoptosis by Nur77 through NF-kappaB activity modulation. *Cell Death Differ.* 2005 Aug 5;
- de Leseleuc, L. et F. Denis (2005). Restriction analysis of recombinant plasmids from colonies in less than 30 min. *Anal. Biochem.* 340(1): 178-180.
- DeBellefeuille, S., L. Hermo, M. Gregory et D.G. Cyr (2005) Interaction between β -catenin and ZO-1 during the formation of the blood-epididymal barrier. *Endocrinology* (sous presse)
- D'Elia, M., J. Patenaude, C. Hamelin, D.R. Garrel et J. Bernier (2005). Corticosterone binding globulin regulation and thymus changes after thermal injury in mice Am J *Physiol. Endocrinol. Metab.* 288(5): E852-860.
- Demers, M. et Y. St-Pierre (2005). Galectin-7: a novel gene associated with metastasis. *Med Sci (Paris)*. 21(10): 790-792.
- Demers, M., T. Magnaldo et Y. St-Pierre (2005). A novel function for galectin-7: Promoting tumorigenesis by Up-regulating MMP-9 gene expression. *Cancer Research* 65: 5205-5210.
- Deschenes, J., C. Dupéré, N. McNicoll, N. L'Heureux, F. Auger, A. Fournier et A. De Lean (2005). Development of a selective peptide antagonist for the human natriuretic peptide receptor-B. *Peptides*, 26(3): 517-524.
- Desmeules, P. et P.J. Devine (2005). Characterizing the Ovotoxicity of Cyclophosphamide Metabolites on Cultured Mouse Ovaries. *Toxicol. Sci.* 2005Dec 28;
- Desrosiers, M.P., A. Kielczewska, J.-C. Loredó-Osti, S.G. Adam, A.P. Makrigiannis, S. Lemieux, T. Pham, M.B. Lodoen, K. Morgan, L.L. Lanier et S.M. Vidal (2005). Epistasis between mouse *Klra* and major histocompatibility complex class I loci is associated with a new mechanism of natural killer cell-mediated innate resistance to cytomegalovirus infection. *Nat. Genet.* 37(6): 565-566.
- Déziel, É., S. Gopalan, A.P. Tampakaki, F. Lépine, K.E. Padfield, M. Saucier, G. Xiao et L.G. Rahm (2005). The contribution of MvfR to *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis and quorum sensing circuitry regulation: multiple quorum sensing-regulated genes are modulated without affecting lasRI, rhlRI or the production of N-acyl-L-homoserine lactones. *Mol. Microbiol.* 55(4): 998-1014.
- Dufresne, J., N. St-Pierre, R.S. Viger, L. Hermo et D.G. Cyr (2005). Characterization of a novel rat epididymal cell line to study epididymal function. *Endocrinology*. 146(11): 4710-4720.
- Emond, C., M. Charbonneau et K. Krishnan (2005). Physiologically based modeling of the accumulation in plasma and tissue lipids of a mixture of PCB congeners in female Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*. 68(16):1393-1412.
- Falluel-Morel, A., D. Vaudry, N. Aubert, L. Galas, M. Benard, M. Basille, M. Fontaine, A. Fournier, H. Vaudry et B.J. Gonzalez (2005). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevents the effects of ceramides on migration, neurite outgrowth, and cytoskeleton remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 102(7): 2637-2642.
- Falluel-Morel, A., D. Vaudry, N. Aubert, L. Galas, M. Bernard, M. Basille, M. Fontaine, A. Fournier, H. Vaudry et B.J. Gonzales

- (2005). Effects of PACAP and C2-ceramide on motility of cerebellar granule neurons: the fastest is not the farthest. *Med. Sci. (Paris)*. 21(8-9): 696-698.
- Fernandez, N.C., E. Treiner, R.E. Vance, A.M. Jamieson, S. Lemieux et D.H. Raulet (2005). A subset of natural killer cells achieves self-tolerance without expressing inhibitory receptors specific for self-MHC molecules. *Blood* 105(11): 4416-4423.
- Gagné, F., E. Bérubé, M. Fournier et C. Blaise (2005) Inflammatory properties of municipal effluents to *Elliptio complanata* mussels — lack of effects from anti-inflammatory drugs. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 141(4): 332-337.
- Gauthier, C., H. Li et R. Morosoli (2005). Increase in xylanase production by *Streptomyces lividans* through simultaneous use of the Sec- and Tat-dependent protein export systems. *Appl. Environ. Microbiol.* 71(6): 3085-3092.
- Giannopoulos, P.N., N. Nassoury, L. Lamontagne, C. Guertin et K.K. Rashidan (2005). *Choristoneura fumiferana* Granulovirus pk-1: a baculoviral protein kinase. *J. Biochem. Mol. Biol.* 38(4):457-467.
- Goodfellow, Y., Y. Chaudhry, I. Gioldasi, A. Gerondopoulos, A. Natoni, L. Labrie, J.-F. Laliberté et L. Roberts (2005). Calicivirus translation initiation requires an interaction between VPg and eIF4E. *EMBO Rep.* 6(10): 968-972.
- Grover, A., C.E. Smith, M. Gregory, D.G. Cyr, M.R. Sairam et L. Hermo (2005). Effects of FSH receptor deletion on epididymal tubules and sperm morphology, numbers and motility parameters. *Mol. Reprod. Dev.* 72(2): 135-144.
- Gruslin, E., S. Moisan, Y. St-Pierre, M. Desforoges et P.J. Talbot (2005). Transcriptome profile within the mouse central nervous system and activation of myelin-reactive T cells following murine coronavirus infection. *J. Neuroimmunol.* 162(1-2): 60-70.
- Haddad, S., M. D'Elia, A. Fournier, J. Bernier et D.G. Cyr (2005). Applications of genomics in immunotoxicology. In: B. Blakely, P. Brousseau, M. Fournier, J.E.G. Smits, and H. Tryphonas eds. "Investigative Immunotoxicology". Taylor and Francis Publishers, New York pp. 363-382.
- Haidara, K., L. Zamir, Q.W. Shi et G. Batist (2005) The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action. *Cancer Lett.* 2005 Dec 29; [Epub ahead of print]
- Heneweer, M., M. van den Berg, M.C. de Geest, P.C. de Jong, A. Bergman et J.T. Sanderson (2005). Inhibition of aromatase activity by methyl sulfonyl PCB metabolites in primary culture of human mammary fibroblasts. *Toxicol Appl Pharmacol.* 202(1): 50-58.
- Heneweer, M., M. Muusse, M. Berg et J.T. Sanderson (2005). Additive estrogenic effects of mixtures of frequently used UV filters on pS2-gene transcription in MCF-7 cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 208(2): 170-177.
- Heneweer, M., M. Muusse, M., Dingemans, P.C. de Jong, M. van den Berg et J.T. Sanderson (2005a) Co-culture of primary human mammary fibroblasts and MCF-7 cells as an in vitro breast cancer model. *Toxicol. Sci.* 83: 257-263.
- Jacomy, H. et P.J. Talbot (2005). Effet des infections virales sur les cellules microgliales. Dans : La cellule microgliale, Guillemain, G., ed. (sous presse)
- Jossart, C., M. Coupal, N. McNicoll, A. Fournier, B.C. Wilkes et A. De Léan (2005). Photolabeling Study of the Ligand Binding Domain of Natriuretic Peptide Receptor A: Development of a Model. *Biochemistry*, 44 (7): 2397-2408.
- Juteau, P., D. Tremblay, R. Villemur, J.-G. Bisailon et R. Beaudet (2005). Analysis of the bacterial community inhabiting an aerobic

thermophilic sequencing batch reactor (AT-SBR) treating swine waste. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2004 Nov;66(1):115-22. Epub 2004 Jul 29. Erratum in: *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 67(2): 287.

