

10^{ème}
édition



Congrès Armand Frappier

Une initiative étudiante

Thèmes



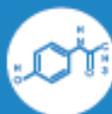
Cancérologie



Virologie



Immunologie



Pharmacochimie



Toxicologie



Microbiologie



Neuroscience



Épidémiologie

9 au 11 novembre 2017

Manoir des sables
Orford, Québec

Bienvenue à la **10^{ème} édition** du Congrès Armand-Frappier!

Historique et mission

Le Congrès Armand-Frappier a été mis en place en 1999 par les étudiants de l'INRS-Institut Armand-Frappier. Suite au succès de cette première édition, les étudiants-chercheurs ont décidé de renouveler l'aventure de façon biennale. Ce Congrès, qui regroupe environ 150 participants à chaque édition, est une occasion pour les étudiants des cycles supérieurs de faire connaître leurs travaux par le biais d'affiches ou des présentations orales. Le Congrès Armand-Frappier constitue une occasion à ne pas manquer pour acquérir l'expérience de présenter ses résultats de recherche devant ses pairs. De plus, à chaque édition, le Congrès Armand-Frappier invite des conférenciers de haut calibre et de renommée internationale, spécialisés sur des sujets d'actualités de divers secteurs de la biologie. Bien entendu, le Congrès Armand-Frappier est aussi une occasion pour les étudiants de fraterniser avec leurs pairs et de faire la connaissance de nouveaux collègues, le tout dans un site enchanteur. Nous vous invitons d'ailleurs à prendre connaissance des services offerts par le Manoir des Sables.

Le Congrès Armand-Frappier a comme mission globale de valoriser la recherche en biosciences et de favoriser la création de collaborations multidisciplinaires entre les différents acteurs du milieu de la recherche scientifique (étudiants, professeurs, professionnels de recherche, représentants de l'industrie). Ainsi le Congrès Armand-Frappier contribue à la formation scientifique de haut niveau des étudiants-chercheurs en biosciences.

Comité organisateur 2017

Présidente :

Anissa Brahami

Vice-Président aux affaires externes :

Vincent Hervé

Vice-Présidente aux affaires internes :

Sarah Martinez

Trésorière :

Mathilde Poujol de Molliens

Secrétaire :

Morgane Perrotte

Coordonnateurs :

Amélie Tremblay

Arlette Rwigemera

Aude Zimmermann

Fabien Joao

Guillaume Ricaud

Isabelle Durocher

Lian Chew

Louise Roux

Morgane Lambert de Malezieu

Sarah Piché-Choquette



Table des matières

Historique et mission	2
Comité organisateur 2017	2
Mot du comité organisateur 2017.....	5
Mot du directeur général de l'INRS.....	6
Mot du directeur du Service des études supérieures et postdoctorales de l'INRS	7
Mot du directeur du centre INRS-Institut Armand-Frappier.....	8
Congrès Éco-Responsable	9
Apprentis en Biosciences.....	10
Évaluateurs et bénévoles	11
Règlements pour les présentations étudiantes	12
Horaire.....	13
Horaire détaillé.....	14
Résumés des conférenciers invités.....	18
Président d'honneur	19
Pr. Sylvain Moineau	19
Biographie.....	19
Résumé: genèse de CRISPR-Cas : du fromage à l'édition du génome	20
Dr. John Bell.....	21
Biographie	21
Résumé : replicating viruses as biological machines to treat cancer.....	21
Pr. Kessen Patten.....	22
Biographie	22
Résumé : à la recherche de nouveaux médicaments pour les maladies neurologiques.....	22
Pr. Éric Marsault	23
Biographie	23
Résumé : retour vers le futur - les macrocycles, une vieille jeune classe de médicaments	23
Pr. Claude P. Champagne.....	24
Biographie	24
Résumé : les aliments fermentés avec probiotiques: défis technologiques et fonctionnalité	24
Résumés des présentations orales	25
Résumés des présentations d'affiches Session 1.....	63
Résumés des présentations d'affiches Session 2.....	113
Commanditaires	165



Grilles d'évaluation pour les présentations orales.....	176
Grilles d'évaluation pour les présentations affiches	177
Grilles d'évaluation pour les présentations Bref, mon projet.....	178
Plan des salles du Manoir des sables	179
Carte du Site.....	180



Mot du comité organisateur 2017

Chères participantes, chers participants,

Au nom du comité organisateur, je vous souhaite la bienvenue à la dixième (10^e) édition du Congrès Armand-Frappier. Cette année, nous avons le plaisir d'accueillir plus de deux cents (200) participants ; étudiants-chercheurs, stagiaires postdoctoraux, professeurs et professionnels de laboratoire, tous venus dans le but de valoriser leurs travaux de recherche et d'échanger sur des sujets traitant des récents avancements dans la recherche en biosciences. Ce succès démontre, une fois de plus, la vivacité et l'importance de la recherche dans le développement de notre société.

En ce sens, j'aimerais souligner le rôle des étudiants-chercheurs et l'importance de leurs travaux et de leur dévouement dans l'avancement de la recherche scientifique. Le Congrès Armand-Frappier constitue un excellent vecteur de cette reconnaissance et je ne peux que souhaiter un accroissement de cette valorisation via notre évènement. Ainsi, à l'image de l'INRS, le Congrès Armand-Frappier évolue grâce à la participation de plusieurs étudiants externes à l'Institut Armand-Frappier.

Depuis sa création en 1999, ce Congrès bisannuel est entièrement organisé par des étudiants bénévoles de l'INRS-Institut Armand-Frappier. C'est une excellente expérience de travail en équipe, d'organisation et de partage d'idées. D'ailleurs, je tiens spécialement à remercier sincèrement mon comité organisateur sans qui l'organisation de cet évènement aurait été impossible. Une équipe unie, dans laquelle tous se sont investis pour ce projet qui représente l'un des plus grands rassemblements scientifiques organisés par des étudiants gradués au Québec. Merci pour votre dévouement exemplaire, votre efficacité, votre productivité et votre motivation.

Je souligne aussi les soutiens financiers accordés par les organismes subventionnaires, les commanditaires ainsi que l'aide apportée par nos collaborateurs qui croient au Congrès Armand-Frappier. Votre support est précieux pour la réalisation d'un projet de cette envergure.

Pour finir, chers conférenciers, chers congressistes et chers bénévoles, en tant que présidente du comité organisateur, je vous remercie de votre participation et je vous souhaite à tous un excellent congrès, rempli de rencontres et de discussions enrichissantes.

Anissa Brahami

Présidente du comité organisateur



Mot du directeur général de l'INRS

La science n'existerait pas si ses résultats n'étaient pas communiqués aux autres. Transmettre le fruit de ses travaux de recherche et ses connaissances est nécessaire à l'activité scientifique. Savoir vulgariser les notions scientifiques compliquées pour les rendre accessibles à un plus large public relève de la responsabilité sociale, de la transparence et de l'équité. Le savoir est à tous.

Je suis donc très heureux de découvrir dès mon arrivée à la Direction générale que la communauté étudiante de notre Institut national de la recherche scientifique partage aussi cette perspective en tenant un congrès bisannuel en biosciences. Vous rencontrez là tous les objectifs de l'entreprise scientifique et parachevez votre formation scientifique en vous illustrant en tant que communicateurs, une habileté de plus en plus prisée sur le marché du travail.

Le Congrès Armand-Frappier 2017 permet une incursion dans plusieurs domaines de recherche en biosciences de la santé : cancérologie, virologie et immunologie, pharmacochimie, toxicologie, microbiologie, neuroscience et épidémiologie, et ce, par le biais de présentations orales, de sessions d'affiches et de conférences.

Je profite de l'occasion pour féliciter les organisateurs de cette 10^e édition. Un tel événement nécessite une grande implication, un esprit de collaboration et du leadership. Soyez fiers de votre accomplissement! Je tiens aussi à remercier les conférenciers invités pour leur participation et, particulièrement, le professeur Sylvain Moineau qui a accepté la présidence d'honneur.

Profitez de ce moment privilégié chers étudiants, et meilleures chances aux participants de « Bref, mon projet » qui devront livrer en trois minutes un exposé clair, concis et convaincant sur leur projet de recherche. C'est une excellente occasion de se produire en public si vous envisagez de participer à des concours provinciaux ou nationaux comme Ma thèse en 180 secondes ou autres.

Bon congrès,

Luc-Alain Giraldeau
Directeur général



INRS
UNIVERSITÉ DE RECHERCHE



Mot du directeur du Service des études supérieures et postdoctorales de l'INRS

Le Congrès Armand-Frappier en est à sa 10^e édition et connaît un réel succès depuis sa création. Cela mérite d'être souligné. Le Service des études supérieures et postdoctorales de l'INRS est fier de soutenir cette initiative étudiante axée sur l'engagement, la collaboration et la communication scientifiques. Ce congrès constitue un modèle inspirant pour notre communauté universitaire et contribue à enrichir la vie étudiante.

L'organisation de A à Z d'un congrès est une expérience marquante dans votre cheminement. Mener à bien un tel projet oblige à planifier, à organiser, à diriger et à contrôler. Cela requiert aussi des compétences en gestion et en communication, notamment. De plus, vous y apprenez à collaborer, à travailler en équipe, à surmonter les difficultés, à faire face aux imprévus, en somme à vous adapter. Des aptitudes très recherchées qui faciliteront, j'en suis convaincu, votre insertion professionnelle.

En proposant cette vitrine scientifique des biosciences, vous suivez les traces du Dr Armand Frappier et continuez son œuvre en favorisant les échanges et le partage des savoirs autour de préoccupations actuelles en santé. La connaissance se construit grâce au legs des générations précédentes et à la mise en commun des découvertes, permettant d'en repousser les frontières et d'apporter des solutions concrètes au mieux-être des populations.

Toutes mes félicitations aux membres du comité organisateur pour leur action bénévole ainsi qu'à tous les partenaires qui ont contribué au succès de cette 10^e édition!

Philippe-Edwin Bélanger

Directeur du service des études supérieures



INRS
UNIVERSITÉ DE RECHERCHE



Mot du directeur du centre INRS-Institut Armand-Frappier

Bienvenue à la dixième édition de ce Forum québécois des biosciences, le Congrès Armand-Frappier 2017, une initiative remarquable des étudiants-chercheurs du Centre INRS-Institut Armand-Frappier.

La formation de chercheurs de haut niveau constitue une mission primordiale de l'Institut national de la recherche scientifique. Cette formation s'acquiert par la recherche, les étudiants-chercheurs étant dès leur arrivée intégrés à l'équipe du professeur-chercheur et participant activement aux activités de recherche en santé humaine, animale ou environnementale du centre. Bien sûr, la diffusion des résultats de ces travaux demeure une étape essentielle de la recherche et ce congrès en constitue une avenue bien originale et symbole de la vivacité et de l'implication de nos étudiants-chercheurs dans la vie scientifique. Je tiens donc à féliciter chaleureusement les membres du comité organisateur pour leur travail, leur vision, leur professionnalisme et la qualité du résultat qui est maintenant devant vous. Je vous invite à profiter pleinement de ce forum privilégié pour prendre connaissance et discuter des projets de recherche, de leurs résultats et de leur impact sociétal.

Je remercie aussi tous les conférenciers, les présentateurs d'affiches, et les prestigieux conférenciers invités d'avoir accepté de prendre de leur temps pour partager avec nous leur passion des biosciences. Merci aussi aux nombreux commanditaires qui contribuent au succès de ce congrès. Enfin, un remerciement sincère à tous les participants, qui assureront la qualité des interactions, garantes du succès de cet événement bisannuel dont nous sommes tous très fiers.

Bon congrès!

Pierre Talbot, Ph.D.



Directeur et Professeur

INRS-Institut Armand-Frappier

Institut national de la recherche scientifique
Centre - INRS-Institut Armand-Frappier
Bureau du directeur
531, boulevard des Prairies
Laval (Québec) H7V 1B7 CANADA
T 450 686-5515 F 450 686-5566
Membre du Réseau international des Instituts Pasteur
www.inrs.ca



INRS
UNIVERSITÉ DE RECHERCHE



Congrès Éco-Responsable

Dans le but de limiter son impact environnemental, cette nouvelle édition du Congrès Armand-Frappier a souhaité s'inscrire parmi les événements durables et écoresponsables du Québec.

L'édition 2017 du Congrès Armand-Frappier a choisi de suivre la norme BNQ 9700-253 qui est la norme en matière de gestion responsable d'événements. Celle-ci sert de cadre de référence pour un programme de certification volontaire. Afin de faire reconnaître cette démarche, une certification par le Réseau des femmes en environnement et son Conseil québécois des événements écoresponsables (CQEER) a été demandée. Les efforts effectués par le comité organisateur du Congrès lui ont permis de recevoir **l'accréditation Écoresponsable de niveau 4.**



Classifié par le RQFE et son
Conseil québécois des événements écoresponsables

C'est une première très belle récompense pour cette édition 2017 !

Afin de poursuivre cette démarche, le comité organisateur a choisi, entre autres de :

- Limiter au maximum la production de supports papiers imprimés.
- Réutiliser les badges des participants.
- Promouvoir le transport collectif.
- Sélectionner des fournisseurs en raison de leur propre politique écoresponsable, sociale, ainsi qu'en fonction de leur géolocalisation afin de réduire les émissions de gaz à effet de serre (GES).
- Compenser les GES émis par l'achat du double des crédits carbone associés. Cet argent servira à promouvoir le développement et le financement de projets permettant la restauration d'écosystèmes, notamment à travers le projet Bosques Amazonicos du Pérou et la recherche sur les énergies renouvelables.

Enfin, une gestion des déchets importante a été mise en place et un **défi de 10 grammes de déchets par personne est lancé !**

Saviez-vous que 85 % des matières résiduelles générées lors des événements sont recyclables ou compostables?

Aidez-nous à réduire notre impact écologique !! Il vous suffit simplement de réduire, trier vos déchets et de favoriser les matières compostables et recyclables.



Organiser un événement écoresponsable....

Un petit geste commun, un coup de pouce pour l'environnement !



Apprentis en Biosciences

Apprentis en biosciences : 15 ans à éveiller des passions pour les sciences !

En 2002, une professeure du Centre INRS – Institut Armand-Frappier et des membres de l'équipe du Musée Armand-Frappier ont eu l'idée de créer un programme qui permettrait aux jeunes de 14 à 17 ans de vivre une immersion dans un « vrai » laboratoire de recherche universitaire. Toujours empreint de préjugés et méconnu des jeunes, un passage d'une semaine dans ce milieu leur donnerait alors une occasion de découvrir les dessous de la recherche et la profession de chercheur en la compagnie exclusive d'un étudiant-chercheur qui deviendrait alors son mentor.

Quinze ans plus tard, le programme est toujours bien vivant ! Au total, 619 jeunes du secondaire ont été initiés à la recherche scientifique par 262 étudiants-chercheurs de l'Université.

Pour souligner le 15e anniversaire, nous vous présentons les témoignages de trois anciens participants, d'un mentor et d'autres intervenants du programme. Que sont-ils devenus ? Comment le programme a-t-il influencé leur parcours ? Quelles sont les perspectives du programme ? À vous de le découvrir !

Amélie Côté, M.Sc.

Agente de projets et responsable du programme
[Centre INRS–Institut Armand-Frappier](#)

Yves St-Pierre, Ph.D.

Professeur / chercheur et directeur du programme
[Centre INRS–Institut Armand-Frappier](#)



Évaluateurs et bénévoles

Comité de sélection des présentations orales

- Pr Angela Pearson
- Pr Charles Calmette
- Pr Géraldine Delbès
- Pr Ian Gaël Rodrigue-Gervais
- Pr Salim Islam
- Pr Stéphane Lefrancois
- Pr Charles Ramassamy

Évaluateurs des présentations orales

- Pr David Chatenet
- Pr Étienne Yergeau
- Pr Maritza Jaramillo
- Pr Yves St-Pierre
- Pr Simona Stager

Évaluateurs des présentations d'affiches

- Pr Laurent Chatel-Chaix
- Pr Nicolas Doucet
- Pr Krista Heinonen
- Pr Patrick Labonté
- Pr Géraldine Delbès
- Pr Éric Déziel
- Pr Albert Descoteaux
- Myriam Létourneau
- Karla Vazquez
- Marc Desforges
- Louis-Philippe Leroux
- Arvin Nickzad

Bénévoles

- Bélinda Crobbedu
 - Livie Lestin
 - Fares Saidi
 - Fernando Sanchez
 - Krysten Le Luel
 - Aurélie Devinck
 - Sabrine Najeh
 - Pauline Coulon
 - Laura Lee Gosselin
 - Sathursha Gunaratnam
 - Sara Correa Garcia
 - Charlotte Giard-Laliberté
- Yosra Ben-Fadhel
Jessica Melasco
Alexandra Cucaita
Samia Djerroud
Étienne Billard
Rita Gouesse
Pranav Pande
Charles Morin

Évaluateurs du prix Bref, mon projet

- Christine Matte
- Narin Srei

Ateliers avant le Congrès

Savoir communiquer ses travaux et ses résultats est primordial au cours d'une carrière scientifique. Que ce soit par oral ou par écrit, l'art de la communication s'apprend en s'exerçant. C'est pourquoi la 10^e édition du Congrès Armand-Frappier a décidé d'offrir à l'ensemble des étudiants en biosciences deux ateliers pour se préparer à cet exercice :

Rédaction d'un résumé de présentation

Pr Laurent Chatel-Chaix



Réalisation de présentation orale ou par affiche

Pr Étienne Yergeau



Merci aux nombreux évaluateurs et bénévoles!