Juteau, P., V. Coté, M.-F. Duckett, R. Beaudet, F. Lépine, R. Villemur et J.-G. Bisailon (2005). *Cryptanaerobacter phenolicus* gen. nov., sp. nov., an anaerobic bacterium transforming phenol to benzoate via 4-hydroxybenzoate. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 55(Pt 1): 245-250.

Kane, N.A., J. Danyluk, G. Tardif, F. Ouellet, **J.-F. Laliberté**, A.E. Limin, D.B. Fowler et F. Sarhan (2005). TaVRT-2, a member of the StMADS-11 clade of flowering repressors, is regulated by vernalization and photoperiod in wheat. *Plant Physiol.* 138(4):2354-2363.

L'abbée, J.B., D. Barriault et **M. Sylvestre** (2005). Metabolism of dibenzofuran and dibenzo-p-dioxin by the biphenyl dioxygenase of *Burkholderia xenovorans* LB400 and *Comamonas testosteroni* B-356. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 67(4): 506-514.

Labelle, M.A. **P. Juteau, M. Jolicoeur, R. Villemur, S. Parent et Y. Comeau** (2005). Seawater denitrification in a closed mesocosm by a submerged moving bed biofilm reactor. *Water Res.* 39(14): 3409-1734.

Lafortune, R., S. Caillet et **M. Lacroix**, Kim, S., J. Poursine-Laurent, S.M. Truscott, L. Lybarger, Y.J. Song, L. Yang, A.R. French, J.B. Sunwoo, **S. Lemieux**, T.H. Hansen et W.M. Yokoyama (2005). Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules. *Nature* 436(7051): 709-713.

Lafortune, R., S. Caillet et **M. Lacroix** (2005). Combined effects of coating, modified atmosphere packaging, and gamma irradiation on quality maintenance of ready-to-use carrots (*Daucus carota*). *J. Food Prot.* 68(2): 353-359.

Lamarche, M.G., **C.M. Dozois**, F. Daigle, M. Caza, R. Curtiss III, J.D. Dubreuil et J. Harel

(2005). Inactivation of the Pst System Reduces the Virulence of an Avian Pathogenic *Escherichia coli* O78 Strain. *Infect. Immun.* 73(7): 4138-4145.

Langlois, C., M. Létourneau, K. Turcotte, M. Detheux et **A. Fournier** (2005). PTHrP fragments 1-16 and 1-23 do not bind to either the ETA or the ETB endothelin receptors. *Peptides* 26(8): 1436-1440.

Lanthier, M., **P. Juteau, F. Lépine, R. Beaudet et R. Villemur** (2005). Desulfitobacterium hafniense PCP-1 is present in high proportion within the biofilms of highly performing pentachlorophenol-degrading, methanogenic fixed-film reactors. *Appl. Envir. Microbiol.* 71(2): 1058-1065.

Lavastre, V., S. Chiasson, H. Cavalli et **D. Girard** (2005). *Viscum album* agglutinin-I (VAA-I) induces apoptosis and degradation of cytoskeletal proteins in human leukemia PLB-985 and X-CGD cells via caspases: lamin B1 is a novel target of VAA-I. *Leuk. Res.* 29(12): 1443-1453.

Lavastre, V., S. Chiasson, H. Cavalli et **D. Girard** (2005). *Viscum album* agglutinin-I induces apoptosis and degradation of cytoskeletal proteins via caspases in human leukaemia eosinophil AML14.3D10 cells: differences with purified human eosinophils. *Br. J. Haematol.* 130(4): 527-535.

Lemarchand, K., F. Berthiaume, C. Maynard, J. Harel, **P. Payment, P. Bayardelle, L. Masson et R. Brousseau** (2005). Optimization of microbial DNA extraction and purification from raw wastewater samples for downstream pathogen detection by microarrays. *J. Microbiol. Methods* 63(2): 115-126.

Letcher, R.J., **J.T. Sanderson**, A. Bokkers, J.P. Giesy et M. van den Berg (2005). Effects of bisphenol A-related diphenylalkanes on vitellogenin production in male carp (*Cyprinus carpio*) hepatocytes and aromatase (CYP19) activity in human H295r adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 209(2): 95-104.

- Levallois, P. et **P. Payment** (2005). Well-water maintenance. *CMAJ*. 173(9): 1067.
- Li, H., P.-É. Jacques, M.G. Ghinet, R. Brzezinski et **R. Morosoli** (2005). Determining the functionality of putative Tat-dependent signal peptides in *Streptomyces coelicolor* A3(2) by using two different reporter proteins. *Microbiology*. 151(Pt 7): 2189-2198.
- Lodge, R. et **A. Descoteaux** (2005). Modulation of phagolysosome biogenesis by the lipophosphoglycan of *Leishmania*. *Clin. Immunol.* 114(3): 256-265.
- Lodge, R. et **A. Descoteaux** (2005). *Leishmania donovani* promastigotes induce periphagosomal F-actin accumulation through retention of the GTPase Cdc42. *Cell Microbiol.* 7(11): 1647-1658.
- Macek, T., M. Sura, D. Pavlikova, K. Francova, W.H. Scouten, M. Szekeres, **M. Sylvestre** et M. Mackova (2005). Can tobacco have a potentially beneficial effect to our health? *Z Naturforsch [C]*. 60(3-4): 292-299.
- Martellini, A., **P. Payment** et **R. Villemur** (2005). Use of eukaryotic mitochondrial DNA to differentiate human, bovine, porcine and ovine sources in fecally contaminated surface water. *Water Res.* 39(4): 541-548.
- Maynard, C., F. Berthiaume, K. Lemarchand, J. Harel, **P. Payment**, P. Bayardelle, L. Masson et R. Brousseau (2005). Waterborne Pathogen Detection by Use of Oligonucleotide-Based Microarrays. *Appl. Environ. Microbiol.* 71(12): 8548-8557.
- Mohammadi, M. et **M. Sylvestre** (2005). Resolving the profile of metabolites generated during oxidation of dibenzofuran and chlorodibenzofurans by the biphenyl catabolic pathway enzymes. *Chem. Biol.* 12(7): 835-846.
- Moisan, É. et **D. Girard** (2005). Cell surface expression of intermediate filament proteins vimentin and lamin B1 in human neutrophil spontaneous apoptosis. 2005 Dec 19; *J. Leukoc. Biol.* ...[Epub ahead of print]
- Nisole, A., F.-X. Lussier, K.L. Morley, **F. Shareck**, R.J. Kazlauskas, **C. Dupont** et J.N. Pelletier (2005). Extracellular production of *Streptomyces lividans* acetyl xylan esterase A in *Escherichia coli* for rapid detection of activity. *Protein Expr. Purif.* ...[Epub ahead of print]
- Devine, P.J.** et P.B. Hoyer (2005). Ovotoxic Environmental Chemicals: Indirect Endocrine Disruptors. In: *Endocrine Disruptors*; 2nd ed. RK Naz Ed., Boca Raton, FL, CRC Press LLC, (in press).
- Park, S.Y., Y.J. Heo, Y.S. Choi, É. Déziel et Y.H. Cho (2005). Conserved Virulence Factors of *Pseudomonas aeruginosa* are Required for Killing *Bacillus subtilis*. *J. Microbiol.* 43(5): 443-450.
- Patenaude, J., M. D'Elia, C. Hamelin, D. Garrel et **J. Bernier** (2005). Burn injury induces a change in T cell homeostasis affecting preferentially CD4 + T cells. *J. Leukoc. Biol.* 77(2): 141-150.
- Pelletier, M. et **D. Girard** (2005). Interleukin-15 increases neutrophil adhesion onto human respiratory epithelial A549 cells and attracts neutrophils *in vivo*. *Clin. Exp. Immunol.* 141(2): 315-325.
- Pillet, S., A.A. Rooney, **D.G. Cyr** et **M. Fournier** (2005). Neonatal exposure to cadmium produces both short and long term effects on NK function and mitogenic response of rat splenocytes and thymocytes. *Toxicology* 209: 289-301.
- Pillet, S., A.A. Rooney, J.-M. Bouquegneau, **D.G. Cyr** et **M. Fournier** (2005). Sex-specific effects of neonatal exposures to low levels of cadmium through maternal milk on development and immune functions of juvenile and adult rats. *Toxicology* 209(3): 289-301.
- Plante, I., **D.G. Cyr** et **M. Charbonneau** (2005). Involvement of the integrin-linked kinase pathway in hexachlorobenzene-induced

gender-specific rat hepatocarcinogenesis. *Toxicol. Sci.* 88(2): 346-357.

Puchart, V., M.C. Gariépy et C. Dupont (2005). Identification of catalytically important amino acid residues of *Streptomyces lividans* acetylxyloxyesterase A from carbohydrate esterase family 4. *Biochim. Biophys. Acta*.....

Rankouhi, T.R., B. Koomen, J.T. Sanderson, A.T. Bosveld, W. Seinen et M. van den Berg (2005). Induction of ethoxy-resorufin-O-deethylase activity by halogenated aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons in primary hepatocytes of the green frog (*Rana esculenta*). *Environ. Toxicol. Chem.* 24(6): 1428-1435.

Rankouhi, T.R., J.T. Sanderson, I. van Holsteijn, P. van Kooten, A.T. Bosveld et M. van den Berg (2005). Effects of environmental and natural estrogens on vitellogenin production in hepatocytes of the brown frog (*Rana temporaria*). *Aquat. Toxicol.* 71(1): 97-101.

Rashidan, K.K., N. Nassoury, P.N. Giannopoulos et C. Guertin (2005). Transcription, translation, and immunolocalization of ODVP-6E/ODV-E56 and p74 proteins: two highly conserved ODV-associated envelope proteins of *Choristoneura fumiferana* Granulovirus. *J. Biochem. Mol. Biol.* 38(1): 65-70.

Redrobe, J.P., Y. Dumont, A. Fournier, G.B. Baker et R. Quirion (2005). Role of serotonin (5-HT) in the antidepressant-like properties of neuropeptide Y (NPY) in the mouse forced swim test. International Symposium on Peptide Receptors, Montréal 2004: from Gene to Therapy. *Peptides*, 26(8): 1394-1400.

Rousseau, M.C., M.-É. Parent, M.N. Pollak et J. Siemiatycki (2005). Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Int. J. Cancer* Nov 11; [Epub ahead of print]

Rousseau, M.C., K. Straif et J. Siemiatycki (2005). IARC carcinogen update. *Environ.*

Health Perspect. 113(9): A580-581.

Rousseau, M.C., M.-É. Parent et J. Siemiatycki (2005). Comparison of self-reported height and weight by cancer type among men from Montreal, Canada. *Eur J Cancer Prev.* 14(5): 431-438.

Ruby, S., C. Dimacacos, L. Tavera-Mendoza, P. Brousseau, M. Fournier, D. Cyr et D. Marcogliese (2005). Testicular degeneration of amphibian tadpole, *Xenopus laevis*, to increasing concentrations of atrazine during sexual differentiation on the testis. *Env. Toxicol. Chem.* (sous presse)

Sauvé, S. et M. Fournier (2005). Age-specific immunocompetence of the earthworm *Eisenia andrei*: exposure to methylmercury chloride. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 60(1): 67-72.

Sauvé, S. et M. Fournier (2005). Age-specific immunocompetence of the earthworm *Eisenia andrei*: exposure to methylmercury chloride. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 60(1): 67-72.

Shi, Q.W., F. Sauriol, Y. Park, V.H. Smith Jr, G. Lord et L.O. Zamir (2005). First example of conformational exchange in a natural taxane enolate. *Magn. Reson. Chem.* 43(10): 798-804.

Skowronski, D.M., C. Astell, R.C. Brunham, D.E. Low, M. Petric, R. Roper, P.J. Talbot, T. Tam et L. Babiuk (2005) Severe acute respiratory syndrome (SARS): a year in review. *Annu. Rev. Med.* 56: 357-381.

Soberon-Chavez, G., F. Lépine et É. Déziel (2005). Production of rhamnolipids by *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 14: 1-8.

Sonier, B., C. Lavigne, M. Arseneault, R. Ouellette et C. Vaillancourt (2005). Expression of the 5-HT_{2A} serotonergic receptor in human placenta and choriocarcinoma cells: mitogenic implications of serotonin. *Placenta* 26(6): 484-90.

- Springfield, C., **V. von Messling**, C.A. Tidona, G. Darai et R. Cattaneo (2005). Envelope targeting: hemagglutinin attachment specificity rather than fusion protein cleavage-activation restricts Tupaia paramyxovirus tropism. *J. Virol.* 79(16): 10155-10163.
- St-Jean, P.J., H. Jacomy, M. Desforges, A. Vabret, F. Freymuth et **P.J. Talbot** (2005). Genetic variability of human respiratory coronavirus OC43. *J. Virol.* (sous presse).
- St-Pierre, Y.** (2005) Organizing a tete-a-tete between cell adhesion molecules and extracellular proteases: a risky business that could lead to the survival of tumor cells. *Front Biosci.* 10:1040-1409.
- Suter, S.E., M.B. Chein, **V. von Messling**, B. Yip, R. Cattaneo, W. Vernau, B.R. Madewell et C.A. London (2005) *In vitro* canine distemper virus infection of canine lymphoid cells: a prelude to oncolytic therapy for lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 11(4): 1579-1587.
- Talbot, P.J.**, A. Boucher, P. Duquette et E. Gruslin (2005). Coronaviruses and neuroantigens: myelin proteins, myelin genes. Dans: Experimental models of multiple sclerosis.» Lavi, E., Constantinescu, C.S., eds., Kluwer Academic Publishers (sous presse).
- Talbot, P.J.**, H. Jacomy et E. Gruslin (2005). Principles of immune-virus interactions in the nervous system. Dans: Clinical Neuroimmunology, 2nd edition, Antel, J., Hartung H.-P., Birnbaum, G., eds., Oxford University Press (sous presse).
- Tessier, S., S. Boivin, J. Aubin, P. Lampron, M. Detheux et **A. Fournier** (2005). Transmembrane domain V of the endothelin-A receptor is a binding domain of ET_A-Selective TTA-386-derived photoprobes. *Biochemistry*, 44(21): 7844-7854.
- Thivierge, K., V. Nicaise, P.J. Dufresne, S. Cotton, **J.-F. Laliberté**, O. Le Gall et M.G. Fortin (2005). Plant virus RNAs. Coordinated recruitment of conserved host functions by (+) ssRNA viruses during early infection events. *Plant Physiol.* 138(4): 1822-1827.
- Thuau, R., L. Guilhaudis, I. Segalas-Milazzo, N. Chartrel, H. Oulyadi, S. Boivin, **A. Fournier**, J. Leprince, D. Davoust et H. Vaudry (2005). Structural studies on 26RFa, a novel human RFamide-related peptide with orexigenic activity. *Peptides* 26(5): 779-789.
- van Duursen, M.B., R. Fernandez Canton, T. Kocan, **J.T. Sanderson**, K. Kieviet et M. van den Berg (2005). No effect of CYP1B1 Val432Leu polymorphism on CYP1B1 messenger RNA levels in an organochlorine-exposed population in Slovakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(3): 755-756.
- van Duursen, M.B., **J.T. Sanderson** et M. van den Berg (2005). Cytochrome P450 1A1 and 1B1 in human blood lymphocytes are not suitable as biomarkers of exposure to dioxin-like compounds: polymorphisms and interindividual variation in expression and inducibility. *Toxicol. Sci.* 85(1): 703-712.
- Villemur, R.**, **R. Beaudet**, M. Lanthier, A. Gauthier, A. Boyer, J. Thibodeau, **F. Lépine**, M. Duguay et R. Pagé-Bélanger (2005). Molecular analysis of *Desulfotobacterium frappieri* pcp-1 involved in reductive dehalogenation of pentachlorophenol. *Water Sci. Technol.* 52(1-2): 101-106.
- von Messling, V.**, N. Oezguen, O. Zheng, S. Vongpunsawad, W. Braun et R. Cattaneo (2005). Nearby clusters of hemagglutinin residues sustain SLAM-dependent canine distemper virus entry in peripheral blood mononuclear cells. *J. Virol.* 79(9): 5857-5862.
- Zádori, Z., J. Szelei et **P. Tijssen** (2005) SAT: a Late NS Protein of Porcine Parvovirus. *J. Virol.* 79(20): 13129-13138.