Règlements pour les présentations étudiantes

PRÉSENTATIONS À L'ORAL

- **Critères généraux**

1. Formats informatiques : **PowerPoint** (.ppt ou .pptx) au format 4:3 et/ou **PDF** (.pdf)
2. Durée de la présentation : **10 minutes de présentation et 3 minutes de questions.**

- **L'étudiant sélectionné pour une présentation orale s'engage à :**

1. Être **présent** au Congrès Armand-Frappier 2017
2. Présenter l'information indiquée dans le résumé accepté
3. Apporter sa présentation sur une clé USB entre **7h et 9h** le jour de sa présentation dans la salle du Manoir des Sables déterminée
4. Avoir **un** des deux supports (visuel ou oral) **en français**

PRÉSENTATIONS BREF, MON PROJET

- **Critères généraux**

1. **Oral** : Formats informatiques : trois diapositives maximums au format **PowerPoint** (.ppt), **JPEG** (.jpeg) ou **PDF** (.pdf)
2. **Oral** : Dimensions : 25.4cm*19.05 cm
3. **Oral** : Résolution : minimum de 72 dpi
4. **Oral** : Durée de la présentation : **3 minutes de présentation**
5. **Poster** : Dimensions : **106 cm x 106 cm** (ou 3 ft.6 x 3 ft.6/42 pouces x 42 pouces)

- **L'étudiant sélectionné pour une présentation *Bref, mon projet* s'engage à :**

1. Être **présent** au Congrès Armand-Frappier 2017
2. Faire une **présentation orale** de 3 minutes, mais également à faire une **affiche** lors de la session correspondante
3. Présenter l'information indiquée dans le résumé accepté
4. Apporter sa présentation sur une clé USB et accrocher son affiche entre **7h et 9h** le jour de sa présentation dans la salle et retirer son affiche entre **18h et 22h** le jour de sa présentation, dans la salle du Manoir des Sables déterminée
5. Avoir **un** des deux supports (visuel ou oral) en **français**

PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE

- **Critères généraux**

1. Dimensions : **106 cm x 106 cm** (ou 3 ft.6 x 3 ft.6/42 pouces x 42 pouces)
2. Durée de la présentation pour le concours : **4 minutes de présentation et 2 minutes de questions**

- **L'étudiant sélectionné pour une présentation par affiche s'engage à :**

1. Être présent au Congrès Armand-Frappier 2017
2. Présenter l'information inscrite dans le résumé accepté
3. Avoir au moins **un** des deux supports (visuel ou oral) en français
4. Accrocher son affiche entre **12h et 13h le jeudi 9 novembre 2017** et entre **7h et 9h le vendredi 10 novembre 2017** et retirer son affiche entre **18h et 22h** le jour de sa présentation
5. Être devant son affiche au moment de l'**évaluation** par les juges



Horaire

	Jeudi 9 novembre	Vendredi 10 novembre	Samedi 11 novembre
Am		7h00 : Déjeuner	7h00 : Déjeuner
		8h30 : Conférencier invité : Pr John Bell	8h30 : Conférencier invité : Pr. Claude Champagne
		9h15 : Présentations orales étudiantes	9h15 : Présentations orales étudiantes
		10h00 : Pause-Café	10h00 : Pause-Café
		10h25 : Conférencier invité : Pr Kessen Patten	10h25 : Présentations orales étudiantes
		11h10 : Présentations orales étudiantes	11h15 : Pause délibération du jury 11h30 : Cérémonie de clôture/Remise des prix
		12h00 : Diner	12h00 : Diner
Pm	12h00 : Accueil et inscriptions	13h00 : Conférencier invité : Pr Éric Marseault	13h30 : Départ des autobus
	13h00 : Cérémonie d'ouverture et mot de bienvenue	13h45 : Présentations étudiantes Bref, mon projet	
	13h20 : Président d'honneur : Pr Sylvain Moineau	14h00 : Présentations orales étudiantes	
	14h20 : Présentations orales étudiantes	14h50 : Présentations étudiantes Bref, mon projet	
	15h05 : Pause-Café	15h05 : Pause-Café	
	15h30 : Présentations orales étudiantes	15h30 : Présentation apprentis en Biosciences	
	16h30 : Session d'affiches 1	15h40 : Présentations étudiantes Bref, mon projet	
		15h55 : Présentations orales étudiantes	
16h40 : Remise prix Bref, mon projet			
16h45 : Session d'affiches 2			
Soirée	19h00 : Souper Conférencier	18h30 : Temps libre	
	21h30 : Feu de joie	19h30 : Banquet et Soirée	



Horaire détaillé

Jeudi 9 novembre

- 12h00 :** Accueil et inscriptions
- 13h00 :** Cérémonie d'ouverture et mot de bienvenue
- 13h20 :** **Président d'honneur : Pr Sylvain Moineau**
Genèse de CRISPR-Cas : du fromage à l'édition du génome
- 14h20 :** **Présentations orales étudiantes**
Karine Trudeau - Épidémiologie
Louis-Philippe Leroux - Immunologie
Sarah Martinez - Microbiologie et biotechnologie
- 15h05 :** **Pause-Café**
- 15h30 :** **Présentations orales étudiantes**
Carolin Brand - Virologie
Vincent Hervé – Neurosciences
Hamza Mbareche - Microbiologie et biotechnologie
Josianne Bienvenue- Pariseault - Toxicologie
- 16h30 :** **Session d'affiches 1**
- 19h00 :** **Souper Conférencier : Fadi Dagher**
- 21h30 :** **Activité feu de joie**



Vendredi 10 novembre – matin

07h00 : Déjeuner

08h30 : Conférencier invité : **Pr John Bell**
Replicating viruses as biological machines to treat cancer

09h15 : **Présentations orales étudiantes**

Guillaume Ricaud - *Immunologie*

Amélie Tremblay - *Toxicologie*

Luc Bertrand - *Virologie*

10h00 : Pause-Café

10h25 : Conférencier invité : **Pr Kessen Patten**
À la recherche de nouveaux médicaments pour les maladies neurologiques

11h10 : **Présentations orales étudiantes**

Vincent Normant - *Microbiologie et biotechnologie*

Florian Bernard - *Neurosciences*

Étienne Billard - *Pharmacochimie*

12h00 : Diner

Vendredi 10 novembre – après-midi

13h00 : Conférencier invité : **Pr Éric Marsault**
Retour vers le futur - les macrocycles, une vieille jeune classe de médicaments

13h45 : **Présentations étudiantes Bref, mon projet**

Wesley Freppel - *Virologie*

Rita Gouesse - *Cancérologie*

Sophie Robitaille - *Microbiologie et biotechnologie*

Visnu Chaparro – *Immunologie*

14h00 : **Présentations orales étudiantes**

Guillaume Dubois - *Virologie*

Arlette Rwigemera - *Toxicologie*

Fares Saidi - *Microbiologie et biotechnologie*



Vendredi 10 novembre – après-midi (suite)

14h50 : **Présentations étudiantes Bref, mon projet**

Cloé Esposito - *Virologie*

Merve Kulbay - *Toxicologie*

Mohamed Haddad - *Neurosciences*

Ghizlane Gaougaou - *Microbiologie et biotechnologie*

15h05 : **Pause-Café**

15h30 : **Apprentis en biosciences : Allocution d'Yves St-Pierre**

15h40 : **Présentations étudiantes Bref, mon projet**

Clément Mazeaud - *Virologie*

Léa Bourguignon - *Immunologie*

Morgane Lambert - *Neurosciences*

Olivier Séguin – *Immunologie*

15h55 : **Présentations orales étudiantes**

Marie-Eve Dubuis - *Microbiologie et biotechnologie*

Mathilde Poujol de Molliens - *Pharmacochimie*

Aymeric Fabié - *Immunologie*

16h30 : **Remise de prix Bref, mon projet**

16h40 : **Session d'affiches 2**

18h30 : **Temps libre**

19h30 : **Banquet et Soirée**



Samedi 11 novembre

07h00 : Déjeuner

08h30 : Conférencier invité : **Pr. Claude Champagne**
Les aliments fermentés avec probiotiques : défis technologiques et fonctionnalité

09h15 : **Présentations orales étudiantes**
Bélinda Crobeddu - *Toxicologie*
David N. Bernard - *Microbiologie et biotechnologie*
Renaud Dion – *Immunologie*

10h00 : Pause-Café

10h25 : **Présentations orales étudiantes**
Vesta Korniakova - *Microbiologie et biotechnologie*
Sarah Piché-Choquette - *Microbiologie et biotechnologie*
Edward Kwarteng - *Immunologie*

11h15 : *Pause délibération du jury*

11h30 : Cérémonie de clôture/Remise des prix

12h00 : Diner

13h30 : Départ des autobus





***Résumés des
conférenciers invités***





Président d'honneur

PR. SYLVAIN MOINEAU

Professeur, Université Laval
Conservateur du Centre de référence Félix d'Hérelle

Biographie:

Le professeur Sylvain Moineau a obtenu un baccalauréat en microbiologie de l'Université Laval en 1987. Il a poursuivi ses études à la même université, mais en sciences des aliments où il obtient son doctorat en 1993. Pendant son doctorat, il a également passé 18 mois au North Carolina State University. Il a ensuite entrepris un stage postdoctoral industriel en Floride avec la multinationale Unilever.

En 1996, il est retourné à l'Université Laval comme professeur adjoint en microbiologie où son laboratoire étudie la biologie des phages et les mécanismes de résistance aux phages, incluant ses travaux sur les systèmes CRISPR-Cas.

Il a été nommé professeur titulaire en 2005 et, depuis 2011, il est titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur les bactériophages.

Depuis 2002, il est également conservateur du Centre de référence Félix d'Hérelle pour les virus bactériens, la plus grande collection de phages de référence au monde (www.phage.ulaval.ca).

Au fil des années, le professeur Moineau a remporté de nombreux prix en enseignement et en recherche. Par exemple, en 2013, il a remporté le Prix Synergie du CRSNG en reconnaissance de sa collaboration (>19 ans) avec la coopérative laitière Agropur.

En 2016, il a reçu la Médaille Flavelle de la Société royale du Canada pour sa contribution exceptionnelle aux sciences biologiques au cours des 10 dernières années.

Depuis les trois dernières années (2014, 2015, 2016), le professeur Moineau figure sur la liste de chercheurs les plus cités en microbiologie dressée par la société d'information stratégique Thomson Reuters.

Résumé: Genèse de CRISPR-Cas : du fromage à l'édition du génome

L'année 2017 marque le centenaire de la publication de Félix d'Hérelle intitulée: *Un microbe invisible qui s'oppose au bacille de la dysenterie* (Comptes Rendus de l'Académie des Sciences 165: 373-375). Avec cette publication, la biologie des phages était née! Les virus sont maintenant reconnus dans les entités biologiques les plus abondantes de la planète et présentent une diversité génomique remarquable.

Il n'est donc pas surprenant de constater que les bactéries possèdent une multitude de mécanismes de défense pour combattre les phages. Quatre décennies après la découverte des enzymes de restriction, un autre système anti-phage bactérien qui coupe l'ADN a été identifié, le système CRISPR-Cas. Ce mécanisme agit comme un système immunitaire adaptatif chez les bactéries et les archées.

En effet, la structure génétique CRISPR (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) et les gènes *cas* qui y sont associés protègent les cellules microbiennes contre l'infection par des acides nucléiques étrangers, incluant les génomes de virus et les plasmides. Les systèmes bactériens CRISPR-Cas de type II fonctionnent en incorporant d'abord des « espaceurs » d'ADN dans la région génomique CRISPR, et ce entre deux séquences répétées. Ces espaceurs sont de courtes séquences d'ADN provenant de génomes de phages envahissants ou de plasmides. Cette phase est connue comme l'étape d'adaptation ou de vaccination. Ensuite, la région CRISPR est transcrite et le long ARN est transformé en de courts ARN (étape de maturation). Ces petits ARN recrutent alors une endonucléase (Cas9) et le complexe résultant surveille l'intérieur de la cellule bactérienne. Lors de la troisième et dernière étape nommée interférence, si une bactérie est infectée par de l'ADN qui contient une séquence identique à un espaceur, les petits ARN guideront le complexe de surveillance vers cet ADN envahissant. Suite à un appariement ARN-ADN, il y aura une coupure franche de l'ADN qui mènera à l'arrêt de la réplication du phage. Cette coupure se produira près d'un court motif, appelé PAM, adjacent à la séquence ciblée par l'espaceur. À noter que les phages peuvent contourner la protection fournie par le système CRISPR-Cas grâce à des mutations ponctuelles ou à des délétions dans la région génomique ciblée ou alternativement via la production de protéines anti-CRISPR.

L'exploitation de ce système a également mené au développement de la technologie CRISPR-Cas9 maintenant largement utilisé pour la manipulation précise de génomes de divers organismes. Ce séminaire rappellera les rôles joués par les phages dans la découverte et la compréhension des systèmes CRISPR-Cas. Enfin, l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9 sera présentée pour l'édition du génome viral afin de mieux comprendre les interactions phage-bactérie.





Conférenciers invités

DR. JOHN BELL

Professeur, Départements de médecine et de biochimie, microbiologie et immunologie, Université d'Ottawa
Scientifique sénior, Center for Innovative Cancer Research, Ottawa
Hospital Research Institute

Biographie :

Le Dr. John Bell a reçu son PhD de l'Université McMaster en 1982. Durant les 3 années suivantes, il a été formé en tant que stagiaire postdoctoral à l'Université d'Ottawa ainsi qu'au Medical Research Council à Londres, en Angleterre.

Le Dr. Bell a débuté sa carrière de chercheur indépendant à l'Université McGill en 1986 avant de s'établir au Département de Médecine de l'Université d'Ottawa en 1989. Il est membre du Center for Cancer Therapeutics au Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa, un scientifique sénior de l'Institut de Recherche de l'Hôpital d'Ottawa et Professeur de Médecine à l'Université d'Ottawa. Il est à la tête du Canadian Oncolytic Virus Consortium, un groupe canadien financé par Terry Fox qui développe des thérapies anticancéreuses basées sur des virus, et il est le directeur du Biotherapeutics Program de l'Ontario Institute for Cancer Research.

Il est également le directeur scientifique du National Centre of Excellence for the Development of Biotherapeutics for Cancer Therapy, un groupe récemment récompensé, et est un membre de la Société royale du Canada

Résumé : Replicating viruses as biological machines to treat cancer

Advanced metastatic cancers are largely incurable and the last several decades of research into the biology of cancer has made it clear just why this is. Cancers have found multiple different ways to usurp signaling pathways to gain a growth advantage, making it unlikely that pharmacological attack on a single molecular target will significantly impact the long term progression of the malignancy. Furthermore, tumour cells become very heterogeneous (genetically and phenotypically) as they evolve under the selective pressure of their microenvironment. Replicating viruses that specifically infect and kill tumour cells are an attractive alternative to conventional chemo and radiation therapeutic approaches. Data will be presented that demonstrates oncolytic viruses attack tumours in multiple ways including direct lysis, stimulation of anti-tumour immunity and attack on tumour vasculature.



Conférenciers invités

PR. KESSEN PATTEN

Professeur, Université INRS - Institut Armand-Frappier



Congrès
Armand
Frappier
Une initiative étudiante

Biographie :

Le Dr. Kessen Patten a obtenu son doctorat de l'Université d'Alberta. Il a ensuite réalisé deux postdoctorats : d'abord au CHU Sainte-Justine, puis au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal – CRCHUM. Au cours de sa formation académique, le Dr Patten a contribué à isoler le premier gène responsable de la scoliose familiale et a apporté des avancées majeures dans les domaines de plasticité synaptique et le développement thérapeutique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il a d'ailleurs reçu le prix de la meilleure thèse T.W.M. Cameron Award, le CAN/Eli Lilly Young Neuroscientist Award et le Grammer EuroSpine Award pour ses travaux. En octobre 2015, le Dr. Patten intègre l'Institut Armand-Frappier en tant que chercheur/professeur. Ses recherches visent à élucider les mécanismes en cause dans les maladies neurodégénératives tels que la SLA et l'amyotrophie spinale, ainsi que le développement de thérapies. Il est le lauréat de la prestigieuse bourse de recherche « Career Transition Award » de la Société Canadienne de la SLA et la Fondation Brain Canada qui lui permettra de poursuivre des recherches de pointe dans le domaine.

Résumé : À la recherche de nouveaux médicaments pour les maladies neurologiques

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative qui demeure intraitable. Afin de découvrir de nouvelles solutions thérapeutiques, nous avons utilisé des modèles génétiques pour la découverte de composés chimiques qui pourraient être utilisés pour ralentir ou arrêter la SLA. Nous avons fait un criblage de 3850 molécules, principalement approuvés par la FDA, chez notre modèle génétique de SLA chez le ver *C. elegans*. Les composés prometteurs ont été ensuite testés sur des modèles de SLA chez le poisson-zèbre et la molécule la plus puissante a été testée chez la souris ainsi que dans un essai clinique de petite envergure avec des patients atteints de SLA. Nous avons identifié une classe de 13 neuroleptiques qui ont amélioré la motilité chez le ver *C. elegans* et dans les modèles SLA du poisson-zèbre. Le plus puissant était le pimozide, qui empêche la réduction de la transmission neuromusculaire chez le modèle du poisson-zèbre et une transmission améliorée dans un modèle de souris de la SLA. Enfin, un court essai clinique de Phase IIb sur 25 humains atteints de SLA a démontré la tolérance de la dose de 4 mg / jour de pimozide ainsi que la preuve de son action au niveau de la jonction neuromusculaire en prévenant la réduction de force musculaire associée avec la maladie. Compte tenu de notre succès dans la translation de composés contre la SLA à partir de modèles animaux simples jusqu'à des essais cliniques humains, nous évaluons actuellement la possibilité d'un projet de recherche translationnelle visant le criblage de composés pour d'autres maladies neurologiques telles que les troubles du spectre autistique (ASD).





Conférenciers invités

PR. ÉRIC MARSAULT

Professeur, Université de Sherbrooke
Président de l'Institut de Pharmacologie de Sherbrooke

Biographie :

Après l'obtention de ces diplômes à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI, France) et à l'École Supérieure de Chimie Organique et Minérale (Paris, France), le professeur Éric Marsault a obtenu son doctorat à l'Université McGill (Montréal, QC, Canada) en 1996 sous la direction du Pr George Just. Par la suite, il a travaillé comme chercheur invité à Sanofi (Milan, Italie) avant de rejoindre l'Université de Sherbrooke (QC, Canada) en tant que stagiaire postdoctoral sous la direction du Pr Pierre Deslongchamps.

En 2000, il rejoint Néokimia (qui devint, plus tard, Tranzyme Pharma) où il travaille pendant 8 ans comme chercheur, chef de groupe puis Directeur de chimie Médicinale. Tout au long de cette période, l'équipe de Tranzyme a mûri puis a développé la première plate-forme à haut débit pour produire des peptidométiques macrocyliques, dont deux candidats ont été évalués cliniquement en phase 2 et 3.