SUBVENTIONS ET CONTRATS*(Montant total reçu: 18 036 236 \$)*

** 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	1 285 601 \$
Regroupement de sources diverses	
Dépistage de l'utilisation de la testostérone et des précurseurs de la testostérone par les sportifs	631 200 \$
The National Basketball Association	
Doping control analysis, services and expertises	212 295 \$
Agence Mondiale Anti-dopage	
Characterisation of chemical and pharmacological properties of new steroids related to doping of athletes	137 145 \$
Air Medical Group	
Doping control analysis, services and expertises	307 179 \$
Major League Baseball	
Doping Control Analysis	435 584 \$
NBA D-League	
Doping control analysis, services and expertises	13 295 \$
	3 022 299 \$

Réjean BEAUDET

CRSNG - Subvention de recherche	
Étude de microorganismes anaérobies impliqués dans la dégradation du pentachlorophénol et autres composés polluants	38 300 \$
CRSNG – Subvention stratégique	
Développement de traitements du lisier de porc basés sur une première étape aérobie thermophile	140 500 \$
FQRNT - Subvention de recherche	
Étude de microorganismes anaérobies impliqués dans la dégradation de composés chlorés polluants	48 950 \$
	227 750 \$

Jacques BERNIER

CRSNG - Subvention de recherche Rôle de la phosphatase CD45 dans l'apoptose nucléaire	30 000 \$
	<hr/>
	30 000 \$

Mathieu CELLIER

CRSNG - Subvention de recherche Digital imaging of metal (II) acquisition and intracellular resistance of bacteria	29 300 \$
	<hr/>
	29 300 \$

Michel CHARBONNEAU

FRSQ - Réseaux provinciaux thématiques – Santé environnementale La relation gène-environnement	232 500 \$
	<hr/>
	232 500 \$

Daniel CYR

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 toxicological risk assessment of endocrine-disrupting chemicals	190 500 \$
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	20 000 \$
FRSQ- Réseaux provinciaux thématiques – Santé environnementale La relation gène-environnement.....	58 750 \$
Agence Mondiale anti-dopage Characterization of chemical and pharmacological properties of new steroids related doping of athletes	17 833 \$
IRSC – Programme des projets de recherche concertée sur la santé Epididymal tight junctions and their alteration in infertile men.....	55 568 \$
Université Laval (SORDAC) The Genetic Control of Economically Important Traits in the Brook Charr, <i>Salvelinus fontinalis</i>	4 000 \$

Université Laval / CRSNG – Subvention stratégique	
Hétérosis chez l'omble de fontaine: Bases génomiques fonctionnelles et intérêt pour l'aquaculture	24 700 \$
UQAR / FQRNT – Actions concertées	
Outils génétiques de sélection de lignées performantes pour l'élevage d'ombles en milieu côtier	18 400 \$
UQAR (FQRNT – Actions concertées)	
Petites biomolécules immunostimulantes chez les invertébrés marins	16 000 \$
Valorisation Recherche Québec (VRQ)	
Création d'un réseau de recherche en écotoxicologie du Saint-Laurent, approche multidisciplinaire.....	15 000 \$
Memorial Univ. of Newfoundland	
The genetic control of economically important traits in the Brook Charr, <i>Isalvelinus fontinalis</i>	19 813 \$
	529 332 \$

Claude DANIEL

IRSC - Subvention de recherche	
Visualization and modulation of T cell immune responses in allograft rejection.....	119 433 \$
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	54 392 \$
Roche Organ Transplantation Research Foundation	
Regulation of alloantibody and cytotoxic T cell responses by direct/indirect alloreactivity pathways.....	84 000 \$
Sources diverses	
Rôle de la compatibilité HLA et des anticorps anti-HLA dans le rejet de greffe.....	672 898 \$
ID Biomédical	
Immunostimulation	200 000 \$
	1 130 723 \$

Albert DESCOTEAUX

FRSQ – Bourse de chercheur-boursier senior	
Régulation des fonctions du macrophage.....	44 241 \$
IRSC - Subvention de recherche	
Functional aspects of the <i>Leishmania Lipophosphoglycan</i>	44 625 \$

IRSC - Subvention de recherche Role of PKC isoenzymes in the regulation of macrophage functions	98 615 \$
Secrétariat des Chaires de recherche du Canada Chaire de recherche du Canada en infection et immunité.....	100 000 \$
Université McGill / FQRNT Centre for Host-Parasite Interactions	3 200 \$
Réplicor Inc. Protocole d'essais portant sur l'effet de certains composés sur la phagocytose d'amastigotes du parasite <i>Leishmania donovani</i>	2 036 \$
Institut Pasteur Biology and the interaction between <i>Leishmania</i> <i>Chagasi</i> and its insect vector and mammalian host cells.....	111 680 \$
	404 397 \$

Patrick DEVINE

CRSNG – Subvention de recherche Investigation of mammalian ovarian follicle development and interactions	29 583 \$
.....	Sous total:
	29 583 \$

Équipement

CRSNG – Équipement Improvement and enlargement of core culture facilities for research in human and environmental health.	42 505 \$
	Total :
	\$72 088\$

Éric DÉZIEL

CRSNG – Subvention de recherche Swarming motility as a model to study <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multicellular behaviour	41 500 \$
IRSC - Subvention de recherche Investigations on 4-hydroxy-2-alkylquinolines produced by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55 583 \$
	97 083 \$

Charles DOZOIS

CRSNG - Subvention de recherche	
Molecular analyses of putative virulence genes expressed by pathogenic <i>Escherichia coli</i> during infection of the avian host.....	30 000 \$
FRSQ – Chercheur boursier Junior 2	
Identification de gènes d' <i>Escherichia coli</i> exprimés <i>in vivo</i> pendant l'infection et leurs rôles dans la pathogénie des maladies extra-intestinales	52 476 \$
IRSC - Subvention de recherche	
Molecular analyses of pathogen-specific sequences of <i>Escherichia coli</i> causing extra-intestinal infections and their contribution to virulence	82 560 \$
IRSC – Chaires de recherche du Canada	
Chaire de recherche du Canada sur les maladies infectieuses bactériennes	100 000 \$
Sous total :	266 036 \$

Équipement

Fondation canadienne pour l'innovation - Fonds d'exploitation des infrastructures	
Establishment of a research laboratory in host-microbe interactions and pathogenesis of infectious diseases.....	25 100 \$
Total :	291 136 \$

Pascale DUPLAY

IRSC - Subvention de recherche	
Role of Dok family adaptors in the regulation of T lymphocyte signaling.....	97 931 \$
IRSC- Chercheur boursier	
Role of Dok family adaptors in the regulation of T lymphocyte signaling.....	59 498 \$
	157 429 \$

Claude DUPONT

CRSNG – Subvention stratégique	
Valorisation des propriétés nutraceutiques et du potentiel pharmaceutique d'une matrice composée de polysaccharides et de protéines de lactosérum	163 770 \$