En 2009, le Pr Éric Marsault rejoint l'Université de Sherbrooke en tant que Professeur associé avant de devenir Professeur en 2015. Ses recherches portent sur la validation de cibles émergentes et de la découverte et le développement de médicaments universitaires, en mettant l'accent sur les peptidomimétiques et les macrocycles qui ciblent les récepteurs couplés aux protéines G et les sérines-protéases transmembranaires pour les maladies cardiovasculaires, la douleur et les maladies infectieuses. Il est coauteur de plus de 45 publications et co-inventeur de plus de 35 brevets. Enfin, depuis 2013, il est également président de l'Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, qui se consacre à la validation des cibles thérapeutiques et diagnostiques et à l'optimisation de nouveaux médicaments candidats.

Résumé : Retour vers le futur - les macrocycles, une vieille jeune classe de médicaments

Les macrocycles constituent une classe de molécules qui génère un intérêt croissant pour la découverte de médicaments contre des cibles considérées difficiles d'accès pour des molécules plus petites. Dans la première partie de cette présentation, nous allons couvrir les étapes qui ont permis d'élaborer une plateforme de synthèse à haut débit de macrocycles semi-peptidiques, et comment cette dernière a mené à l'identification de candidats cliniques. Dans la seconde partie, nous allons nous concentrer sur une étude récente visant à élucider les déterminants structuraux de la perméabilité cellulaire de macrocycles, une propriété centrale dans leur biodisponibilité orale.



Conférenciers invités

PR. CLAUDE P. CHAMPAGNE

Professeur, Université de Montréal
Centre de Recherche et de Développement de Saint-Hyacinthe
Agriculture et Agro-Alimentaire Canada

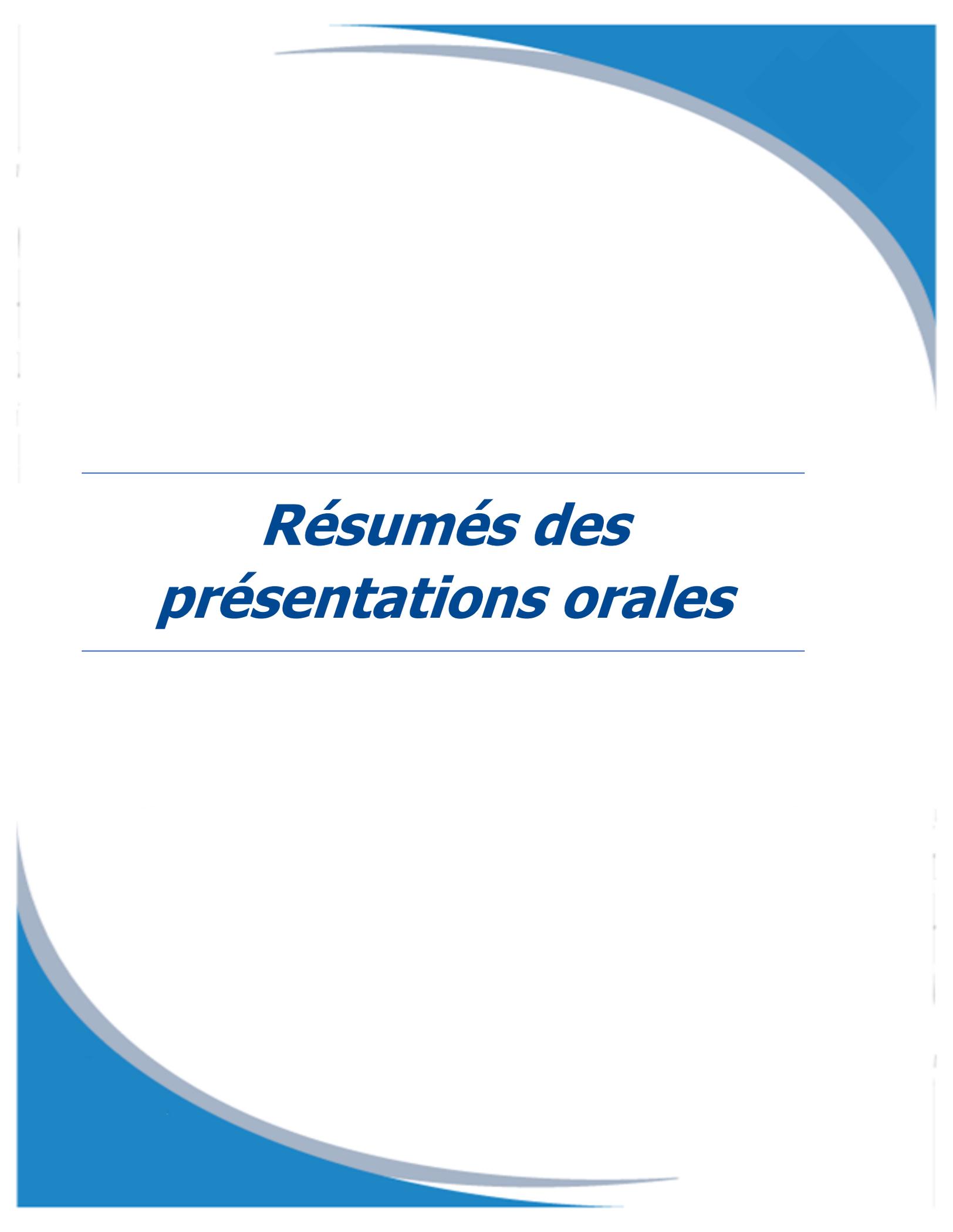
Biographie :

Le professeur Claude Champagne a obtenu un baccalauréat en microbiologie à l'Université de Sherbrooke en 1976. Il a poursuivi ses études à l'université Laval en sciences et technologies des aliments où il obtient son doctorat en 1983. Il a été professeur à l'Institut de Technologie Agro-Alimentaire (ITA) de Saint Hyacinthe, de 1978 à 1986. En 1987, il est ensuite devenu chercheur au Centre de Recherche et de Développement sur les Aliments (CRDA) de Saint-Hyacinthe, un établissement d'Agriculture et Agro-Alimentaire Canada. Ses travaux portent sur la production, la conservation et l'utilisation de cultures lactiques dans les aliments, principalement dans les produits laitiers. Il développe de nouvelles technologies associées à la conservation des probiotiques dans les aliments comme la microencapsulation. Ses travaux ont fait l'objet de plus de 160 publications scientifiques et il a participé à plus de 49 projets de recherche industrielle et universitaire. Au fil des années le professeur Claude Champagne a remporté des distinctions pour ses travaux. En 2012, il a reçu la Médaille du jubilé de diamant de la reine Elizabeth II qui honneur les contributions et réalisations de Canadiennes et de Canadiens. Il a également reçu deux prix de transfert technologique : un prix de l'Excellence en Partenariat de Recherche (AAC), et un second prix d'excellence en transfert de technologie décerné par les Partenaires fédéraux en transfert de technologie.

Résumé : Les aliments fermentés avec probiotiques: défis technologiques et fonctionnalité

Les probiotiques sont des cultures microbiennes qui, lorsqu'ajoutées en quantité suffisante, procurent des bienfaits sur la santé de l'hôte. Les allégations santé actuellement autorisées touchent la réduction des problèmes 1) de digestion du lactose, 2) d'inconforts gastro-intestinaux liés au stress et 3) de diarrhées. Ces cultures sont sensibles à plusieurs procédés de transformation (chauffage, congélation, agitation), ainsi qu'à des conditions d'entreposage (pH, oxygène) et il y a donc plusieurs défis à les ajouter aux aliments. La fonctionnalité des probiotiques est souvent liée à leur viabilité, mais on découvre de plus en plus la nature des composés bioactifs (« probioactifs ») qui apportent l'effet santé. Cet exposé traitera donc des actions prises en transformation des aliments qui visent à maintenir les cellules viables ainsi que de promouvoir la synthèse des probioactifs. Les laits fermentés constituent les aliments dans lesquels on retrouve les plus fréquemment les bactéries probiotiques. La croissance des probiotiques est souvent lente dans le lait, et les actions suivantes améliorent les comptes viables dans les produits finis : méthode d'inoculation, suppléments nutritifs, choix de la matrice, choix des souches, méthode et moment d'inoculation, microencapsulation. L'aliment influence également la survie des probiotiques au passage gastrique. Les cultures longuement entreposées dans un aliment acide (jus de fruits) deviennent plus sensibles au transit gastrique. La microencapsulation peut améliorer leur survie dans ces conditions. Plusieurs probioactifs sont identifiés : peptides, enzymes, acides organiques, vitamines, exopolysaccharides. Les technologies de fermentation affectent parfois la synthèse de ces composés, et des exemples seront apportés pour la synthèse des exopolysaccharides et de l'hydrolase des sels biliaries. Quelques perspectives sur le futur des aliments avec probiotiques seront présentées.





***Résumés des
présentations orales***



Profils alimentaires et risque de cancer de la prostate : une étude cas-témoins chez des Montréalais

Karine Trudeau^{1,2}, Marie-Claude Rousseau^{1,2}, Marie-Élise Parent^{1,2}

¹Unité d'épidémiologie et de biostatistiques, INRS-Institut Armand-Frappier, ²École de santé publique, Université de Montréal

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada. Son étiologie demeure inconnue et aucun facteur de risque modifiable n'a été identifié. On soupçonne que l'alimentation pourrait être impliquée. Les profils alimentaires, qui décrivent l'ensemble de l'apport alimentaire plutôt que la consommation de nutriments spécifiques, constituent une approche de recherche prometteuse. Le rôle des profils alimentaires sur le risque de CaP a été évalué dans le cadre d'une vaste étude cas-témoins populationnelle montréalaise. Les 1919 cas incidents histologiquement confirmés étaient âgés de 75 ans ou moins et avaient été diagnostiqués entre septembre 2005 et décembre 2009. Les 1991 témoins ont été sélectionnés aléatoirement à partir de la liste électorale, puis appariés aux cas selon l'âge (± 5 ans). Les informations concernant l'alimentation ont été recueillies par un questionnaire de fréquence alimentaire. L'analyse en composantes principales a permis de nouvellement identifier et définir les profils alimentaires « alimentation saine », « viande et alcool » et « glucides et breuvages » chez les témoins. Le profil alimentaire de chaque participant a été déterminé à partir des réponses au questionnaire. Les rapports de cotes (RC) et intervalles de confiance à 95% ($IC_{95\%}$) ont été obtenus par régression logistique non conditionnelle en ajustant pour l'âge, l'ethnicité, l'éducation, l'historique familial de CaP, le moment du dernier dépistage du CaP et les calories totales. Dans cette population d'étude, le profil « alimentation saine » a nouvellement été identifié comme présentant un effet protecteur contre le CaP (RC= 0,74 [$IC_{95\%}$ =0,60-0,91]) alors que le profil « glucides et breuvages » a été observé pour une première fois comme augmentant le risque de CaP (RC= 1,31 [$IC_{95\%}$ =1,05-1,63]). En conclusion, ces résultats suggèrent que les profils alimentaires pourraient jouer un rôle dans le risque de développer le CaP.



Le parasite protozoaire *Toxoplasma gondii* module l'expression des gènes de la cellule hôte par le contrôle de l'activité de mTOR sur la traduction

Louis-Philippe Leroux^{1,4}, Julie Lorent⁵, Visnu Chaparro^{1,4}, Laia Masvidal Sanz⁵, Maria Aguirre⁶, Léon C. van Kempen^{6,7}, Ola Larsson⁵, Maritza Jaramillo^{1,4}

¹INRS-IAF, ²Institut Armand-Frappier, ³INRS - Institut Armand Frappier, ⁴Centre for Host-Parasite Interaction, ⁵Karolinska Institutet, ⁶Department of Pathology, McGill University, ⁷Department of Pathology and Medical Biology, University Medical Centre Groningen

Problématique: *Toxoplasma gondii* est un parasite intracellulaire capable d'infecter et de se répliquer à l'intérieur de tout type de cellules nucléées. Ce pathogène cible de nombreuses voies de signalisation et perturbe la transcription de la cellule hôte à son avantage. Cependant, peu d'information est disponible sur l'implication du contrôle de la traduction de l'ARN durant la toxoplasmose.

Hypothèse: Notre hypothèse de recherche propose que, en plus de dérégler la signalisation et la transcription, *T. gondii* module la traduction des ARNm de la cellule hôte afin de promouvoir sa survie.

Méthodologie: Nous avons évalué l'initiation de la traduction de macrophages murins infectés par *T. gondii* par la technique de fractionnement de polysomes. Les transcrits efficacement traduits (i.e. associés aux polysomes) et cytoplasmiques furent séquencés par RNA-Seq, analysés avec anota, un algorithme conçu pour l'interprétation des traductômes, puis validés par Nanostring, une technologie de quantification des ARNm. Aussi, nous avons sondé l'une des voies de signalisation principales dans le contrôle traductionnel, soit celle du mechanistic target of rapamycin (mTOR), par immunobuvurdage de type Western.

Résultats: Le fractionnement des polysomes a révélé une augmentation de l'initiation de la traduction suite à l'infection par *T. gondii*, un phénotype abrogé par l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR. De surcroît, une phosphorylation marquée des cibles de mTOR a été observée: les répresseurs 4E-BP1/2 et les kinases p70S6K1/2. Le séquençage des ARNm et les analyses bioinformatiques subséquentes ont identifié 322 et 627 transcrits traductionnellement régulés à la hausse et à la baisse, respectivement, par le parasite. Plusieurs catégories de procédés biologiques furent identifiées, dont certaines dépendantes de mTOR.

Conclusion: Nos résultats démontrent que *T. gondii* dérégule la traduction de la cellule hôte grâce à la modulation de l'activité de mTOR. Ainsi, notre recherche dévoile une autre stratégie de subversion par ce parasite et contribue aux connaissances des interactions hôtes-pathogènes.



Comparaison de deux approches pour optimiser la production de rhamnolipides par la bactérie *Burkholderia thailandensis*

Sarah Martinez¹, Eric Déziel²

¹IAF, ²INRS-Institut Armand-Frappier

Problématique : La majorité des agents tensioactifs sont produits par des voies synthétiques dérivées de l'industrie chimique. Les rhamnolipides sont des biosurfactants d'origine bactérienne présentant d'excellentes propriétés tensioactives, une faible toxicité et une biodégradabilité élevée. Ils sont principalement étudiés chez l'espèce virulente *Pseudomonas aeruginosa*, mais les bioprocédés mis en place sont peu viables à cause des coûts associés à leur production et à leur purification.

Hypothèses : *Burkholderia thailandensis* est une autre bactérie produisant des rhamnolipides et présentant l'avantage d'être non-pathogène. De plus, elle produit un congénère majoritaire, facilitant les étapes de purification subséquentes à la biosynthèse. Dans une optique d'optimisation, une souche prototype a été modifiée par deux approches différentes : l'évolution dirigée et la mutagenèse aléatoire.

Méthodologie : *B. thailandensis* est capable d'un mouvement coordonné sur milieu semi-solide, appelé swarming, nécessitant la présence d'un flagelle et la production de rhamnolipides. Par des rondes successives de swarming, *B. thailandensis* a été soumise à une évolution accélérée, afin de faire apparaître des mutations en faveur d'une surproduction de rhamnolipides. En parallèle, la même souche a été mutée aléatoirement par transposition. Un criblage des populations a été réalisé pour sélectionner phénotypiquement des mutants intéressants. Les rhamnolipides ont ensuite été quantifiés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Résultats : Ces deux approches ont mis en évidence des mutants surproducteurs de rhamnolipides. La mutagenèse aléatoire par transposon a permis une augmentation de la production de rhamnolipides plus significative. L'identification de la position des mutations induites est en cours. Les premières données indiquent entre autres des mutations dans des systèmes de régulation.

Conclusion. L'augmentation de la production de rhamnolipides traduit une modification de la souche en faveur du développement d'un bioprocédé et permet d'envisager une production à plus grande échelle. La suite des travaux impliquera l'optimisation du milieu de culture afin de maximiser la biosynthèse.



Étude des changements d'expression des gènes et d'épissage alternatif suite à l'infection avec différents Flavivirus

Carolin Brand¹, Kristen Bullard², Brian Geiss², Martin Bisailon¹

¹Université de Sherbrooke, ²Colorado State University

Problématique : Le virus du Nil occidental, le virus de la fièvre jaune et le virus Zika sont des virus étroitement apparentés du genre *Flavivirus*. Ces virus infectent des millions de personnes et causent des milliers de décès chaque année en attaquant le système nerveux central. Malgré une grande similitude des génomes viraux et des protéines virales, les manifestations cliniques suite à l'infection varient considérablement. Par exemple, le virus Zika est le seul Flavivirus associé à la microcéphalie et au syndrome de Guillain-Barré. Récemment, plusieurs études ont démontré que des infections virales causent des changements importants au niveau du transcriptome des cellules hôtes, notamment dans l'expression des gènes et l'épissage alternatif.

Hypothèse et objectif : Notre hypothèse de recherche est que les Flavivirus interagissent différemment avec leurs cellules hôtes, et que ces différences pourraient expliquer pourquoi et comment ces virus entraînent différentes maladies. Nous étudions et comparons donc les interactions virus-hôte à grande échelle à l'aide du séquençage de l'ARN.

Méthodologie : Des cellules gliales, qui sont les cellules les plus abondantes du système nerveux central, ont été infectées avec le virus du Nil occidental, le virus Zika et le virus de la fièvre jaune, et des cellules non infectées ont servi de contrôle. Les ARNm ont été extraits, purifiés et séquencés. L'analyse de l'expression des gènes a été effectuée à l'aide de DESeq2, et l'épissage alternatif a été analysé avec rMATS.

Résultats et conclusion : Plusieurs centaines de gènes qui sont différentiellement exprimés ou épissés lors d'une infection virale ont été identifiés. De plus, de nombreuses modulations dans l'expression des gènes et l'épissage alternatif se sont révélées spécifiques au virus. Ces résultats fournissent un premier aperçu des différents mécanismes utilisés par les Flavivirus pour interagir avec leurs cellules hôtes.



Étude de l'Apolipoprotéine D dans la mémoire spatiale et l'apprentissage

Vincent Hervé^{1,3}, Morgane perrotte¹, Eric Rassart^{2,3}, Charles Ramassamy^{1,3}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Université du Québec à Montréal, ³Centre de Recherche BioMed

La maladie d'Alzheimer (MA) touche environ 47 millions de personnes dans le monde. Par conséquent, une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques et le développement d'un traitement efficace représente un des enjeux majeurs du XXIème siècle. La MA est associée à un déclin de la mémoire et des fonctions cognitives.

Dans le cerveau, les apolipoprotéines E et J sont connus pour être impliqués dans la MA avec une diminution de leurs expressions dans le cerveau. Par contre, l'expression de l'apoD est augmentée lors du vieillissement et dans la MA. Le rôle de l'apolipoprotéine D (ApoD) dans la MA est encore mal connu. Notre hypothèse est que l'apoD joue un rôle important dans la neuroprotection et que son augmentation est un mécanisme compensatoire pour lutter contre la neurodégénérescence.

L'objectif de notre travail consiste à étudier le rôle de l'apoD dans la mémoire et l'apprentissage. Pour cela, nous disposons de 3 groupes de souris : des souris de type sauvages (wild-type), des souris exprimant l'ApoD humaine au niveau neuronal (Tg-ApoD), des souris ne possédant pas l'ApoD murine (ApoD-KO). Nous nous proposons de faire une injection intracérébroventriculaire (i.c.v) de streptozotocine (3mg/kg) sur des souris âgées de 8 mois. L'injection cérébrale de STZ est un modèle bien connu pour induire des altérations neuropathologiques et de mémoire spatiale chez la souris. Trois semaines après l'injection cérébrale, la mémoire et l'apprentissage des souris sont évalués en effectuant deux tests comportementaux : le Y-Maze et la piscine de Morris. Après ces tests, les cerveaux seront prélevés pour l'analyse des marqueurs neuropathologiques. Les analyses de ces tests comportementaux sont en cours de traitement.

Notre étude permettra de mieux connaître le rôle de l'apoD dans la neuroprotection et dans l'apprentissage.

Support : Fondation INRS-Armand Frappier, Chaire Louise & André Charron pour la maladie d'Alzheimer, RQRV, BIOMED



Optimisation de la récupération des spores fongiques dans l'air pour une meilleure évaluation de l'exposition

Hamza Mbareche^{1,2}, Marc Veillette², Caroline Duchaine^{1,2}

¹Université Laval, ²Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec

Les bioaérosols représentent un important problème de santé publique, car ils sont des éléments fondamentaux de l'air. Particulièrement, les spores fongiques en suspension y constituent une des composantes les plus importantes en termes de nombre et d'effets sur la santé. En plus de la rhinite et de l'asthme, l'exposition aux champignons est associée à un certain nombre d'autres maladies, y compris l'asthme allergique, la sinusite et la pneumopathie d'hypersensibilité. Les difficultés à établir le lien entre l'exposition fongique et les effets sur la santé sont liées aux méthodes utilisées. La biologie moléculaire a permis une meilleure compréhension des impacts environnementaux des microbes. Cependant, il y a des défis liés à l'application de ces techniques aux bioaérosols, particulièrement aux moisissures.

Cette étude révèle un problème de perte des spores fongiques lors de leur récupération à partir de l'air. Une incohérence entre la culture et la qPCR a mené au développement d'un protocole de filtration adapté aux moisissures. L'objectif est de valider la performance de ce protocole par qPCR et séquençage de nouvelle génération (SNG) sur des échantillons environnementaux.

Les échantillons d'air récoltés proviennent d'usine de biométhanisation et de porcherie. Les résultats obtenus ont montré un gain de 3 ordres de grandeur d'ADN fongique qui a été recueilli par qPCR avec la méthode de filtration. De plus, l'approche SNG a révélé un profil de diversité fongique différent selon la méthode utilisée. En effet, les indices de richesse sont significativement plus élevés dans les échantillons filtrés. Des analyses taxonomiques ont permis d'établir l'affectation de certains taxons par la perte due à la centrifugation.

Ce travail est le premier à soulever la question de la perte des spores fongiques aériennes lors de la récupération en utilisant les protocoles classiques et à proposer une méthode alternative pour mieux évaluer l'exposition et la diversité des moisissures.



La mélatonine et le stress du réticulum endoplasmique : un duo agissant contre les cellules de choriocarcinomes placentaires humaines (BeWo)

Josianne Bienvenue^{1,2,3}, Philippe Wong-Yen^{1,2,3}, Lucas Sagrillo-Fagundes^{1,2,3}, Cathy Vaillancourt^{1,2,3}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Centre de recherche interdisciplinaire sur le bien-être, la santé, la société et l'environnement (CINBIOSE), ³Centre de recherche BioMed

La mélatonine, notamment produite par les cellules placentaires, a des effets antioxydants, anti-inflammatoires et antitumoraux. Dans les cellules cancéreuses placentaires, elle induit la mort cellulaire en augmentant le stress oxydatif et les voies apoptotiques. En situation de stress oxydatif qui peut être causé par une hypoxie-réoxygénation (H/R), les fonctions du réticulum endoplasmique (RE), une organelle qui assure la protéostasie, sont altérées causant le stress du RE. Le stress du RE affecte la maturation des protéines ce qui enclenche la réponse aux protéines mal repliées (UPR) afin de rétablir l'homéostasie ou d'induire l'apoptose. Le rôle de la mélatonine sur la régulation du stress du RE et de la réponse UPR dans les cellules cancéreuses placentaires n'a jamais été étudié. L'hypothèse de recherche est donc que l'action antitumorale de la mélatonine sur les cellules de choriocarcinomes placentaires (BeWo) passerait entre autres par l'induction du stress du RE. Les objectifs sont: 1) Déterminer si l'H/R active le stress du RE et la réponse UPR (PERK et IRE1 α); 2) Déterminer si la mélatonine mime l'effet de l'H/R en activant le stress du RE et la réponse UPR (PERK et IRE1 α). Pour ce faire, les cellules BeWo ont été cultivées pendant 24h sous des conditions normoxiques (8% O₂) pour ensuite être traitées avec ou sans mélatonine et exposées à l'H/R (0.5% O₂) pendant 24h ou à des conditions normoxiques. Les résultats ont démontré que l'H/R induit une augmentation significative des facteurs de la réponse UPR (GRP78, PERK, IRE1 α , ATF4, CHOP et TRAF2). Similaire à l'H/R, la mélatonine sous des conditions normoxiques augmente significativement GRP78, PERK, IRE1 α , P-eIF2 α , ATF4, tend à augmenter CHOP et TRAF2. Cette étude démontre pour la première fois que la mélatonine mime les effets de l'H/R dans les BeWo en induisant le stress du RE et la réponse UPR (PERK et IRE1 α).



Étude du récepteur aux hydrocarbures aromatiques des lymphocytes T CD4 et de son rôle dans le contrôle de la réponse immunitaire

Guillaume Ricaud¹, Jacques Bernier²

¹INRS-IAF, ²INRS

Le récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR), a été d'abord décrit comme senseur moléculaire auquel se lient de nombreux polluants environnementaux comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) et les hydrocarbures aromatiques halogénés (HAHs). Récemment il a été démontré que la différenciation des cellules T CD4+ était influencée par des ligands du AhR. L'activation de l'AhR serait en outre responsable du maintien de l'équilibre entre les cellules Th17 proinflammatoires et lymphocytes T régulateurs, immunosuppresseurs. Notre hypothèse est que l'activation du AhR suite à une exposition aux HAPs/HAHs corrélera avec une modification du profil des cellules T. Nous avons étudié le profil des cellules T CD4+ et la composition en cytokines des sérums chez des pompiers exposés à des produits de combustion et des patients ayant subi une brûlure sévère. L'activation du AhR par des ligands présents dans les sérums de pompiers et des ligands endogènes dans les sérums de patients grands brûlés a été confirmée à l'aide d'un système rapporteur XRE-luciférase exprimé dans des cellules HepG2. Nos résultats montrent que la population de cellules Th17, Th22 et Treg est augmentée à la fois chez les pompiers et les grands brûlés par rapport au groupe témoin. De plus, l'analyse des sérums indique une augmentation conséquente de certaines cytokines impliquées dans la différenciation de ces mêmes sous types de cellules Th. Pris ensemble, ces résultats indiquent que les ligands présents dans les sérums des pompiers et des grands brûlés pourraient expliquer l'augmentation des populations Th17, Th22 et Treg. La perturbation de l'immunité résultant d'une suractivité du AhR pourrait modifier la mise en place d'une réponse chez des sujets en détresse immunitaire, mais également favoriser le développement de maladies auto-immunes à la suite d'une exposition occupationnelle. L'utilisation d'inhibiteur du AhR pourrait être envisagée comme traitement afin d'éviter de lourdes conséquences chez ces individus.



Protection des spermatogonies et des cellules de Sertoli du testicule immature contre la toxicité de la doxorubicine

Amélie Tremblay¹, Hermance Beaud¹, Géraldine Delbès¹

¹INRS – Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Les traitements de chimiothérapie pédiatriques peuvent affecter la fertilité masculine à long terme. Cependant, aucune solution pour préserver la fertilité des garçons pré-pubères n'est actuellement disponible. Des études suggèrent que la doxorubicine, couramment utilisée contre les cancers pédiatriques, peut induire un stress oxydatif testiculaire. Par contre, les types cellulaires du testicule immature ciblés par ce stress oxydatif restent inconnus.

Nous soutenons l'hypothèse que la doxorubicine est capable d'induire un stress oxydatif dans des lignées de spermatogonies (GC-6Spg) et de cellules de Sertoli immatures (Ser-W3) de rat, et qu'il est possible d'utiliser des antioxydants pour les protéger.

Nous avons montré par le test MTT que la doxorubicine induit une cytotoxicité temps- et dose-dépendante dans les GC-6Spg et Ser-W3. La production d'espèces réactives de l'oxygène mesurée par la sonde CellROX et le nombre de foci nucléaires de 8-oxo-déoxyguanosine augmentent dans les Ser-W3 dès 3h de traitement, ce qui n'est pas le cas pour les GC-6Spg. De plus, après 6h de traitement des Ser-W3, les niveaux de glutathion réduit mesurés par la sonde monochlorobimane sont significativement diminués. Ces résultats démontrent que la doxorubicine induit un stress oxydatif dans les Ser-W3. Cependant, le système d'antioxydants du glutathion ne semble pas essentiel à ces cellules puisqu'une déplétion du glutathion n'affecte pas la survie des Ser-W3. De plus, une supplémentation en glutathion offre une protection très faible mais significative après 12h d'exposition à la doxorubicine. Finalement, parmi cinq antioxydants sélectionnés dans la littérature, aucun n'a réduit la cytotoxicité de la doxorubicine dans les deux types cellulaires. Le stress oxydatif ne semble donc pas être une voie majeure de toxicité de la doxorubicine dans les GC-6Spg et les Ser-W3. Cette étude aide à comprendre l'impact testiculaire des chimiothérapies afin d'améliorer la qualité de vie des survivants de cancers pédiatriques.



Impact du VIH sur les accidents vasculaires cérébraux.

Luc Bertrand¹, Fannie Méroth¹, Ana Leda¹, Michal Toborek¹

¹University of Miami

Dans l'ère des thérapies antirétrovirales hautement efficaces, le pronostic du VIH est passé d'une maladie mortelle à une chronique. Dans cette population vieillissante, malgré la suppression du virus plusieurs comorbidités persistent, telles que les maladies neurodégénératives et cardiovasculaires. Ces patients sont plus à risques de développer des maladies vasculaires cérébrales et le diagnostic de récupération est moins favorable. Notre hypothèse est que malgré un traitement efficace, une réplication résiduelle du VIH persiste et mène à une augmentation de la sévérité des accidents vasculaires cérébraux (AVC). De plus, nous postulons que les réservoirs du VIH du cerveau contribuent à la lésion tissulaire. Notre étude repose sur l'utilisation d'un modèle murin utilisant un virus adapté appelé EcoHIV. En combinant ce modèle avec celui d'AVC induit par l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO), nous avons pu détecter une augmentation significative de la taille de l'infarctus au temps précoce et tardif dans les animaux infectés. De plus, une guérison du tissu visible à 7 jours post-AVC n'est pas présente dans les animaux infectés. Nous avons pu également détecter une augmentation de la présence du VIH dans l'hémisphère affecté par l'AVC, plus particulièrement à la périphérie de l'infarctus. La majorité des cellules positives pour un marqueur du VIH sont de la lignée myéloïde. Un des mécanismes par lesquels le VIH amplifie la lésion tissulaire semble être lié à une augmentation du niveau de base des molécules d'attachement servant au recrutement des cellules immunitaires, ce qui induit une augmentation de la réaction immunitaire à l'AVC. Pour identifier si une répression supérieure du VIH présent dans le cerveau pourrait réduire l'impact négatif de ce virus, nous sommes présentement à évaluer l'impact d'une thérapie qui croise plus efficacement la BHE. L'application efficace de ce traitement pourrait aider à améliorer le pronostic des AVC des patients séropositifs.



Nouveaux régulateurs des ARN messagers des gènes d'acquisition du fer.

Vincent Normant¹, Darren J. Henry², Gordon Chua², Simon Labbé¹

¹Université de Sherbrooke, ²University of Calgary

Introduction-Problématique Le fer (Fe) est essentiel pour les organismes qui vivent en aérobie. Néanmoins, en excès, il génère des dérivés oxygénés cytotoxiques. Ainsi, la concentration intracellulaire de Fe doit être rigoureusement contrôlée. Chez les levures modèles, incluant *Schizosaccharomyces pombe*, les gènes codants pour les transporteurs de Fe sont induits transcriptionnellement en carence de Fe. En excès de Fe, ces transcrits doivent être rapidement éliminés. À ce jour, l'identité de mécanismes qui assureraient une élimination rapide des transcrits pré-existants est largement méconnue.

Hypothèse Basé sur nos résultats préliminaires, deux protéines de la famille Puf/Pumilio participent à l'élimination des ARNm codant pour des protéines associées au transport du Fe. L'étude de ces régulateurs décrira un nouveau mécanisme post-transcriptionnel qu'utilise les cellules pour maintenir des concentrations adéquates de Fe.

Méthodologie-Résultats Des travaux transcriptomiques utilisant des souches puf nulles ont montré que les transcrits des gènes du transport du Fe sont augmentés lorsque deux protéines Pufs sont inactivées. L'une des deux protéine Puf a été purifiée et utilisée dans des essais sur gels de rétention avec une sonde ARN radiomarquée correspondant à la région 3'UTR de *frp1+* (codant pour une ferriréductase) contenant deux éléments UGU(R). La protéine Puf se lie sur le 3'UTR de *frp1+* lorsque les deux éléments UGU(R) sont sauvage mais plus lorsqu'ils sont mutés. In vivo, nous avons obtenu des résultats de RIP montrant que la protéine Puf est immunoprécipitée avec la région 3'UTR de *frp1+* préférentiellement en surplus de Fe. En présence de Fe, lorsque GFP-Puf se lie aux transcrits, elle est détectée au niveau de foci appelées P-bodies dans le cytosol. À l'inverse, en conditions de carence de Fe, GFP-Puf ne co-localise plus avec les P-bodies.

Conclusion Ces résultats révèlent qu'au moins une protéine Puf/Pumilio est requise pour éliminer les transcrits codant pour des composantes de transport de Fe.





Développement d'un modèle *in vitro* pathologique de la barrière-hématoencéphalique pour l'étude de la perméabilité de molécules et de formulations

Florian Bernard, Ina Puscas, Imane Boukhatem, Grégoire Leclair and Gaëlle Roullin

Axe Formulation et Analyse du Médicament, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Le système nerveux central (CNS), comme tous les tissus du corps humain, est touché par de nombreuses pathologies. Or, la plus grande difficulté rencontrée dans le développement de nouveaux médicaments pour cibler le CNS est la faible perméabilité de ces derniers à travers la barrière hématoencéphalique (BHE). L'étude de la perméabilité et des mécanismes sous-jacents est indispensable au développement de nouvelles molécules ou de vecteurs thérapeutiques. Un point commun retrouvé dans de nombreuses pathologies associées au cerveau est la présence d'une BHE inflammée qui va induire une différence d'expression des transporteurs et des jonctions serrées dans les cellules endothéliales de la BHE. Nous supposons que les caractéristiques pathologiques de la BHE induites *in vivo* par les maladies du glioblastome multiforme et de l'Alzheimer peuvent être reproduites *in vitro*. Pour répondre à cette hypothèse, nous avons isolé les cellules endothéliales de la BHE chez la souris. Puis nous avons évalué l'utilisation de cytokines (TNF- α , IL1- β) afin de modéliser l'inflammation sur des cellules endothéliales primaires. Pour déterminer les concentrations adéquates de cytokines, nous avons réalisé un test MTT et LDH. Finalement, nous mesurons la résistance électrique transcellulaire ainsi que l'expression de jonctions et de transporteurs spécifiques des cellules endothéliales. Les cellules endothéliales réagissent aux cytokines et reproduisent les effets observés *in vivo* : baisse de résistance électrique, changement d'expressions des jonctions et des transporteurs : ZO-1, CL5, Occludin, GLUT-1, P-gp, BCRP. Il est possible de reproduire l'inflammation observée *in vivo* sur des cellules endothéliales primaires. L'induction de façon contrôlée mimant l'état pathologique des cellules endothéliales peut être utilisé dans un modèle pour étudier la perméabilité de molécules et de formulation de la BHE.