CRSNG – Subvention stratégique Directed evolution of chitin deacetylases for production of chitosan, a key ingredient for cosmetics, drug delivery and biomedical devices	175 668 \$
CRSNG - Subvention de recherche Characterization of glycosyl hydrolases from steptomycetes lividans.....	30 310 \$
	<hr/>
	369 748 \$

Alain FOURNIER

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	28 152 \$
IRSC – Subvention de recherche Molecular pharmacology of urotensin II, a cardiovascular peptide hormone	76 012 \$
	<hr/>
	212 695 \$

Michel FOURNIER

Association francophone pour le savoir (ACFAS) Colloque – Mammifères marins 2005	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	3 187 \$
Ministère des relations internationales (Commission permanente de coopération franco-québécoise) Étude du stress environnemental chez l'huître creuse <i>Crassostrea gigas</i> et la moule bleue <i>Mytilus edulis</i> pendant la période de gamétogenèse.....	10 500 \$
Secrétariat des Chaires de recherche du Canada Chaire de recherche du Canada en immunotoxicologie de l'environnement	200 000 \$
Université du Québec à Rimouski Colloque – Mammifères marins 2005	1 500 \$

Valorisation-Recherche Québec (VRQ)
 Création d'un réseau de recherche en écotoxicologie
 du Saint-Laurent, approche multidisciplinaire 175 000

IRSST
 Développement de marqueurs et validation d'outils de
 diagnostique pour le dépistage de l'hypersensibilité induite
 par le béryllium et la béryllose..... 48 000 \$

443 187 \$

Denis GIRARD

CRSNG – Subvention de recherche
 Role of vimentin and gelsolin in neutrophil activation..... 32 950 \$

IRSC - Subvention de recherche
In vitro and *in vivo* roles of interleukin-15 and other
 CD132-dependent cytokines in inflammation..... 49 516 \$

82 466 \$

Claude GUERTIN

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 58 750 \$

Ministère des ressources naturelles du Canada
 Lutte biologique et intégrée contre des insectes forestiers
 indigènes et exotiques nuisibles aux plantations 25 000 \$

Ministère des ressources naturelles du Canada
 Development of *Beauvaria bassiana* as a mycoinsecticide
 against insect pests of forests and plantations 5 000 \$

Ministère des Ressources naturelles et Faune 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 50 000 \$

138 750 \$

Pierre JUTEAU

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)..... 2 000 \$

CRSNG – Subvention de recherche	
Biodégradation des estrogènes d'origine porcine	25 700 \$
CRSNG – Subvention stratégique	
Recherche d'enzymes thermophiles d'intérêt industriel	
par une approche métagénomique	170 267 \$
Laboratoire Choisy Ltée	
Recherche d'enzymes thermophiles d'intérêt industriel	
par une approche métagénomique	6 000 \$
	<hr/>
	203 967 \$

Patrick LABONTÉ

CRSNG – Subvention de recherche	
Characterization of the hepatitis C virus complex of replication	28 000 \$
FRSQ – Chercheur-boursier junior I	
Développement d'un modèle murin permettant la réplication	
du réplicon du virus de l'hépatite C	40 219 \$
FRSQ – Établissement de jeune chercheur	
Développement d'un modèle murin permettant la réplication	
du réplicon du virus de l'hépatite C	15 000 \$
	<hr/>
	83 219 \$

Monique LACROIX

Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation	
Transfert de connaissances vers les intervenants	
dans le domaine bioalimentaire à Laval	88 000 \$
CRSNG - Subvention de recherche	
Évaluation de la radiorésistance, de la radiosensibilisation	
et de la survie bactérienne: étude de mécanisme	25 000 \$
CRSNG – Projet Recherche et Développement Coopératif (RDC)	
Composés naturels et leurs utilisations avec l'irradiation	35 485 \$
MDS Nordion Inc.	
Composés naturels et leurs utilisations avec l'irradiation	19 985 \$
Produits des bois inc.	
Évaluation des propriétés antimutagènes de six plantes	2 100 \$
Aliments Ultima Inc.	
Analyse des propriétés antioxydantes de yogourt et d'ingrédients.....	7 739 \$
	<hr/>
	178 309 \$

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.....	60 000 \$
	91 700 \$

Alain LAMARRE

Fondation Armand-Frappier	
Chaire Jeanne et J.-Louis Lévesque en immunovirologie	93 031 \$
IRSC – Subvention de recherche	
Analysis of antiviral B cell repertoire diversification and maturation.	103 550 \$
IRSC - Bourse de nouveau chercheur	
Analysis of antiviral B cell repertoire diversification and maturation	59 695 \$
Sous total :	256 276 \$

Équipement

FCI - Fonds d'exploitation des infrastructures	
Établissement d'un laboratoire de recherche sur l'immunité antivirale.....	10 603 \$
	Total : 266 879 \$

Suzanne LEMIEUX

Ministère du Développement économique et régional	
Apprentis en biosciences: séjours d'initiation à la recherche	70 000 \$
	70 000 \$

François LÉPINE

CRSNG - Subvention de recherche	
Study of the novo metabolic pathways of rhamnolipids	35 000 \$
Shriners Hospital for Children	
Identification of anti-infective compounds that prevent bacterial infections in patients with burns	14 704 \$
	49 704 \$

Abderrazak MERZOUKI

Aventis Pharma

Enzyme immunoassay (EIA) for the determination
of human fibroblast growth factor acidic. 2 784 \$

ID Biomedical Corp. of Quebec

Préparation des antisera de mouton, lapin et furets..... 223 286 \$

École Polytechnique de Montréal / IRSC

Chitosan-based bioactive materials for the repair and
regeneration of joint tissues..... 26 500 \$

252 570 \$

Rolf MOROSOLI

CRSNG - Subvention de recherche

Étude de la sécrétion des protéines chez les streptomyces lividans..... 29 000 \$

29 000 \$

Marie-Élise PARENT

FRSQ - Chercheur-boursier Junior 2

Épidémiologie des facteurs environnementaux et
de susceptibilité génétique dans l'incidence du cancer..... 54 392 \$

Minister of Health

Traduction de l'anglais au français de la partie d'un article
scientifique intitulé: "Listing Occupational Carcinogens" 7 707 \$

Santé Canada

Diesel and lung cancer: occupational exposure assessment of the
National Enhanced Cancer Surveillance System (CECSS) data..... 23 760 \$

85 859 \$

Pierre PAYMENT

CRSNG – Subvention de recherche

Water, enteric pathogens and health:
building a Canadian database 27 000 \$

Ministère de l'Environnement de l'Ontario

Coliphage determination in ground water 42 000 \$

Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau)

Assessment of health risks associated with viruses
in groundwater supplies..... 147 500 \$

Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau) Tapping into Consumers' Perceptions of health risks in municipal water supplies (Projet RCE no. P4012)	1 500 \$
Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau) Protecting the integrity of drinking water distribution systemes (Projet RCE no. P4037)	8 950 \$
Groupement d'intérêt public Seine-Aval Analyse du risque virologique en estuaire de Seine Phase I	20 856 \$
Groupement d'intérêt public Seine-Aval Analyse du risque virologique en estuaire de Seine Phase II 27 214\$	
Santé Canada Survival of human enteric viruses in a municipal groundwater well following remediation.....	25 000 \$
Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau) Program Leader – Public Health	10 000 \$
	310 020 \$

Angela PEARSON

FRSQ – Bourse de chercheur-boursier junion 1 Élucider les mécanismes de régulation d'expression et le rôle de la protéine UL24 du virus de l'herpès simple type 2	44 348 \$
CRSNG – Subvention de recherche Post-transcriptional regulation during infection with herpes simplex virus type 1	40 450 \$
	86 798 \$