Mise en lumière du rôle du résidu Tyr⁶ de l'Urotensin II-related peptide dans l'activation d'UT

Etienne Billard¹, Myriam Letourneau², Terry Hébert³, David Chatenet⁴

¹Université INRS-IAF, ²INRS-Institut Armand-Frappier, ³McGill University, ⁴INRS-IAF

Problématique : Le système urotensinergique, formé par le récepteur couplé aux protéines G (RCPG) UT et deux ligands peptidiques endogènes l'Urotensin II (UII, H-Glu-Thr-Pro-Asp-[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH) et l'Urotensin II-related peptide (URP, H-Ala-[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH) est considéré comme acteur clé des fonctions cardiovasculaires. Ainsi, plusieurs ligands d'UT ont montré un potentiel thérapeutique pour traiter l'insuffisance cardiaque lors d'expérimentations animales. Toutefois, leur manque d'efficacité clinique démontre la nécessité d'approfondir nos connaissances sur la pharmacologie cellulaire et moléculaire associée à ce système. L'UII et l'URP sont des peptides cycliques comportant un noyau commun strictement conservé (-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-) mais qui diffèrent par leurs résidus extracycliques N-terminaux. Tout en partageant une activité biologique commune, les deux ligands montrent également des effets divergents, pouvant s'expliquer par des interactions distinctes avec UT. Ainsi, l'introduction d'une même substitution au niveau du résidu Tyr intracyclique dans l'UII et l'URP a conduit à des composés aux profils pharmacologiques distincts. **Hypothèse :** Ce résidu Tyr semble représenter un élément clé pour comprendre l'activation spécifique de l'UT par l'UII et l'URP. **Méthodologie :** Une étude de structure-activité a été menée dans laquelle Tyr⁶ a été remplacé par des acides aminés non-naturels et contraints. Chaque composé a été évalué pour sa capacité à lier UT, induire une contraction d'anneaux aortiques de rat et activer les voies de signalisation G_q et G₁₂. **Résultats :** le composé [Pep⁶]URP lie UT avec une affinité similaire à l'URP, mais se comporte comme un ligand biaisé. Utilisé comme antagoniste, [Pep⁶]URP est également capable de réduire sélectivement la contraction aortique maximale de l'URP mais pas de l'UII. **Conclusion :** L'orientation du résidu Tyr⁶ semble stabiliser au moins deux conformations différentes d'UT, conduisant à une signalisation biaisée et à un effet allostérique ligand-dépendent. La substitution de cette position pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans le développement de modulateurs allostériques ciblant spécifiquement les fonctions de l'URP.



Étude de l'altération de l'interface réticulo-mitochondriale par les flavivirus

Wesley FREPPEL¹, Anaïs ANTON¹, Clément MAZEAUD¹, Laurent Chatel-Chaix¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les infections par les flavivirus tels que les virus de la dengue (VDEN) et Zika (VZIK), constituent un enjeu de santé publique majeur dans le monde surtout en l'absence actuelle de traitements antiviraux. Ceci est en partie dû à notre compréhension très modeste des mécanismes moléculaires régissant le cycle réplicatif des flavivirus.

Suite à leur entrée dans la cellule, ces flavivirus remodelent les organelles membranaires cytoplasmiques et induisent la biogenèse des usines de réplication virale à partir du réticulum endoplasmique (RE). Par ailleurs, nous avons récemment démontré que la protéine virale NS4B induit une élongation drastique des mitochondries, lesquelles font des contacts avec les usines de réplication et ce, de manière provirale. Ceci est accompagné d'une altération massive des contacts entre le RE et les mitochondries, appelés MAMs, résultant en une atténuation de la signalisation précoce de l'immunité innée.

Ce projet vise à mieux comprendre les mécanismes moléculaires régissant le contrôle morphologique et fonctionnel du compartiment réticulo-mitochondrial par le VDEN et le VZIK notamment au niveau de leur réplication virale et de l'immunité innée.

Tout d'abord, nous analyserons l'influence des protéines NS4B du VDEN et VZIK exprimées seules sur l'intégrité des MAMs. Nous identifierons ensuite les déterminants conservés de NS4B importants dans ce processus ainsi que sur l'élongation des mitochondries. Dans un deuxième temps, nous évaluerons comment l'infection par VDEN et VZIK interfère avec les différentes composantes de la voie de signalisation de l'immunité innée. Finalement, nous étudierons l'impact de la modulation de la quantité de MAM sur la réplication virale et la réponse immunitaire innée.

Ces études permettront de mieux comprendre comment les flavivirus parasitent des machineries cellulaires et/ou des organites afin d'établir un environnement cytoplasmique favorable à la réplication. Ces nouveaux modes de contrôle du cycle viral pourraient ultimement représenter de nouvelles cibles thérapeutiques contre ces pathogènes.



Une exposition périnatale aux Retardateurs de Flammes Bromés inhibe E-cadhérine et le récepteur α aux hormones thyroïdiennes dans les glandes mammaires de rats à la puberté

Rita-Josiane Gouesse^{1,2}, Mélanie Lavoie^{1,2}, Elham Dianati^{1,2}, Michael G. Wade³, Barbara F. Hales⁴, Bernard Robaire^{4,5}, Isabelle Plante^{1,2}

¹INRS, Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada, ²Centre de recherche Biomed, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, Canada, ³Health Canada, Environmental Health Science and Research Bureau, Ottawa, ON, Canada, ⁴McGill University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology & Therapeutics, Montreal, QC, Canada, ⁵McGill University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, Montreal, QC, Canada

Les glandes mammaires se développent majoritairement de façon hormonodépendante lors de la puberté, la gestation et la lactation. Il a été démontré qu'une exposition à des perturbateurs endocriniens (PE) peut altérer ce processus et influencer la cancérogenèse du sein. Les retardateurs de flammes bromés (BFRs) sont des composés chimiques ubiquitaires, ajoutés aux objets industriels afin de réduire leur inflammabilité et combustion, et ayant des propriétés de PE. Le but de notre étude est de déterminer les effets d'une exposition aux BFRs sur le développement des glandes mammaires et le cancer du sein, ainsi que les mécanismes cellulaires impliqués dans la toxicité des BFRs. Des rats femelles ont été exposées oralement à trois concentrations d'un mélange de BFRs représentatif de l'exposition humaine, et délivrant les doses de 0 (contrôle), 0.06, 20 ou 60 mg de BFRs/kg/jour. Les mères ont été exposées deux semaines avant l'accouplement, durant la gestation et l'allaitement, entraînant une exposition périnatale des ratons. Les glandes mammaires des ratons femelles ont été échantillonnées à la puberté. Une diminution significative du niveau protéique d'E-cadhérine (jonctions adhérentes) a été observée à la puberté chez les ratons exposés à la plus faible dose de BFRs, alors que les protéines jonctionnelles β -caténine, connexine 26 et connexine 43 n'étaient pas affectées. Aucun effet n'a été démontré sur le taux protéique des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Cependant, la plus faible dose de BFRs a induit une diminution du niveau protéique du récepteur aux hormones thyroïdiennes alpha (TR α). Nos résultats suggèrent qu'une exposition périnatale aux BFRs induit une perturbation de l'adhésion cellulaire et de l'axe thyroïdien à la puberté, une période critique du développement et de la cancérogenèse mammaire. Des études supplémentaires menées in vitro permettront de comprendre le lien entre TR α et E-Cadhérine, ainsi que leur implication dans la toxicité des BFRs



Est-ce que la motilité de type swarming chez *Pseudomonas aeruginosa* nécessite la participation des systèmes de sécrétion de type VI?

Sophie Robitaille¹, Fabrice Jean-Pierre¹, Julien Tremblay^{1,2}, Eric Déziel¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Conseil National de recherches Canada

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* utilise la motilité de type swarming, un mouvement de groupe coordonné sur une surface semi-solide, pour coloniser son environnement. Deux critères essentiels sont connus pour se déplacer ainsi, soit posséder un flagelle fonctionnel et produire un agent mouillant. Un mutant qui respecte ces deux critères, mais qui présente malgré tout un défaut de swarming, a été découvert dans notre laboratoire. Celui-ci surexprime, en condition swarming, des gènes impliqués dans les trois systèmes de sécrétion de type VI (SST6) codés par *P. aeruginosa*. Ces systèmes, par la sécrétion de toxines et d'effecteurs, sont connus pour permettre la compétition entre bactéries dans l'environnement. Notre hypothèse est qu'il existe un troisième critère, en lien avec le rôle de sécrétion des SST6, nécessaire à la motilité de type swarming qui pourrait expliquer le défaut de notre mutant. Tout d'abord, une colonie en motilité de type swarming de la souche sauvage évite une colonie de ce mutant. Supportant notre hypothèse que cet évitement est dû à la surexpression des SST6, lorsque n'importe quels deux des trois systèmes sont délétés, il y a un défaut de motilité de type swarming. Plusieurs expériences, dont des co-cultures avec la souche sauvage marquée avec un fluorophore, ont été réalisées afin de compléter la motilité de type swarming des doubles mutants SST6, mais sans succès. Il semblerait que l'élément manquant à la motilité de type swarming de notre mutant ne soit pas une protéine ou molécule sécrétée et donc que les SST6 n'aient pas le rôle initialement proposé dans la motilité de type swarming. Alternativement, une expérience d'évolution dirigée de notre mutant en condition swarming est présentement en cours afin de mieux comprendre le défaut observé.



Nouvelles perspectives sur l'infection causée par *Leishmania donovani*. Une histoire de traduction

Visnu Chaparro¹, Aude Zimmermann¹, Louis-Philippe Leroux¹, Julie Lorent³, Guillermo Arango Duque², Albert Descoteaux², Ola Larsson³, Maritza Jaramillo¹

¹INRS Institut Armand-Frappier, ²INRS-Institut Armand-Frappier and Centre for Host-Parasite Interactions, ³Department of Oncology-Pathology - Karolinska Institute

Problématique : Le contrôle de la synthèse des protéines (c.-à-d. la traduction de l'ARN) représente un mécanisme rapide pour la régulation de l'expression génétique. Il a été rapporté que la dérégulation de ce processus peut contribuer au développement de différentes pathologies. Cependant, son impact sur les infections causées par parasites protozoaires est très peu caractérisé. Notre groupe s'intéresse au rôle du contrôle de la traduction dans l'infection par le parasite protozoaire *Leishmania donovani*, l'un des agents causaux de la leishmaniose viscérale.

Hypothèse : La traduction d'ARNm liés à la pathogenèse de *Leishmania donovani* seront affectées au début de l'infection des macrophages murins.

Méthodologie : Nous avons dérivé des macrophages murins de la moelle osseuse et par la suite ils ont été infectés soit avec des promastigotes et ou des amastigotes de *L. donovani*. Nous avons également utilisé le profil des polysomes et le séquençage du transcriptome (RNA-seq) pour évaluer les changements dans les taux de traduction globale ainsi que pour identifier les ARNm contrôlés de façon traductionnelle. En parallèle, nous avons étudié les voies signalétiques impliquées dans la régulation de la traduction par l'immuno- buvardage de type Western.

Résultats : Nous avons observé une augmentation de la traduction globale concomitante avec une augmentation de l'activité de mTORC1 au début de l'infection. De plus, nous avons pu identifier un grand nombre d'ARNm avec une traduction différentielle (d'une manière spécifique à la forme du parasite). Ces ARNm sont liés à un vaste groupe de processus qui sont connus pour être modulés dans les macrophages pendant l'infection à *L. donovani*.

Conclusion : Notre travail fournit des preuves pour la première fois de l'importance du contrôle traductionnelle dans la pathogenèse de *L. donovani*.



Coronavirus humain, neuropropagation et virulence : Importance de sa protéine d'enveloppe (E).

Guillaume Dubois¹, Jenny Stodola¹, Alain Le Coupanec¹, Marc Desforgeries¹, Pierre Talbot¹

¹INRS-IAF

Les coronavirus humains (HCoV) sont des pathogènes infectant les voies respiratoires, provoquant diverses pathologies. Ces virus sont aussi capables d'envahir le système nerveux central (SNC) et d'y établir une infection persistante. L'étude du SARS-CoV a mis en évidence le rôle de la protéine d'enveloppe (E) dans la pathologie induite suivant l'infection. Nous avons émis l'hypothèse que la protéine E du HCoV-OC43 est un facteur de virulence modulant le développement de pathologies neurologiques par l'intermédiaire de ses domaines fonctionnels (domaine transmembranaire, TM, et domaine d'interaction PBM). Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons généré divers virus mutants n'exprimant pas la protéine E ou possédant des domaines altérés, que nous avons injectés à des souris. Nous avons ainsi pu démontrer que l'absence d'une protéine E entière et fonctionnelle réduit drastiquement la dissémination du HCoV-OC43 dans le SNC de même que la neurovirulence, même si l'atteinte du SNC à partir de la cavité nasale n'est pas affectée. De plus, le suivi de l'infection dans le SNC montre que les domaines TM et PBM de la protéine sont très importants pour la dissémination et la réplication virale dans les différentes régions du cerveau et la moelle épinière. Ces résultats coïncident avec les observations obtenues en culture cellulaire où une protéine E complète et fonctionnelle au niveau des deux domaines étudiés est nécessaire pour une production et une propagation efficace de virus infectieux dans des modèles de neurones humain et murin. Nous avons donc pu démontrer que la protéine E du HCoV-OC43 joue un rôle important dans la dissémination virale et est un facteur de virulence. Puisque les domaines TM et PBM sont impliqués dans cette modulation, ils représentent des cibles thérapeutiques d'intérêt pour lutter contre le développement de maladies neurologiques suivant l'infection du SNC. (Subventionné : CRSNG / Chaire de recherche du Canada-PJT).



Le nonylphénol affecte le développement du testicule fœtal indépendamment de la voie de signalisation des œstrogènes

Arlette Rwigemera¹, Bintou Gaye¹, Jun Feng Pan¹, Géraldine Delbès¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

L'exposition à des xœstrogènes affecte négativement la fertilité masculine et particulièrement si celle-ci survient durant la vie fœtale. Le nonylphénol est un composé œstrogénique faible présent dans l'environnement et détectable dans le lait maternel, le sang et l'urine. Ses effets négatifs sur le testicule adulte sont connus toutefois, son impact sur le développement fœtal du testicule est peu étudié.

Notre hypothèse est que le nonylphénol affecte le développement normal du testicule fœtal via la voie de signalisation des œstrogènes. Nous avons comparé l'impact de 1µM de nonylphénol à l'éthinylestradiol, un fort agoniste de l'œstrogène, sur le développement du testicule fœtal. Des testicules fœtaux de rat ont été explantés à 15.5 ou 18.5 jours post-coïtum (jpc) et cultivés 3 jours avec du nonylphénol ou de l'éthinylestradiol. Nous avons évalué l'impact du traitement sur le développement du testicule et le nombre de cellules par analyse histopathologique et immunohistochimie, et la sécrétion journalière de testostérone par test ELISA.

Aucun traitement n'affecte le volume des testicules ou la structure des cordons séminifères aux deux âges. Cependant, à 15.5jpc, les deux composés réduisent significativement le nombre de gonocytes par testicule, tandis que seul le nonylphénol réduit le nombre de cellules de Sertoli. Comme prévu, l'éthinylestradiol réduit significativement la sécrétion journalière de testostérone aux deux âges de traitement. Toutefois, le nonylphénol a l'effet inverse avec une augmentation significative de la sécrétion de testostérone dès 24h d'exposition à 15.5jpc. En outre, le co-traitement avec un inhibiteur des récepteurs aux œstrogènes (ICI 182,780) a renversé l'effet négatif de l'éthinylestradiol mais pas l'augmentation de la testostérone induite par le nonylphénol.

Ceci démontre que l'impact du nonylphénol sur la stéroïdogenèse est indépendante de la voie de signalisation des œstrogènes. Les études futures viseront à déterminer l'impact des traitements sur la reprogrammation épigénétique qui peut être reproduite avec ce modèle.



Identification de la machinerie responsable de la synthèse d'un polysaccharide adhésif chez *Myxococcus Xanthus*

Fares Saidi¹, Salim Timo Islam¹

¹INRS—Institut Armand-Frappier

Myxococcus xanthus est une bactérie possédant un cycle de vie composé de plusieurs étapes de différenciation pour faire face aux changements environnementaux. En carence nutritive, *M. xanthus* forme des corps fructifères contenant des spores pour résister aux conditions de stress. Se mouvoir est indispensable pour le déroulement de ses différentes étapes du cycle cellulaire. Il existe deux types de motilité chez *M. xanthus*, la motilité de type twitching (médié par le pilus de type IV) et la motilité de type gliding (n'utilisant ni flagelle, ni pilus de type IV). Pour ces deux motilités, des polysaccharides sécrétés sont importants dans leurs mécanismes. Bien que le polysaccharide impliqué dans le twitching soit caractérisé, celui du gliding ne l'est pas. Le polysaccharide pour le gliding joue un rôle adhésif permettant à la machinerie impliquée dans le gliding d'adhérer à la surface pour former un point de contact stationnaire et mouvoir la bactérie mais la machinerie responsable de sa biosynthèse n'est pas identifiée.

L'objectif sera de caractériser cette machinerie de synthèse du polysaccharide. La première étape sera d'identifier des candidats potentiels par étude bio-informatique. Des mutants de délétion des gènes candidats devront être générés chez *M. xanthus* et des études phénotypiques devront être faites sur ses différentes souches mutantes obtenues. Enfin, une étude de la localisation de la machinerie de synthèse de ce polysaccharide adhésif sera effectuée en générant des protéines fusionnées à une étiquette fluorescente pour comparer à la localisation de la machinerie de gliding déjà connue dans la littérature. Un second objectif sera de déterminer la structure du polysaccharide par spectrométrie de masse et résonance magnétique nucléaire du polysaccharide isolé.

Cette recherche a pour but une meilleure compréhension du comportement microbien en étudiant le dynamisme de la surface bactérienne qui joue un rôle dans les processus de détections et réactions aux stimuli externes.