Charles RAMASSAMY

Université Laval / FQRNT – Actions concertées Développement de véhicules nano et microparticulaires pour préserver les fonctions de molécules nutraceutiques, et optimiser leur biodisponibilité: applications aux antioxydants naturels	14 000 \$
CRSNG – Subvention de recherche Rôle du stress oxydatif dans la neurodégénérescence et analyse des effets protecteurs	31 600 \$

Université Laval / FQRNT – Actions concertées

Ingrédients nutraceutiques du gras laitier, enrichis en acides
linoléiques conjugués et acide vaccénique : production,
utilisation et effets bénéfiques contre les maladies
neurodégénératives. 34 000 \$

IRSC

Interactions of a standardized ginkgo biloba extract Egb 761
with pharmacological compounds, foods and NHPs..... 25 912 \$

Sous total : 105 512 \$

Équipement

CRSNG – Subvention de recherche

Système de mesure densitométrique en temps réel 49 600 \$

Total : **\$155 112\$**

Marie-Claude ROUSSEAU

IRSC

Potential health effects from non-specific stimulation of the
immune function in early age through Bacille Calmette-Guérin
(BCG) vaccination.....67 151 \$

Canadian Cancer Etiology Research Network (CCERN)

Feasibility study on the use of the Quebec BCG Vaccination
Registry in epidemiological studies in cancer incidence and
Mortality35 000 \$

.....102 151 \$

Thomas SANDERSON

CRSNG – Subvention de recherche

Structure-activity relationships for inhibitors and/or inducers
of aromatase and 5-alpha-reductase 37 390 \$

..... 37 390 \$

Francois SHARECK

CORPAQ

Production de protéines d'intérêt à l'aide de solutions résiduelles
issues de la production fromagère et d'ingrédients laitiers..... 17 750 \$

Laboratoire Choisy

Développement de souches hyper-productrices de lipases 61 176 \$

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 \$
	88 926 \$

Yves ST-PIERRE

CRSNG – Subvention de recherche	
Control of gene expression by PKC via DNA methylation	30 000 \$
FRSQ - Chercheur-boursier Senior	
Les interactions cellulaires dans le contrôle de l'expression des gènes impliqués dans le cancer	58 988 \$
Replicor Inc.	
Activité anticancéreuse d'un composé chez la souris	7 641 \$
Université McGill/Réseau de recherche en transgénèse du Québec (RRTQ)	
Establishing a Histopathology Core Facility (HCF) for the QTRN at the INRS-Institut Armand-Frappier.....	44 558 \$
Université McGill/Réseau de recherche en transgénèse du Québec (RRTQ)	
Development of a cryopreservation and repository service at the INRS- Institut Armand-Frappier.....	53 673 \$
Société de recherche sur le cancer Inc.	
The role of selectins in T cell lymphoma	55 000 \$
Biophage Inc.	
Maintien et développement d'une colonie de souris déficientes en facteur VIII.....	3 195 \$
Adaltis Development Inc.	
Testing of specimens with the Adaltis insulin assay	854 \$
	253 909 \$

Michel SYLVESTRE

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 \$
Sous total :	66 560 \$

Équipement

CRSNG – Équipement	
Request for a refrigerated centrifuge	38 540 \$
Total :	\$105 100\$

Pierre TALBOT

IRSC – Subvention de recherche	
Interactions of human coronaviruses with the nervous system.....	127 395 \$
CRSNG- Subvention de recherche	
Mechanisms of antibody neutralization and protection against viral infection	35 863 \$
Secrétariat des Chaires de recherche du Canada	
Chaire de recherche du Canada en en neuro-immuno-virologie.....	200 000 \$
Ministère de la Santé et des Services sociaux	
Congrès international sur le sida en Angola	4 000 \$
Sous total :	367 258 \$

Équipement

Développement économique Canada	
National Primate Centre for Vaccine and Drug Development	1 000 000 \$
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.....	3 618 728 \$
Ministère de l'Enseignement Supérieur du Québec	
National Primate Centre for Vaccine and Drug Development	1 940 469 \$
Fondation Armand-Frappier	
Salle de culture cellulaire dans le cadre des opérations de la chaire Jeanne et J. Louis Lévesque	18 865 \$
Sous total :	6 653 062\$
Total :	\$7 020 320\$

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	110 423 \$
Fondation mondiale Recherche et Prévention SIDA	
Development of a composite subunit vaccine against HIV for therapeutic use.....	62 350 \$
<hr style="width: 100%;"/>	
172 773 \$	

Peter TIJSSEN

AXCAN Pharma Inc.	
Detection of PPV of biological samples	120 000 \$
AXCAN Pharma Inc.	
Detection and inactivation of porcine parvovirus in pancreatic extract products	46 000 \$
CRSNG – Subvention de recherche	
Parvovirus structure-function relationships.....	35 000 \$
Viropro Pharma Inc.	
B19 parvovirus detection	15 000 \$
AUF (Agence Universitaire de la Francophonie)	
L'étude de parvovirus de crevettes au Vietnam	13 723 \$
<hr style="width: 100%;"/>	
229 723 \$	

Cathy VAILLANCOURT

CRSNG – Subvention de recherche	
Mécanisme d'action des récepteurs de la dopamine et de la mélatonine dans le système placentaire	32 488 \$
<hr style="width: 100%;"/>	
Sous total : 32 488 \$	

Équipement

CRSNG – Équipement	
Séparateur de cellules à billes magnétiques.....	39 057 \$
<hr style="width: 100%;"/>	
Total : \$71 545\$	

Richard VILLEMUR

CRSNG – Subvention stratégique	
Développement d'un traitement biologique de bassin d'eaux en circuit fermé pour l'enlèvement du phosphate	147 500 \$
CRSNG - Subvention de recherche	
Functionality of the microbial populations in a denitrification bioprocess.....	28 300 \$
University of Waterloo	
Assessment of health risks associated with viruses in groundwater supplies (Projet RCE no. P4035).....	10 000 \$
UQAR / VRQ-RAQ	
Conception de bioprocédés	10 000 \$
	195 800 \$

Veronika Von MESSLING

IRSC	
Morbillivirus-host interactions and neurovirulence.....	107 097 \$
IRSC	
Morbillivirus-host interactions and neurovirulence.....	44 885 \$
CRSNG – Subvention de recherche	
Interacting domains in morbillivirus replication proteins.....	25 000 \$
Institut National du Cancer du Canada	
Establishment of a ferret lymphoma model.....	35 000 \$
Mayo Clinic Rochester	
Immunosuppression by Measles & Canine Distemper Viruses	21 490 \$
Université McGill / CHIR	
Needle-free vaccines for respiratory viruses	13 480 \$
IRSC – Subvention de recherche	
Establishing a model for pathogenesis studies and vaccine Development	87 044 \$
	333 996 \$

TOTAL DES SUBVENTIONS ET CONTRATS (2005-2006).....

<i>Montant total reçu :</i>	
<i>Fonctionnement :</i>	11 087 186 \$
<i>Équipement et infrastructure :</i>	6 858 467 \$
<i>Total :</i>	17 945 653 \$

COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

Maximilien ARELLA

- Dre Jenny Phipps
Pharmagap et Conseil national des Recherches, Ottawa
Importance de certaines connexines dans le développement du cancer
- Dr Carl A. Gagnon
Université de Montréal, Montréal
Développement d'un vaccin contre Mycoplasma hyodopneumonie
- Dr Helmi Merdassi et Dr Roland Brousseau
Institut Pasteur de Tunis et Conseil national de recherche du Canada, Institut de recherche en biotechnologie
Développement de puces à ADN pour le suivi des infections à la tuberculose.
- Dr Daniel Thomas
Université de Compiègne, France
Démarrage de projets de recherche en nanobiotechnologie entre INRS-IAF et INRS-EMT

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 Philippe Gros
Département de Biochimie, Université McGill, Montréal
*Régulation de l'expression des gènes de *Mycobacterium* spp. par le manganèse*
- Dr Matthias Quick
Centre de reconnaissance moléculaire, Columbia University, NY, USA
*Étude fonctionnelle in vitro de la protéine MntH de *E. coli*.*
- Dr Bryan MacKenzie
University of Cincinnati, Ohio, USA
Étude de la divergence fonctionnelle entre prototype et archetypé Narmp

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. Rasmuson
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 Hyaluranidase 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.