Développement d'un nouveau système de délivrance de vaccin à base de nanohydrogels pour application vétérinaire

Cloé Esposito¹, Plamen Kirilov², Gaëlle Roullin^{1*}

¹ Laboratoire de Nanotechnologies Pharmaceutiques, faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal QC, Canada, ² Université de Lyon (UCBL), Biologie Tissulaire et Ingénierie Thérapeutique UMR 5305 et Vecteurs Colloïdaux et Transport Tissulaire, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, France, * Corresponding authors: vg.roullin@umontreal.ca

La vaccination des troupeaux demeure la stratégie essentielle pour prévenir et lutter contre la propagation du virus de la fièvre catarrhale ovine (BTV). Malgré des améliorations récentes, la vaccination des troupeaux présente encore certaines limitations. Dans le but de promouvoir une vaccination au long terme, donc une meilleure adhérence au traitement, nous avons synthétisé et caractérisé des nanogels chargés en BSA, molécule modèle pour le BTV. Méthodes Préparation des nanoparticules (NPs). Les NPs de chitosane/ chondroïtine sulfate (CH-CHS) et chitosane/ dextran sulfate (CH-DEX), chargées en BSA-FITC, ont été synthétisées par un procédé de gélation ionique. Caractérisation. La taille, l'indice de polydispersité, le potentiel zêta et la stabilité des NPs ont été évalués à 25 °C et 37 °C. De plus, les interactions physicochimiques des divers polymères avec la BSA dans les NPs ont été évaluées en spectrométrie infrarouge et par calorimétrie différentielle à balayage de 25°C à 350°C. Efficacité d'encapsulation et étude de libération in vitro à 37°C. Les surnageants de NPs encapsulant la BSA-FITC ont été analysés pour déterminer la quantité de BSA libre par fluorométrie à 518 nm. Résultats/Discussion La complexation ionique des polyanions avec le chitosane a permis de synthétiser un système nanoscopique structuré de taille compatible avec une injection sous-cutanée (< 400 nm). L'encapsulation de la BSA est possible par auto-assemblage de faibles énergies avec les biopolymères. De plus, l'efficacité d'encapsulation s'est révélée significativement différente entre les formulations CH-CHS et CH-DEX, avec des taux d'encapsulation de 50 à 90 %. Finalement, les profils de relargage des biomolécules ont montré des taux de libération > 90 % dans les 3 jours pour la formulation CH-CHS. Conclusion La formulation CH-CHS s'est avérée la combinaison la plus prometteuse au niveau de l'encapsulation et de la libération prolongée de la molécule-modèle via la modulation des propriétés physicochimiques des biopolymères.



L'expression du DFF40 chez les cellules T cancéreuses est impliquée dans les effets cytotoxiques induits par le tributylétain, un organostannique présent dans l'environnement.

Merve Kulbay¹, Bruno Johnson¹, Jacques Bernier¹.

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Le tributylétain (TBT) est un puissant perturbateur endocrinien, présent dans le sang périphérique chez l'humain. Par contre, les voies de signalisations associées à ses effets, soit celles de l'apoptose, ne sont pas encore entièrement élucidées. Cela dit, il a été rapporté dans plusieurs études que les cancers agressifs étaient dus à une altération de l'apoptose : les cellules cancéreuses de stade avancé présentent une expression altérée du facteur de fragmentation de l'ADN 40 (DFF40). Les cancers pouvant être initiés par des perturbateurs chimiques, il est d'intérêt d'étudier l'effet du TBT sur ces types cellulaires. L'hypothèse de recherche est qu'une inhibition de l'expression du DFF40 chez les cellules cancéreuses diminuerait les effets toxiques engendrés par l'exposition au TBT. Les objectifs de l'étude étaient 1) d'évaluer l'effet d'une exposition au TBT de cellules T cancéreuses (jurkat) déficientes en DFF40 (DFF40KO), et 2) déterminer les mécanismes cellulaires liés à une absence de l'apoptose en réponse au TBT. Pour ce faire, des jurkat DFF40KO ont été réalisés par CRISPR. Plusieurs essais in vitro ont été réalisés afin d'évaluer la toxicité du TBT sur ces cellules, dont des essais de viabilité cellulaire, de cycle cellulaire et de stress oxydatif par cytométrie en flux et de fragmentation d'ADN par gel d'agarose. Les niveaux d'expressions protéiques de PARP, pro-caspase-3 et p-H2AX ont été déterminés par Western Blot. Les résultats démontrent que les jurkat DFF40KO traités avec le TBT (0.4 à 0.6 μM) ont significativement une meilleure viabilité cellulaire et des niveaux de fragmentation d'ADN et de production de ROS comparable à l'état basal. Ceci pourrait être expliqué par une activation retardée des voies de signalisations de l'apoptose (clivage de la pro-caspase-3 et PARP, phosphorylation de l'histone H2AX). Ces résultats présentent une ouverture quant à l'effet de substances toxiques, telles les médicaments de chimiothérapie, chez les cellules DFF40KO.



Relation entre le Stress oxydatif, les produits avancés de glycation et le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer

Mohamed Haddad^{1,3,4}, Morgane Perrotte^{1,3,4}, Aurélie Le page², Pamela Camponova², Tamas Fulop², Charles Ramassamy^{1,3,4}

¹INRS Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada, ²Institut de gériatrie de Sherbrooke, ³Centre de Recherche BioMed, ⁴INAF, Québec, QC, Canada

Problématique : Le stress oxydatif joue un rôle précoce dans la maladie d'Alzheimer (MA) et favorise la formation d'une variété des produits avancés de glycation (AGEs) dans le cerveau. Cependant, l'association des AGEs spécifiques et des marqueurs oxydatifs périphériques avec le déclin cognitif reste à définir afin d'établir une signature clinique pour un diagnostic précoce.

Objectif : Étudier l'association entre la capacité antioxydante totale (CAT), les Taux de protéines carbonylées (PC), les précurseurs des AGEs (méthylglyoxal (MG), glyoxal, (GO)) et des AGEs spécifiques (pentosidine, carboxyméthyl lysine (CML)) et les scores cliniques des tests cognitifs (MMSE et MoCA).

Méthodes : Les marqueurs étudiés ont été mesurés dans le sang des patients MCI (mild cognitive impairment) et atteints de la MA à différents stades et des sujets contrôles par Western Blot, ELISA et HPLC.

Résultats : Une diminution de la CAT et une augmentation des taux des précurseurs des AGE (MG et GO) sont observées précocement chez les patients MCI. Les taux des PC et du CML sont augmentés plus tard dans les groupes AD. Les taux de la pentosidine ne varient pas entre les groupes. Fait intéressant, les taux de PC et du CML sont corrélés avec les scores cliniques des tests cognitifs (MMSE et MoCA).

Conclusion : Nos résultats montrent que la CAT diminue précocement au stade MCI alors que, les taux des marqueurs du stress oxydatif et d'AGEs spécifiques (CML) augmentent et corrélient avec le déclin cognitif. Donc, un profil des marqueurs de stress oxydatif et des AGEs spécifiques pourraient être considérés comme un biomarqueur du déclin cognitif.

Supports : Chaire Louise & André Charron pour la maladie d'Alzheimer, INAF, Fondation INRS-IAF.



Influence de la résistance aux antibiotiques de type β -lactame sur la radiorésistance d'*Escherichia coli* O157:H7

Ghizlane Gaougaou¹, Yosra Ben Fadhel¹, Eric Dézie^{1,3}, Monique Lacroix¹

¹INRS-Institut Armand Frappier

Escherichia coli (E. coli) O157:H7 est l'un des principaux agents pathogènes responsables des toxi-infections d'origine alimentaires. Il se transmet à l'Homme principalement par la consommation de viande d'animaux infectés. Ces animaux sont souvent traités par des antibiotiques favorisant des résistances bactériennes par la sélection naturelle de populations transportant des mutations. Chez E. coli O157:H7 souche EDL933, des mutants résistants à l'ampicilline sont connus. Nous voulions déterminer si les populations adaptées aux antibiotiques peuvent aussi développer des résistances à d'autres types de stress tel l'irradiation- γ . Ce traitement est utilisé par les industries alimentaires pour réduire la croissance des agents pathogènes et prolonger la durée de conservation des aliments sans altérer leurs qualités. L'effet de deux gènes intervenant dans la résistance aux antibiotiques de types β -lactame, soit la β -lactamase codée par ampC et la perméase produite de ampG, sur la radiorésistance d'O157:H7 a été évalué. Des populations d'O157:H7 adaptées à 7, 15 ou à 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de kanamycine ou de carbénicilline et les mutants ΔampC , ΔampG ont été produits et irradiés à une dose de 0,4kGy. Une quantification de l'expression génique par QRT-PCR et un suivi de croissance et de viabilité ont été effectués. Les résultats ont démontré que l'irradiation augmente l'expression d'ampC et d'ampG chez O157:H7. Nous avons remarqué une radiosensibilisation des mutants ΔampC et ΔampG plus élevée due à une réduction de 2 et 2,8 $\log_{10}\text{UFC}/\text{mL}$ successivement comparativement à la souche sauvage (réduction de 1,6 $\log_{10}\text{UFC}/\text{mL}$). Cependant, O157:H7 pré-adaptée à 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de carbénicilline était complètement résistante à 0,4kGy. E. coli adaptée à la carbénicilline aurait donc développé une résistance à l'irradiation- γ , probablement par la surexpression d'AmpC et AmpG. Ces résultats peuvent constituer un grand intérêt pour les industries alimentaires quant à l'irradiation de viande obtenue directement d'animaux traités par des β -lactames pouvant affecter l'efficacité du traitement par l'irradiation.



Identification de nouveaux facteurs cellulaires et viraux impliqués dans la régulation spatio-temporelle du métabolisme des ARN Flaviviraux

Clement Mazeaud¹, Wesley Freppel¹, Laurent Chatel-Chaix¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les infections par les Flaviviridae constituent des enjeux de santé publique importants. Le virus de la dengue (VDEN) et le virus Zika (VZIK) du genre Flavivirus, ou encore le virus de l'Hépatite C (VHC), un Hecapivirus, en sont très représentatifs.

L'efficacité d'infection de ces virus, possédant un génome d'ARN simple brin de polarité positive (ARNg), repose en premier lieu sur le ciblage rapide, post-entrée de l'ARNg vers le réticulum endoplasmique (RE), site de sa traduction, et ce, afin d'éviter sa dégradation par les nucléases cellulaires et sa reconnaissance aux senseurs d'ARN pathogène. On ignore si ce trafic implique la voie classique de ciblage traduction-dépendante ou la voie plus spécifique traduction-indépendante faisant intervenir le récepteur p180/RRBP1 dans certains cas. Par la suite, une régulation complexe de l'équilibre entre la réplication de l'ARNg, sa traduction et son encapsidation est requise. En effet ces processus ne peuvent pas se produire en même temps et doivent donc être coordonnés dans le temps et dans l'espace via des mécanismes encore incompris. En nous basant sur nos travaux qui ont mis en lumière un complexe ribonucléoprotéique cellulaire impliqué dans le cycle de réplication du VHC, nous faisons l'hypothèse que ses composantes sont exploitées par VDEN et VZIK afin de réguler la transition entre la réplication de l'ARNg et son encapsidation.

En utilisant différents systèmes rapporteurs infectieux et des approches de modulation d'expression génique combinées à des techniques de visualisation microscopique d'ARN par hybridation in situ, nous étudions le(s) rôle(s) de p180/RRBP et de certains facteurs cellulaires de la RNP que nous avons identifiées tel que YB-1, C1QBP, DDX6, IGF2BP2 et LARP1 sur le destin de l'ARNg du VZIK et du VDEN.

Si l'utilisation de ces cofacteurs est conservée chez les Flaviviridae, ils pourraient représenter de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour le développement d'antiviraux à large spectre.



Compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires, induits par le virus de la mosaïque de la papaye, conduisant au développement d'une réponse immunitaire anti-tumorale

Léa Bourquignon¹, Denis Leclerc², Alain Lamarre¹

¹INRS-IAF, ²CHU de Québec/U Laval

Les thérapies actuelles utilisées contre le cancer ne sont pas toujours efficaces et ne permettent pas une protection contre les métastases ou les récives. De plus elles sont néfastes pour l'organisme entier. Une alternative est de faire intervenir son propre organisme, en stimulant et éduquant son système immunitaire afin de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses. Les nanoparticules de virus de plantes (VLP), ayant la même structure virale mais sans matériel génétique infectieux, provoquent une réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales. Elles sont reconnues par le système immunitaire grâce à leurs épitopes de surface, et entraînent une réponse immunitaire cellulaire et humorale.

Au laboratoire nous étudions le virus de la mosaïque de la papaye (PapMV). Il a été montré que des injections intra-tumorales de PapMV permettent un ralentissement de la croissance de la tumeur. Cela modifie également le microenvironnement, en augmentant les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T CD8+ antigène tumoral-spécifique. Nous avons également montré que PapMV est reconnu par TLR7, et qu'il permet la production d'IFN- α via MyD-88 et IRF7. On suppose que PapMV, à travers sa signalisation, entraîne la production de cytokines, permettant le recrutement de cellules immunitaires spécifiques et ainsi diminuer l'immunosuppression existante dans le microenvironnement tumoral.

Pour cela nous utilisons un mélanome murin, B16, injecté en sous-cutanée. Mais nous souhaitons étendre nos données à d'autres types de cancers (colon, poumons, sein). PapMV est ensuite injecté en intra-tumorale, puis la composition de l'infiltrat est analysée. Des données préliminaires suggèrent une augmentation des macrophages de type M1, pro-inflammatoires, en présence de PapMV.

Des expériences en cours utilisent PapMV en intraveineux afin de vérifier son effet de façon systémique.

Nous souhaitons à long terme comprendre par quels mécanismes (cytokines, expression de gènes) PapMV effectue son effet d'immunostimulateur, et s'il permet une protection contre les métastases et les récives.



Étude des processus redox et des modifications structurales associées de composés phénoliques de l'huile d'olive à caractère neuroprotecteur.

Morgane Lambert de Malezieu^{1,3}, Patricia Courtel³, Erell Le Deun³, Sophie Tomasi³, Charles Ramassamy¹, Marie-Laurence Abasq³

¹INRS-IAF, ²Univ, ³Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR CNRS 6226. CORINT team, University of Rennes 1, Rennes, France.

L'adhésion à la diète Méditerranéenne est associée à une diminution des maladies chroniques. Plus récemment, cette diète est également associée à un ralentissement du déclin cognitif et particulièrement chez les personnes âgées consommant régulièrement de l'huile d'olive. Il a été démontré que les polyphénols présents dans l'huile d'olive tels que l'oleuropéine, le tyrosol, ou encore l'acide p-coumarique ont des propriétés antioxydantes intéressantes qui pourraient atténuer le stress oxydant observé dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Nous avons montré que l'oleuropéine, le Tyrosol et l'acide p-coumarique peuvent protéger les cellules neuronales en culture contre la toxicité induite par le H₂O₂ avec un effet synergique et à de très faibles concentrations (0.1 et 1 µM). Cette synergie induit notamment une modulation des facteurs de régulation rédox Nrf2 et NF kb. À l'heure actuelle, certains aspects de la métabolisation des polyphénols sont connus (glucuronidation, sulfatation, méthylation). Cependant, leur métabolisme oxydatif reste à étudier.

Notre hypothèse est que ces composés subissent des modifications oxydatives menant à l'apparition de métabolites pouvant jouer un rôle dans la neuroprotection observée. Notre objectif sera d'étudier les métabolites oxydés des polyphénols dans des conditions cellulaires et acellulaires.

À cette fin, nous proposons de combiner une approche physico-chimique et cellulaire pour comparer les métabolites des polyphénols en situations oxydatives. Nos résultats obtenus avec des outils ampérométriques couplés à la spectroscopie UV-Vis puis approfondie par HPLC-MS/MS, montrent que chacun des trois polyphénols génèrent de nouveaux métabolites, dont certains sont connus. Par contre, le mélange des trois polyphénols semble modifier ces nouveaux métabolites. Les métabolites issus des traitements cellulaires restent à analyser.

L'identification structurale des métabolites des polyphénols issus des processus redox et du métabolisme neuronal représente un enjeu important dans la compréhension des mécanismes d'action cellulaire des composés phénoliques.

Supports : FUAf, INAF, NSERC, ARED. CRSNG



L'importance des SNAREs dans la biogénèse de la vacuole parasitophore de *Leishmania*

Olivier Séguin¹, Albert Descoteaux¹

¹ INRS-IAF

Leishmania est le parasite responsable de la leishmaniose, une maladie tropicale négligée endémique dans près de 98 pays et qui se présente sous forme cutanée, mucocutanée et viscérale. Pour survivre à l'intérieur des macrophages de son hôte mammifère, le parasite transforme le phagosome en vacuole parasitophore (PV) qui peut être soit communale ou individuelle selon l'espèce. À ce jour, peu est connu sur la formation de ces PV et la raison derrière leurs différences. Nous proposons que les "Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptors" (SNAREs), de petites molécules dirigeant la fusion membranaire, joue un rôle central quant aux différences de formation des PV. Par microscopie confocale sur des "bone marrow macrophages" (BMM), nous avons démontré que la composition en SNAREs des PV communales et individuelles diffère énormément, les PV communales de *L. amazonensis* ayant une concentration de SNAP23 (membrane plasmique), VAMP3 (endosome de recyclage), STX18 (réticulum endoplasmique) et Vti1A (trans-golgi) tandis que seul VAMP8 (endosome tardif) se voit recruté aux PV individuelles de *L. major*. Par l'utilisation de souris VAMP8 KO et VAMP3 KO, nous avons démontré que l'absence de VAMP8 n'affecte pas la survie des différentes espèces de *Leishmania* tandis qu'en absence de VAMP3 la taille de la vacuole ainsi que la croissance de *L. amazonensis* sont augmentées et ce malgré une augmentation du recrutement de TCIRG1, une sous-unité de la pompe à proton, ce qui indique un rôle pour VAMP3 dans le contrôle de l'infection. Nous poursuivons présentement nos études des BMM VAMP3 KO sur SNAP23, un partenaire de VAMP3, ainsi que sur VAMP8 qui est apte à remplacer VAMP3 en son absence et nous intéressons également au rôle de VAMP3 dans la présentation antigénique. En conclusion, la SNARE VAMP3 joue un rôle important lors du contrôle du développement de *L. amazonensis*.



Efficacité de l'ozone gazeux pour le contrôle de virus dans l'air

Marie-Eve Dubuis^{1,2}, Nathan Dumont-Leblond^{1,2}, Camille Laliberté¹, Nathalie Turgeon², Marc Veillette², Dave Gilbert³, Caroline Duchaine^{1,2}

¹Département de Biochimie, de Microbiologie et de Bio-informatique, Université Laval, ²Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec – Université Laval (CRIUCPQ-UL), ³EMO3

Les infections virales peuvent être transmises par la voie des aérosols bien que ceci ne soit pas bien documenté pour plusieurs agents. Pour plusieurs infections (grippe, rhume et varicelle), la transmission aérienne via des bioaérosols est possible, ce qui les rend difficiles à contrôler. Il a été démontré que certains virus humains présents dans l'air, dont Norovirus, résistent aux stress de l'aérosolisation et conservent plus de 80% de leur potentiel infectieux (Bonifait et al. 2015). Dans le cas des institutions de santé, les chambres et le mobilier sont souvent désinfectés lors d'éclotions virales alors que l'air ambiant ne subit aucune procédure d'assainissement, ce qui n'empêche pas la transmission des infections. L'objectif de l'étude est de documenter l'effet de l'exposition à l'ozone gazeux et à différentes humidités relatives de quatre phages modèles de virus eucaryotes (MS2, PR772, Phi6 et PhiX174) aérosolisés en laboratoire.