Éric DEZIEL

- Dre Laurence G. Rahme
Department of Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
Étude du système de régulation MvfR/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 Lucas Hoffman
Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, WA, USA
Interactions entre Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus aureus dans un contexte de fibrose kystique
- Dr David D'Argenio
Department of Microbiology University of Washington, Seattle, WA, USA
Caractérisation de mutants lasR chez Pseudomonas aeruginosa sélectionnés in vivo
- Dre Gloria Soberón-Chávez
Departamento de Bioprosos y Biocatálisis, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexique
Étude des rhamnolipides produits par Pseudomonas aeruginosa

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.
- Dre Carole Creuzenet
Dept. of Microbiology and Immunology., Univ. of Western Ontario
L'importance des voies de glycosylation de la bactérie Campylobacter jejuni pour la virulence et colonisation de l'hôte.
- Dre Jana Jass
The Lawson Health Research Institute, Univ. of Western Ontario
Rôle de l'autoinducteur-2 et luxS pour la virulence d' Escherichia coli uropathogène.

- Dr René Roy
Chaire de recherche en chimie thérapeutique.
Dept. de chimie, UQAM, Montréal
Inhibition de l'adhésion d'Escherichia par des dendrimères mannosylés.
- Dre Josée Harel
(GREMIP-CRIP) Dépt. de pathologie et microbiologie, Faculté de médecine vétérinaire,
Université de Montréal.
*Importance du transport du phosphate et le système Pst dans la virulence des E. coli
pathogènes 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.*
- Dr Pier Paolo Pandolfi
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA
*Épidémiologie moléculaire et phylogénie des souches d'Escherichia coli pathogènes causant
des maladies extra-intestinales.*
- Dr Marcel Deckert
Université de Nice, France
*Épidémiologie moléculaire et phylogénie des souches d'Escherichia coli pathogènes causant
des maladies extra-intestinales.*

Claude DUPONT

- Dr Gideon J. Davis
Department of Chemistry, University of York, Helsington, United Kingdom
Cristallographie d'hydrolases de Streptomyces lividans
- Drs Jean-Pierre Mahy & Rémy Ricoux
Laboratoire de Chimie Biorganique et Bioinorganique
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Université de Paris, France
Conception et développement de biocatalyseurs hybrides métalloprotéiques (hémzymes)
- Dr Susan Crennell
Department of Biology and Biochemistry, University of Bath, United Kingdom
Thermostabilité des glycosidases de la famille GH12
- Dr Joëlle Pelletier
Département de chimie, Université de Montréal, Montréal
Évolution accélérée d'enzymes
- Dr Karen Waldron
Département de chimie, Université de Montréal, Montréal
Développement de méthodes analytiques

- Dr Robert Marchessault
Département de chimie, Université de Montréal, Montréal
Caractérisation de polysaccharides
- Dr Isabelle Boucher
ISM Biopolymer, Granby, Québec,
Développement de chitine et chitosane déacétylases (CDA) pour applications industrielles
- Dr Pierre Lemieux
Technologie Biolactis Inc., Laval
Valorisation du lactosérum.

Alain FOURNIER

- Dr Rémi Quirion
Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, Université McGill, Verdun, Qc.
Caractérisation des récepteurs du NPY et du CGRP.
- Dr Hubert Vaudry
INSERM U413, UA CNRS, Laboratoire de Neuroendocrinologie Cellulaire et Moléculaire
Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides (IFRMP23)
Plate-Forme de Recherche en Imagerie Cellulaire de Haute-Normandie
Université de Rouen, France
Analyses chimiques et biologiques d'endothélines originant du poisson et des amphibiens
- Dr David Vaudry
INSERM U413, UA CNRS, Laboratoire de Neuroendocrinologie Cellulaire et Moléculaire
Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides (IFRMP23)
Plate-Forme de Recherche en Imagerie Cellulaire de Haute-Normandie
Université de Rouen, France
Développement de dérivés du PACAP à action neuroprotectrice (Échange France-Québec et Laboratoire international associé INSERM "Samuel de Champlain")
- Dr Jocelyn Dupuis
Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal, Université de Montréal
Développement d'agents peptidiques marqués pour l'imagerie médicale

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 Michel Lebeuf
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli
Toxicologie chez des organismes marins.

- Dre Jocelyne Pellerin
Institut des sciences de la mer, Rimouski
Écotoxicologie marine.
- Dr Michel Auffret
Université de Bretagne Occidentale, Brest, France
Immunologie des mollusques bivalves.
- Dr François Gagné
Centre Saint-Laurent, Montréal
Toxicité des effluents municipaux.
- Dr Christian Blaise
Centre Saint-Laurent, Montréal
Écotoxicologie du Saguenay.
- Dr Sébastien Sauvé
Université de Montréal, Montréal
Écotoxicologie des nanoparticules.
- Dr Émilien Pelletier
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.
- Dr Jean-Pierre Gagné
Université du Québec à Rimouski
Toxaphène et santé humaine.
- Dr Martin G. Sirois
Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
Centre de recherche, Institut de Cardiologie de Montréal
Activation of neutrophils by angiopoietins
- Dr Fulvio D'Acquisto
Centre for Biochemical Pharmacology, William Harvey Research Institute
John Vane Science Centre, Charterhouse Square, London, United Kingdom
Interaction annexin-1/neutrophiles
- 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.
- Madame Louise Grondin et Monsieur Sylvain Boily
Mines Agnico-Eagle, Cadillac, Québec
Traitement du thiocyanate contenu dans un effluent minier

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 Engenêricas 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.
- Dr Réjean Lapointe
CHUM, Hôpital Notre-Dame, Montréal
Fonction des lymphocytes B humains

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 Laurence G. Rhame
Massachusetts Hospital General, Boston, USA
*Étude du «quorum sensing» chez *Pseudomonas aeruginosa*.*
- Dr John Alverdy
University of Chicago, USA
*Effects of opiates on *Pseudomonas aeruginosa* signalling mechanisms.*
- Dr C.B. Cainelli Gebara
Institut Butantan, Brésil
*Analyse de protéines de *Bordetella Pertussis*.*
- Dr Michael Mourez
Faculté Vétérinaire de l'université de Montréal, Montréal
*Analyse de protéines d'une souche d'*Escherichia coli* pathogène.*

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, Universidad 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

- 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*
- M. Benoit Barbeau et M. Robert Chapuis
Département des Génies Civil, Géologique et des Mines,
École Polytechnique de Montréal
Évaluation et contrôle de la qualité virologique des eaux souterraines.
- 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. 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.*

- M. René Therrien
Département de géologie et de génie géologique.
Université Laval, Québec.
Évaluation et contrôle de la qualité virologique des eaux souterraines.
- M. Robert Hausler
École de technologie supérieure de Montréal
Évaluation de l'ozone pour la désinfection des eaux usées..

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 de polyphénols extraits par électrochimie..
- 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-kB.
- Dr Judes Poirier
Université McGill, Montréal
Mesure du peptide amyloïde-béta sur des souris déficientes en NF-kB.
- Dr Pierre Gaudreau
Université de Montréal, Montréal
Effet de la restriction calorique sur les paramètres oxydatifs cérébraux.

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
Agroterra Biotech à Trois-Rivières
Étude de différentes enzymes d'intérêt industriel.