Les quatre phages modèles ont été aérosolisés dans une chambre environnementale rotative et exposés à 5 ppm d'ozone et à trois humidités relatives, soit 20%, 55% et 85%. Des temps d'exposition de 0, 30 et 60 minutes ont été réalisés avant la récupération des phages. L'infectivité des phages a finalement été évaluée par culture et comparée au nombre de phages détecté en biologie moléculaire (qPCR).

Les résultats montrent une diminution variable de la viabilité et de l'infectivité entre les phages modèles en fonction de l'humidité relative à laquelle ils sont exposés. Toutefois, lorsqu'exposés à une humidité de 85%, les ratios infectieux relatifs tombent sous la limite de détection à partir de 30 minutes d'exposition. Compte tenu des résultats prometteurs obtenus, le protocole sera transposé à trois virus eucaryotes (Norovirus murin, Influenza et Rhinovirus). L'ozone pourrait représenter un traitement prometteur de l'air pour contrôler la propagation des virus en milieu habité.



Conception de ligands biaisés neuroprotecteurs dérivés du PACAP pour le traitement de la maladie de Parkinson

Mathilde Poujol de Molliens¹, Myriam Letourneau¹, Terry Hébert², Alain Fournier³, David Chatenet¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²McGill University, ³Institut national de la recherche scientifique

Le pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide (PACAP) a montré des effets neuroprotecteurs dans plusieurs modèles *in vitro* et *in vivo* de maladies neurodégénératives et ce, suite à l'activation du récepteur PAC1 (PAC1R), un récepteur couplé aux protéines G (RCPG). Ces puissants effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires en font une cible prometteuse pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques afin traiter les désordres neurologiques. À ce jour, l'un des problèmes majeurs reliés aux maladies neurodégénératives est associé avec la désensibilisation à long terme des RCPGs ciblés. Ce phénomène est généralement associé au recrutement des β -arrestines. Les RCPGs peuvent induire une multitude de signaux intracellulaires et certains ligands peuvent sélectivement activer une ou plusieurs voies de signalisation. Le PACAP existe sous deux isoformes de 27 et 38 acides aminés. Il a notamment été montré que le PACAP38 active principalement la voie de l'AMPC alors que le PACAP27 active préférentiellement la voie des IP3, suggérant une sélectivité fonctionnelle au niveau du PAC1R. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que nous pourrions mettre à profit les différences signalétiques des deux isoformes du PACAP pour développer des ligands n'activant pas les β -arrestines. Pour cela, nous avons développé une librairie d'analogues qui ont été évalués sur leur capacité à stimuler G_q , G_s et β -arrestine1/2. Les résultats obtenus montrent que les modifications apportées à la séquence du PACAP38 impactent de manière importante l'activation des voies de signalisation étudiées, comparativement aux ligands de 27 acides aminés. Aussi, certains analogues comme [Bip⁶]PACAP27/38, [Ala⁷]PACAP38, [Ala²²]PACAP38 activent fortement les β -arrestines. Ces résultats laissent suggérer l'importance du domaine 28-38 du PACAP et nous permettent d'identifier des éléments clés responsables de la neuroprotection et du recrutement des β -arrestines. À la lumière de ces résultats, l'introduction de nouvelles modifications dans la séquence du PACAP38 apparaît comme une voie prometteuse pour développer des ligands biaisés de PAC1R.



IRF-5 induit la mort cellulaire des lymphocytes T CD4 pendant une infection chronique

Aymeric Fabie¹, Xavier Dagenais-Lussier¹, Linh Mai Thuy¹, Akil Hammami¹, Akil H¹, Julien van Grevenynghe¹, Simona Stäger¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Le facteur de transcription “Interferon Regulatory Factor 5” (IRF-5) joue un rôle important dans l’immunité innée ainsi que dans l’initiation de la réponse pro-inflammatoire contre les pathogènes. IRF-5 est constitutivement exprimé dans plusieurs types cellulaires, incluant les cellules dendritiques plasmacytoïdes, les monocytes et les lymphocytes B. Nous avons précédemment démontré que IRF-5 est également exprimé dans les lymphocytes T au cours d’une infection. Cependant le rôle d’IRF-5 dans les lymphocytes T est encore inconnu à ce jour.

Nous nous proposons d’étudier le rôle d’IRF-5 dans les lymphocytes T CD4 au cours d’infections chroniques tel que lors d’une infection par *L. donovani* ou lors d’une infection par le VIH. Pour cela nous utiliserons principalement les techniques de qPCR et de cytométrie en flux, afin d’évaluer les modifications que IRF-5 peut entraîner, respectivement au niveau des ARNm et des protéines dans les lymphocytes T CD4 issus de rate de souris infectées de type sauvage ou déficientes pour IRF-5 dans les lymphocytes T, mais également de lymphocytes T CD4 périphériques issu du sang de patients sains ou infectés par le VIH.

Ces expériences nous ont permis de démontrer que l’expression d’IRF-5 est augmentée dans les lymphocytes T CD4 IFN γ ⁺ au cours de l’infection par *L. donovani*. Ce facteur de transcription est induit par le “Toll Like Receptor 7” (TLR7) ainsi que par du matériel apoptotique et promeut l’expression du récepteur de mort cellulaire “Death Receptor 5” (DR5). L’activation d’IRF-5 va sensibiliser les lymphocytes T CD4 à la mort cellulaire. Cette voie de signalisation semble également être impliquée lors d’une infection par le VIH. Du fait que la destruction tissulaire et l’inflammation chronique soient des caractéristiques communes aux infections persistantes, l’activation d’IRF-5 dans les lymphocytes T CD4 pourrait représenter une nouvelle stratégie cellulaire pour protéger les tissus en régulant la réponse pro-inflammatoires.



Le DEHP et son métabolite : Activation des récepteurs à la Progéstérone, première étape vers le cancer du sein ?

Béline Crobeddu¹, Emanuelle Ferraris¹, Elise Kolasa¹, Isabelle Plante¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les plastifiants sont des composés chimiques ajoutés aux plastiques lors de leur fabrication pour améliorer leur flexibilité. Parmi ceux-ci, le di(2éthylhexyle) phtalate (DEHP) est largement utilisé dans les produits de consommation, tels que les contenants alimentaires, les dispositifs médicaux, et certains jouets pour enfant. Comme le DEHP ne forme pas de liaison covalente avec les plastiques, il est progressivement libéré de ces produits lors de leur utilisation, entraînant une exposition chronique pour l'humain. Bien que le DEHP soit généralement considéré comme un perturbateur endocrinien, les mécanismes impliqués dans sa toxicité sont encore mal compris. L'objectif de ce projet était de déterminer l'effet d'une exposition au DEHP et d'un de ses principaux métabolites, le phtalate de monoéthylhexyle (mEHP), sur la prolifération cellulaire et les marqueurs impliqués dans la carcinogenèse. Des cellules de la lignée T-47D, des cellules épithéliales mammaires, ont été exposées à des doses environnementales et des doses aiguës de DEHP et de mEHP (0,01 à 10 000 nM) pendant 4 jours. Nos résultats ont montré qu'une exposition à 10 000 nM de DEHP et à 0,1 nM de mEHP amplifiait significativement la prolifération cellulaire. Parallèlement, une augmentation de l'expression protéique du récepteur à la progéstérone (PR) et de sa localisation nucléaire a été observée avec les deux traitements, mais de façon significative uniquement pour le DEHP à 10 000 nM. De plus, l'augmentation de prolifération cellulaire par les plastifiants a été inhibée par l'antagoniste du PR, le Mifepristone. Ces résultats suggèrent qu'une exposition au DEHP ou au mEHP accroît la prolifération cellulaire via la signalisation de PR, ce qui pourrait augmenter les risques de cancer du sein de type Luminal. Le mécanisme d'activation de cette voie par le DEHP et les conséquences à long terme de cette activation restent à élucider.



Variations évolutives des mouvements moléculaires chez les ribonucléases 3 de grands singes

David N. Bernard^{1,3}, Myriam Letourneau¹, Purva Prashant Bhojane², Marie-Christine Groleau¹, Eric Déziel¹, Elizabeth E. Howell², Nicolas Doucet^{1,3,4}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²University of Tennessee Knoxville, ³PROTEO, ⁴GRASP

Les enzymes sont convoitées par les milieux pharmaceutique et industriel comme alternatives vertes et efficaces à la chimie classique. Toutefois, l'ingénierie de réactions enzymatiques est complexe : il est difficile de prédire l'effet des modifications sur la structure, la fonction et la dynamique des protéines. Un nombre croissant d'exemples dans la littérature montre l'importance d'échanges conformationnels pour la catalyse chez de nombreux systèmes enzymatiques, mais il reste à démontrer si l'évolution conserverait la séquence et/ou la structure des protéines pour promouvoir ces échanges conformationnels s'ils sont liés à une fonction biologique. La compréhension des phénomènes desquels découlent ces échanges est donc une étape importante pour le développement de l'ingénierie des protéines. Pour répondre à ces questions, nous avons caractérisé par RMN les échanges conformationnels chez plusieurs membres de la superfamille des ribonucléases A, et nous avons porté notre attention vers de proches homologues de ribonucléases humaines. Les ribonucléases 2 et 3 se sont différenciées récemment, et sont exclusives aux grands singes. Nous avons étudié les échanges conformationnels, en absence ou en présence d'un ligand, à différentes échelles de temps, variant de celle des mouvements browniens à celle de la catalyse enzymatique, chez des RNases 3 (macaque et deux types d'orang-outan), ainsi que chez une RNase non différenciée (RNase 2 du singe hibou), et nous les avons comparées à leur homologue humain. Une conservation des échanges conformationnels a pu être observée entre les protéines les plus rapprochées, mais des différences notables ont pu être observées chez les protéines plus distantes. En outre, nous avons confirmé expérimentalement la conservation des fonctions biologiques (actions antibactérienne et cytotoxique) entre ces protéines et celles de l'humain, et nous avons caractérisé leurs paramètres de cinétique enzymatique. Des expériences supplémentaires permettront d'établir la possible interdépendance pouvant exister entre les activités de ces protéines et leur flexibilité atomique.





La Snare Sec22b régule la production d'oxide nitrique et de cytokines dans les cellules dendritiques

Renaud Dion¹, Guillermo Arango Duque¹, Albert Descoteaux¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier and Centre for Host-Parasite Interactions

Les SNAREs (soluble NSF attachment receptors) sont primordiales dans les phénomènes de fusion membranaire comme la sécrétion de cytokines et l'autophagie. Sec22b est une SNARE qui régule le transport protéique du réticulum endoplasmique (RE) au Golgi, le contrôle de la phagocytose et la présentation croisée dans les cellules du système immunitaire. L'oxide nitrique (NO) est synthétisé par iNOS, essentiel pour l'inflammation et la défense microbienne dans le système immunitaire. Son activité enzymatique est régie par sa localisation intracellulaire, en parti au Golgi. Aucune relation entre Sec22b et iNOS n'a été démontré à ce jour. Étant donné la localisation de Sec22b, on présume que cette SNARE régule l'activité ou l'expression d'iNOS.

En utilisant des inhibiteurs pharmacologiques bloquant le transport protéique, précédant une stimulation au lipopolysaccharide (LPS) sur des cellules dendritiques (BMDC), des macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMM) et sur des cellules transfectées avec un ARN interférant (shRNA) ciblant Sec22b (Sec22b-Knock Down), nous avons trouvé une grande réduction dans l'oxide nitrique sécrété. De plus, la production de TNF α et d'IL-6 sont aussi diminuées. Afin d'évaluer si l'effet sur le NO était dû à une diminution de l'activité ou de l'expression d'iNOS, nous avons testé les niveaux d'expression d'iNOS dans les cellules stimulées au LPS. Étonnamment, l'expression d'iNOS au niveau protéique et de l'ARNm est absente dans les cellules Sec22b-KD. Subséquemment, nous avons investigué si Sec22b régulait l'expression d'iNOS par la voie des protéines kinases (MAPK) phospho c-Jun N-terminal kinase (pJNK) et par l'inhibiteur de kappa B (I κ B). Par contre, l'absence de Sec22b réduit la translocation de NF κ B au noyau, observé par microscopie confocal et par imagerie cytométrie en flux. Dans le futur, des analyses d'immunoprécipitations (IP) pourront éclaircir la nature de ce phénomène.

En conclusion, nos résultats dévoilent une nouvelle fonction de sec22b dans la sécrétion des médiateurs inflammatoires.



Étude structurale d'un riboswitch S-adénosylméthionine (SAM) II chez *Burkholderia thailandensis*

Vesta Korniakova¹, Balasubramanian Sellamuthu¹, Xiaoling Yang¹, Fatma Khalfaoui¹, Mohammad Reza Naghdi et Jonathan Perrea¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les riboswitchs sont des ARN régulateurs structurés présents majoritairement dans les régions 5' non traduite d'ARNm chez les bactéries. Ces structures sont composées d'un domaine de liaison de ligand, soit l'aptamère, et d'un domaine à mécanismes-variables contrôlant l'expression d'un gène, soit la plateforme d'expression. L'aptamère d'un riboswitch adopte différentes structures en présence et en absence de son ligand spécifique. À ce jour, il n'y a qu'une structure non liée de riboswitch qui a été résolue par cristallographie, contre des dizaines de structures liées. Suite à la découverte dans notre laboratoire d'une nouvelle variante de riboswitch de type S-adénosylméthionine (SAM) II chez *B. thailandensis*, on vise à confirmer l'existence d'une des structures non-liées de l'aptamère. Basé sur la théorie que le domaine aptamère d'un riboswitch est dynamique et transitionnel dans une plage de structures intermédiaires, une série de mutants, ayant pour but d'affaiblir ou de renforcer une des structures hypothétiques non-liées, sont testés pour leur affinité avec SAM par la technique d'in-line probing. Nos résultats permettent de confirmer l'existence de certaines composantes structurales importantes de cette structure non-liée. Par contre, à notre surprise, cette structure non-liée ne compétitionne pas avec la structure liée, mais semble plutôt contribuer à la liaison de SAM. Cette caractéristique d'une structure de l'aptamère non-lié révèle des indices sur les déterminants structuraux essentiels au mécanisme d'action des riboswitchs.





Dommages collatéraux d'un fertilisant naturel : Comment l'hydrogène moléculaire brouille le bilan des gaz à effet de serre

Sarah Piché-Choquette¹, Mondher Khdhiri¹, Ingeborg Levin², Philippe Constant¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Institut für Umweltphysik

L'effet fertilisant de l'H₂ (hydrogène) issu de la fixation de l'azote dans les sols est bien connu. Cette importante source d'énergie pourrait légitimement altérer les interactions microbe-microbe et conséquemment la fonction de l'écosystème édaphique. Néanmoins, nous ignorons l'impact de ces sources diffuses d'H₂, en apparence bénéfique pour l'environnement, sur le métabolisme des GES (gaz à effet de serre). Notre hypothèse est que les communautés microbiennes du sol répondront à cette exposition d'H₂ sous forme de dose-réponse, c'est-à-dire que l'impact de ce substrat dépendra de sa dose d'exposition. Afin de répondre à cette question, nous avons d'abord utilisé un système de microcosmes à flux dynamique afin d'exposer, en continu, des sols à des concentrations d'H₂ s'échelonnant de 0.5 à 10,000 ppmv. Ce gradient est comparable à celui retrouvé dans les écosystèmes naturels. Ces incubations ont permis de déterminer les cinétiques d'oxydation de GES. Ensuite, nous avons mis au point un cadre théorique permettant de déterminer la concentration d'H₂ résiduelle à une distance donnée d'une source ponctuelle d'H₂. Finalement, nous avons relié ce cadre théorique aux cinétiques d'oxydation de GES afin de déterminer comment le métabolisme des GES varie en fonction de la distance d'une source d'H₂. Inopinément, nous avons constaté que la vitesse d'oxydation de GES diminue au fur et à mesure qu'on s'approche d'une source d'H₂ et ce, à partir de 5-10 cm de la source. Dans la réalité, un écosystème naturel comme la rhizosphère des légumineuses comporte une multitude de sources ponctuelles d'H₂ ayant moins de 5-10 cm entre elles. Cela implique que si les prédictions du modèle sont applicables *in vivo*, les sources d'H₂ environnementales interfèrent avec les microorganismes conférant au sol le rôle de puits de GES. Ces résultats mettent en lumière des considérations supplémentaires lors de l'élaboration de méthodes permettant de mitiger les émissions de GES.





Une infection virale chronique induit le dysfonctionnement à long terme des cellules souches hématopoïétiques

Edward Kwarteng¹, Karine Chartrand¹, Xavier Laulhe¹, FATEMEH KHODAYARIAN², Moutih Rafei², Alain Lamarre¹, Krista Heinonen¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Université de Montréal

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont responsables du réapprovisionnement du système sanguin. Il a été récemment montré que les infections aiguës peuvent activer les CSH afin d'accélérer la production des cellules immunitaires. Les infections chroniques virales peuvent engendrer une anémie et une cytopénie. Généralement, la cytopénie induite par les infections est associée à une mort des cellules immunitaires. Cependant, nous émettons l'hypothèse qu'un dysfonctionnement des CSH peut contribuer à ce phénotype observé lors de certaines infections. L'impact des infections virales aiguës sur les CSH est connu, mais peu de données existent concernant l'effet des infections virales persistantes sur le nombre et la fonction des CSH, ainsi que les mécanismes impliqués dans la réponse des CSH face à ces infections. Afin de répondre à ces questions, nous avons induit une infection chronique virale à des souris en leur injectant le clone 13 du virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) par injection intraveineuse. Nos résultats ont montré une activation et une mobilisation suivie d'un épuisement des CSH. De plus, les CSH provenant de souris infectées ont non seulement une perte de fonctionnement après une transplantation dans des souris irradiées, mais ne peuvent pas non plus s'engager dans une hématopoïèse extramédullaire à la suite d'une deuxième infection. Les souris *Ifnar^{-/-}* ne montrent pas de diminution dans le nombre de CSH, ce qui suggère que la déplétion des CSH est médiée par la voie de signalisation de l'interféron de type I. Du point de vue mécanisme, nous avons identifié la β -caténine, un facteur pro-prolifératif dans plusieurs types de cellules, comme étant activé dans les CSH lors d'une infection au LCMV-C13. En conclusion, les infections virales chroniques initient le dysfonctionnement des CSH à long terme qui peuvent éventuellement expliquer la cytopénie observée chez les patients avec une infection chronique virale.