Yves ST-PIERRE

- Dr Thierry Magnaldo
CNRS, UPR2169, France
Instabilité génétique et cancer.
- Dr Ghislain Opdenakker
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.

- Dre Josée Hébert,
Banque de Cellules Leucémiques du Québec,
Centre de Recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Montréal
Études de nouveaux gènes exprimés dans les leucémies humaines

Michel SYLVESTRE

- Dr Lindsay Eltis
British Columbia University, Vancouver, BC
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.
- Dr Mohammad Sondossi
Weber State University, Ogden, UT
Biodégradation des analogues du biphényle.
- Dr Pravinda Kumar
Indian Institute of Technology, Roorkee, Dist. Haridwar (U.A.) India
Ingénierie des dioxygénase bactériennes.

Pierre TALBOT

- Drs Luis Enjuanes et Fernando Almazan
Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, Madrid, Espagne
Construction et utilisation d'un clone infectieux du coronavirus humain OC43.
- Drs Gabriela Fragoso, Guillermina Almazan et Walter Mushynski
Université McGill, Montréal
Utilisation de cultures primaires de cellules neurales de souris et rats pour la caractérisation de la réplication du coronavirus humain.

- Dr Pierre Duquette
Centre hospitalier de l'université de Montréal (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 at Fitzsimons, Aurora, Colorado, USA
Étude de la variabilité des coronavirus humains.
- 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 persistance virale 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 cliniques 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^{ème} 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 Van Thi Hanh
Institute of Tropical Biology, Ho Chi Minh City, Vietnam
Parvovirus de crevette.
- Dr Richard Moyer
University of Florida, Gainesville, USA
Phospholipase A2 poxviruses.
- Dr Yi Li
Huazhong Normal University, Wuhan, PRC
Densovirus, B19.
- Dr Max Bergoin
Université de Montpellier II, Montpellier, France
Densovirus.
- Dr Gilles Fédière
IRD, Bamako, Mali
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.
- Dr Thierry Fournier
INSERM, Paris, France
Grossesse normales et pathologiques : Développement et fonction du placenta.

Richard VILLEMUR

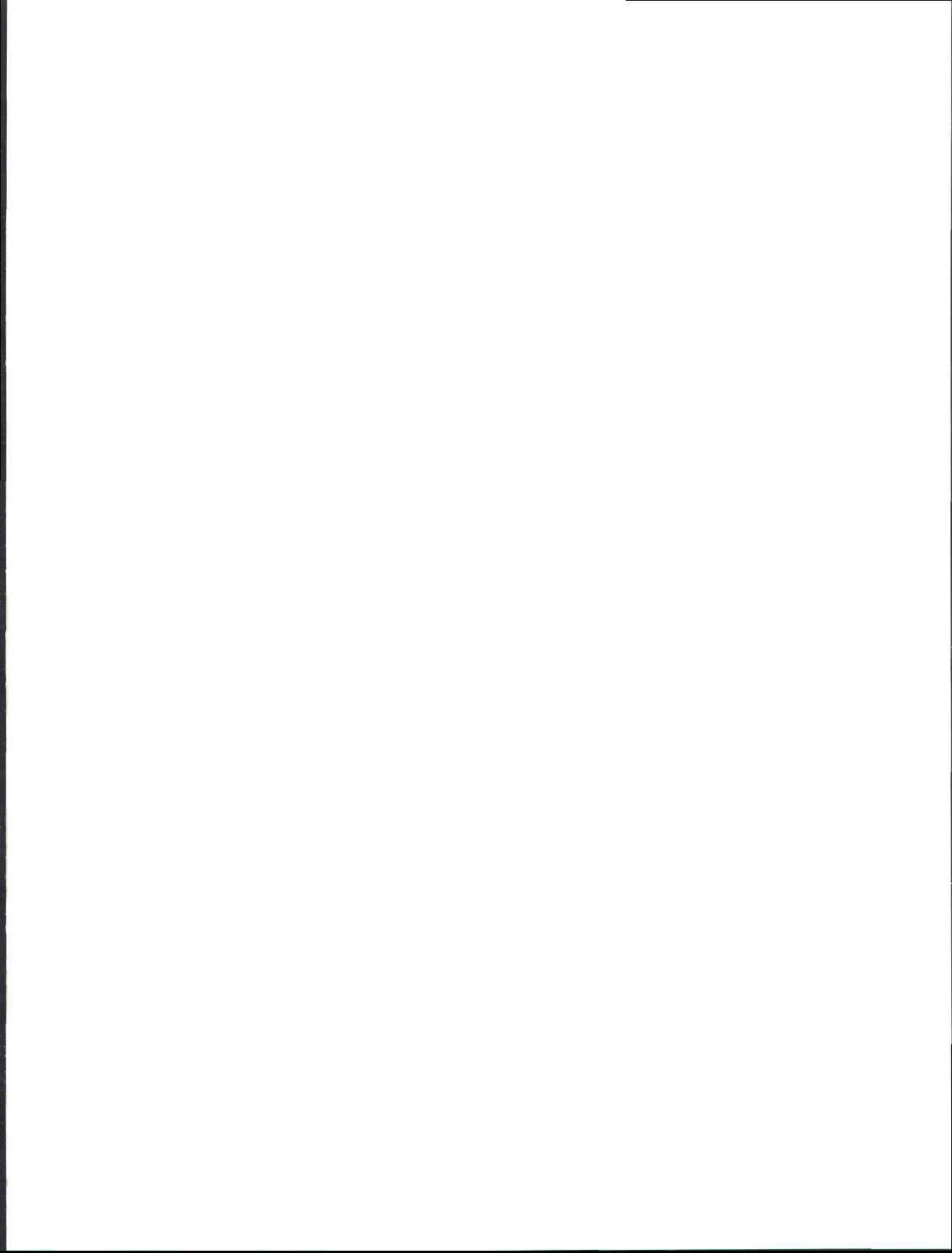
- M. Serge Parent, Biodôme de Montréal
M. Grant Vanderbert, Université Laval, Québec
M. Yves Comeau, École Polytechnique de Montréal
Réseau Aquaculture Québec (RAQ)
Société de Recherche et de Développement en Aquaculture Continentale (SORDAC)
Étude du bioréacteur de dénitrification au Biodôme de Montréal et développement d'un procédé de déphosphatation biologique.
- M. Laurier Poissant,
Service météorologique du Canada, Montréal
Étude de la flore microbienne impliquée dans la production de gaz à effet de serre.
- Réseau Canadien de l'Eau (RCE) et Pierre Payment
Développement d'outils moléculaires de détection de contaminations fécales dans les eaux.
- Madame Carole Beaulieu
Université de Sherbrooke, Sherbrooke
Caractérisation des biofilms qui se développent sur la machinerie des usines de pâtes et papier

Veronika von MESSLING

- Dr Roberto Cattaneo
Mayo Clinic, USA
Immunosuppression by measles and canine distemper viruses.
- Dr Brian Ward et Dr Wilson Miller
McGill University, Montréal
*Characterization of the role of retinoids as antiviral agents against Morbillivirus infections.
Needle-free vaccines for respiratory viruses.*
- Dr Markus Czub et Dre Julie Fox
University of Calgary, Calgary
Tropism of chimeric distemper viruses with Nipah envelope.
- Dre Stefanie Czub
CFIA Lethbridge, Lethbridge
Pandemic potential assessment of recent animal influenza isolates
- Dr Otto Haller, Dr Peter Staeheli et Dr Georg Kochs
Albert-Ludwigs-University, Freiburg, Suisse
Characterizing the potential and mechanism of type I interferons as influenza treatment.
- Dr Ludwig Haas
Veterinary School Hannover, Hannover, Allemagne
Morbilivirus assembly determinants.

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

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

INRS - SDIS

 X0024210 7