***Résumés des
présentations d'affiches
Session 1***



Session d'affiches 1 – Jeudi 9 novembre

# Poster	Présentateur	Thèmes
1	Andréa Allaire	<i>Cancérologie</i>
2	Camille Martenon Brodeur	<i>Cancérologie</i>
3	Eric Vallières	<i>Épidémiologie</i>
4	Marie-Noëlle Séguin-Grignon	<i>Cancérologie</i>
5	Mouna Tlili	<i>Immunologie</i>
6	Xavier Laulhe	<i>Immunologie</i>
7	Paulin Junior Vanié	<i>Immunologie</i>
8	Tamara Vieira	<i>Immunologie</i>
9	Hai Trieu Nguyen	<i>Immunologie</i>
10	Kevin Otis	<i>Immunologie</i>
11	Thuy Linh Mai	<i>Immunologie</i>
12	Alexandra Cucaita Vasquez	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
13	Charles Morin	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
14	Sandra Ortiz Lopez	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
15	Hicham Bessaiah	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
16	Sammy Sichangi	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
17	Katia Smail	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
18	Charlotte Giard-Laliberté	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
19	Yurdusev Emre	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
20	Asma Jaba	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
21	Nejia Lassoued	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
22	Julien Saavedra-Lavoie	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
23	Marie-Aude Pinoteau	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
24	Arvin Nickzad	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
25	Germán Cayuela	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
26	Ngoc Thu Hang PHAM	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
27	Seyed Vahid Hamidi	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
28	Hajer Habouria	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
29	Sabrina Najeh	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
30	Timan Nazari	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
31	Christine Matte	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
32	Yossef López de los Santos	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
33	Andres Rueda	<i>Microbiologie et biotechnologie</i>
34	Morgane perrotte	<i>Neurosciences</i>
35	Seda Yasa	<i>Neurosciences</i>
36	Betelhem Kassa	<i>Neurosciences</i>
37	Mehdi Haghdoost	<i>Pharmacochimie</i>
38	Golara Golbaghi	<i>Pharmacochimie</i>
39	Hassan Nassour	<i>Pharmacochimie</i>
40	Laura Lee-Gosselin	<i>Pharmacochimie</i>
41	Isabelle Durocher	<i>Toxicologie</i>
42	Rachel Viau	<i>Toxicologie</i>
43	Laurie Pinel	<i>Toxicologie</i>
44	Ben Hamouda	<i>Virologie</i>
45	Mohamed Eisa	<i>Virologie</i>
46	Marwa khabir	<i>Virologie</i>
47	Slimane Dridi	<i>Virologie</i>
48	Soumia Lahmidi	<i>Virologie</i>





1 - Identification de nouvelles signatures permettant d'établir un meilleur pronostic chez les patients atteints d'un gliome IDH-wt

Andréa Allaire¹, Philippe Thibault¹, Martin Bisailon¹, Dr Maxime Richer¹

¹Université de Sherbrooke

Problématique : Le gliome infiltrant est le type de tumeur cérébrale le plus commun affectant 20,000 adultes chaque année. Ce cancer est incurable avec les traitements courants. Le séquençage à haut débit a permis d'identifier des altérations génétiques classant ces gliomes en deux sous-groupes : de haut ou de bas grade. Ces derniers possèdent généralement une mutation du gène IDH. Les gliomes IDH-wt possèdent une hétérogénéité moléculaire marquée rendant leur prise en charge complexe. Une récente étude a identifié un sous-groupe de tumeurs montrant un portrait histologique de gliomes IDH-wt qui présente une signature moléculaire similaire aux astrocytomes pilocytaires et qui possède une évolution favorable des patients. Ces patients doivent être traités par une approche thérapeutique différente pour éviter un traitement inapproprié ou un surtraitement. Il est primordial d'identifier une signature permettant de les identifier.

Hypothèse : Les gliomes IDH-wt de meilleur pronostic possèdent un profil d'expression génique, de méthylation et/ou d'épissage alternatif unique.

Méthodologie : Par analyse bioinformatique des données du The Cancer Genome Atlas (TCGA) disponibles pour les tumeurs IDH-wt, il a été possible de comparer le profil d'expression génique, de méthylation et/ou d'épissage alternatif de ceux-ci. Des heatmaps ont été générés afin de regrouper les échantillons similaires. L'analyse des données cliniques a permis d'identifier le regroupement possédant les patients de meilleur pronostic.

Résultats : Un profil d'expression génique correspond au sous-groupe de tumeurs possédant un meilleur pronostic. Les autres sous-groupes pourraient correspondre aux catégories déjà établies. L'analyse des données d'épissage alternatif et de méthylation, n'a donné aucun regroupement.

Conclusion : Avec les données du TCGA, un profil d'expression génique associé à un sous-groupe de tumeurs cérébrales de meilleur pronostic a été identifié. Ce projet de recherche mènera au développement d'essais moléculaires d'expression génique permettant une meilleure stratification du risque associé aux gliomes IDH-wt et à une meilleure prise en charge des patients.



2- Étude du profil d'expression des cytochromes P450 dans le carcinome hépatocellulaire

Camille Martenon Brodeur¹, Martin Bisailon¹

¹Université de Sherbrooke, ²Université de Sherbrooke

Problématique : L'hépatocarcinome (HCC) est le 6e cancer le plus répandu et la 2e cause de décès par cancer au monde. L'absence de biomarqueur efficace pour le dépistage du HCC entraîne un diagnostic tardif de la maladie et un traitement généralement peu efficace. Le taux de survie des patients est donc faible, soit 44% et 17% 1 an et 5 ans post-diagnostic.

Hypothèse : L'étude des changements d'expression des gènes dans le carcinome hépatocellulaire permettrait donc l'identification de potentiels biomarqueurs et/ou cibles thérapeutiques pour ce cancer.

Méthodologie : Les données de RNA-seq de tissus cancéreux et de tissus de la marge saine, générées par The Cancer Genome Atlas, ont été analysées afin d'identifier des gènes candidats dont l'expression, en ARNm, est significativement dérégulée dans ce cancer.

Résultats : Plus de 4000 gènes ont été identifiés comme étant différentiellement exprimés, soit 4130 gènes surexprimés et 75 gènes réprimés, dans le HCC. Quelques-uns d'entre eux appartiennent à la famille des cytochromes P450 et une analyse de leur profil d'expression a permis d'observer que CYP1B1, CYP7A1, CYP17A1 et CYP19A1 sont surexprimés alors que CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 et CYP26A1 sont réprimés dans les échantillons de tissus cancéreux. Ces résultats ont été confirmés par qPCR sur des échantillons d'ADN complémentaire de tissus cancéreux et sains.

Conclusion : En résumé, parmi les nombreux gènes étant significativement dérégulés dans le carcinome hépatocellulaire, 8 cytochromes P450 ont été identifiés comme étant des biomarqueurs potentiels. De plus, étant donné leur implication dans le métabolisme des xénobiotiques et la synthèse des hormones stéroïdiennes, leur implication dans la carcinogenèse sera investiguée.

3 - Indicateurs d'obésité et risque de développer un cancer de la prostate

Eric Vallières^{1,2}, Marie-Élise Parent^{1,2,3}

¹INRS – Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, QC, ²ESPUM – École de Santé Publique, Université de Montréal, Montréal, QC, ³CRCHUM – Centre de Recherche du CHUM, Université de Montréal, Montréal, QC

Problématique : Seuls trois facteurs de risque du cancer de la prostate (CaP) ont été confirmés, i.e., l'âge, l'origine ethnique et l'histoire familiale de CaP. L'obésité est un facteur de risque soupçonné mais les résultats varient selon la définition de l'obésité et l'agressivité du CaP.

Hypothèse : Le World Cancer Research Funds statuait en 2014 que l'obésité générale et centralisée à l'abdomen sont des facteurs de risque probables du CaP agressif, mais ne pouvait se prononcer sur les CaP non agressifs. Le dépistage du CaP pourrait expliquer certains résultats divergents. L'objectif sera d'évaluer le rôle de l'obésité, en utilisant différentes définitions, et le risque de CaP selon son degré d'agressivité.

Méthodologie : Une étude cas-témoins fut menée à Montréal. 1931 cas de CaP âgés de ≤ 75 ans, diagnostiqués dans les hôpitaux français en 2005-2009 ont été inclus et associés par âge (± 5 ans) à 1994 témoins sélectionnés des listes électorales francophones. Des entrevues avec les sujets ont permis d'obtenir différentes données anthropométriques lors de l'entrevue ou 2 ans auparavant (poids, grandeur, circonférences de la taille et des hanches, etc). Une échelle de silhouettes, permettant l'identification visuelle de la corpulence, a aussi été utilisée. Différents indicateurs d'obésité tels que l'indice de masse corporelle (IMC), le ratio taille-hanches, le body shape index (ABSI), ont été mis en lien avec le risque de développer un CaP.

Résultats et conclusion: L'obésité, lorsque définie par certains indicateurs tenant compte de la circonférence de la taille, était associée positivement avec le CaP [4^e quartile ABSI : odds ratio (OR)=1.26, intervalle de confiance (IC) à 95%=1.08-1.47]. Par contre, un IMC >30 kg/m² était associé à un risque réduit (OR=0.75, IC95%=0.62-0.89). Certaines associations étaient plus prononcées en restreignant les analyses aux CaP agressifs. Ces résultats confirment un rôle de l'obésité abdominale récente dans le CaP, particulièrement le CaP agressif.



4- Rôle décisionnel du « DNA Fragmentation Factor » avant l'apoptose nucléaire.

Marie-Noëlle Séguin-Grignon¹, Merve Kulbay¹, Jacques Bernier¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²INRS-Institut Armand-Frappier, ³INRS

Le « DNA Fragmentation Factor » DFF composé de l'endonucléase DFF40 (CAD/DFFB) et de sa chaperonne DFF45 (ICAD/DFFA) est corrélé tant au niveau génétique que protéique à l'agressivité de plusieurs cancers. Récemment, ces protéines ont été également associées à un contrôle de la stabilité chromosomique. Il a été montré par « knock-out » (KO) dans des modèles de souris ou de manière indirecte dans des modèles de cellules humaines qu'en l'absence de l'activation de DFF40 lors de l'apoptose, l'instabilité chromosomique est favorisée. Cela se traduit par l'augmentation de mutations spontanées, de l'amplification génique et même de l'aneuploïdie. Dans notre laboratoire, nous sommes, à notre connaissance, les seuls à avoir obtenu un clone de cellules humaines KO pour le gène de DFF40 à l'aide de la technologie CRISPR. Nous utilisons donc ce nouveau modèle de cellule Jurkat wild-type (WT) et KO afin d'analyser la stabilité génomique. Suite à la réponse à différents stimuli apoptotiques dont le délai mitotique prolongé suite à un traitement nuisant aux réseaux de microtubules. Pour le moment, nous avons observé un retard de l'apoptose induite par la cycloheximide, un inhibiteur de la synthèse protéique causant aussi des dommages à l'ADN. À un moment précédent cet apoptose, les cellules Jurkat KO présentent significativement moins de dommages double-brins et simples brins de l'ADN, selon une analyse de comètes et une analyse quantifiant les simples brins d'ADN (anticorps F7-26). L'analyse de l'induction de l'apoptose lors d'un délais mitotique prolongé est en cours. Ces résultats renforcent l'idée que le DFF40 est important tout au long du processus de l'apoptose et l'est potentiellement dans la prise de décision de mort. Ces données récentes changent donc la perception selon laquelle le DFF0 est impliqué seulement dans l'apoptose terminale, lors de la fragmentation de l'ADN.

5 - Effet de Wnt4 sur la prolifération des cellules souches hématopoïétiques chez des souris jeunes et adultes

Mouna Tlili¹, Krista Heinonen²

¹INRS-ARMAND FRAPPIER, ²INRS-IAF

Les Wnts sont des glycoprotéines activées dans le réticulum endoplasmique avant leur sécrétion. La voie de signalisation des Wnts a été divisée en deux groupes majeurs, la voie canonique et la voie non-canonique, qui jouent un rôle crucial dans divers processus biologiques, dont la survie cellulaire, la prolifération, la migration et la polarité, le développement du cytosquelette et le maintien de l'homéostasie intracellulaire calcique. Tous ces processus peuvent influencer le renouvellement des cellules souches hématopoïétiques (CSHs). Nos précédents résultats ont montré, que le ligand Wnt4 promeut la récupération des cellules souches progénitrices dans la moelle osseuse (MO) ainsi que des cellules thymiques suite à une transplantation de foie fœtale. Pour mieux cerner son rôle dans la MO chez l'adulte, nous avons généré des souris déficientes en la protéine Wnt4 (KO) dans les CSHs et les autres cellules sanguines. Contrairement à ce que nous avons observé lors d'une surexpression de Wnt4, les souris KO ont montrés une prolifération spontanée des CSHs à 4 mois suivie d'un plateau jusqu'à l'âge de 12 mois. Dans un premier temps, nous avons tenté d'expliquer le mécanisme menant à la prolifération des CSHs en investiguant la voie de signalisation mTORC dans les mêmes conditions. Pour ceci, nous avons évalué les protéines impliquées dans la voie de mTORC (p-AKT, p-S6, p-4EBP1) par cytométrie en flux. Dans, un deuxième temps, nous avons examiné l'effet de l'âge sur les souris KO pour expliquer l'épuisement de ces cellules entre 8 mois et 12 mois en évaluant l'autophagie (par le marqueur LC3II) et la sénescence (activité de la β -galactosidase lysosomale) par cytométrie en flux. Les résultats préliminaires suggèrent qu'en absence de Wnt4 la voie mTORC est activée chez les souris âgées de 4 mois et que la sénescence des CSHs avec l'âge n'est pas induite par l'autophagie mais éventuellement par l'apoptose.

6 - Le rôle de l'interféron de type 1 sur le retard de la production d'anticorps neutralisant durant une infection chronique au LCMV

Xavier Laulhe¹, Alain Lamarre²

¹INRS Armand Frappier, ²INRS-IAF

La réponse humorale est liée à la production d'anticorps par les lymphocytes B. Celle-ci joue un rôle central dans le contrôle d'infections virales. Cependant, la majorité des infections virales persistantes, comme celles causées par le virus de l'hépatite C (HCV), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de la chorioméningite lymphocytaire chez la souris, induisent une production plus tardive d'anticorps neutralisants. Il a été démontré dans une étude récente du laboratoire du docteur Lamarre, que ce retard dans la production d'anticorps neutralisant serait favorisé par une production soutenue de l'interféron de type 1. Ces cytokines représentent une des premières lignes de défense contre l'invasion, la réplication et la dissémination des virus. Cependant, une production continue de l'interféron peut provoquer des maladies auto-immunes, favoriserait une inflammation chronique et est à l'origine du dysfonctionnement cellulaire et tissulaire. En revanche, le blocage l'interféron favorise le contrôle de la persistance virale.

Cette production continue de l'interféron durant une infection chronique entrainerait un changement dans l'architecture de la rate, une reprogrammation métabolique et un dysfonctionnement des cellules B, le tout provoquant un retard dans la production d'anticorps neutralisant. De ce fait, pour comprendre ces différences, ce projet sera divisé en trois parties : en premier lieu nous effectuerons une étude transcriptomique pour étudier la signature de l'interféron dans les lymphocytes B, en second lieu nous étudierons la reprogrammation métabolique et nous terminerons par l'étude de l'architecture de la rate.

Ce projet nous permettra de mieux comprendre le comportement des cellules B lors d'une exposition à l'interféron, le métabolisme, le phénotype, mais aussi l'aspect fonctionnel des cellules B durant une infection chronique avec le modèle murin LCMVCl13. Cette approche nous permettra de comprendre le retard de la production d'anticorps neutralisant ainsi que l'effet de l'interférons sur la réponse humorale durant une infection chronique.

7 - Caractérisation du mécanisme d'action de la mitoprotéase HTRA2 sur l'inhibition de la mort cellulaire programmée par les caspases inflammatoires suite à une infection virale

Paulin Junior Vanié¹, Ian Gaël Rodrigue-Gervais¹

¹Centre INRS–Institut Armand-Frappier, ²Centre INRS–Institut Armand-Frappier

La mort cellulaire est un mécanisme de défense efficace contre les virus, ceux-ci étant des parasites intracellulaires obligatoires. À cet égard, l'inflammasome est une machine de défense de l'hôte multi-protéique qui tue les cellules infectées par une voie de mort inflammatoire enclenchée par la caspase-1. Cette mort lytique caspase-1-dépendante permet la réparation des tissus endommagés par une infection virale, mais peut également provoquer des troubles auto-inflammatoires si elle se perpétue, faute de contrôle adéquat. Lors de l'étude de la régulation de la mort programmée par la caspase-1 en réponse à une infection virale, nous avons découvert que la sérine protéase mitochondriale HTRA2 agissait comme un inhibiteur de la mort cellulaire induite par la caspase-1. Nous avons aussi démontré l'importance du domaine protéase de HTRA2 dans ce processus dont nous ne connaissons cependant pas les substrats. L'objectif de cette étude est donc de comprendre le mode d'action protéolytique de HTRA2 sur l'activité de la caspase-1. Pour ce faire, nous allons recourir à une approche protéomique qui permet de définir les nouveaux N-terminaux générés à la suite du clivage d'un peptide par une protéase pour identifier, par spectrométrie de masse, les substrats de HTRA2 impliqués dans la régulation de l'inflammasome. Enfin, nous confirmerons par mutagenèse dirigée le rôle physiologique de ces substrats sur l'activité de la caspase-1 dans divers modèles d'infection virale. Ces travaux vont permettre de raffiner notre compréhension de la régulation de l'activité de la caspase-1 et de processus essentiels à l'homéostasie cellulaire lors d'une infection virale.

8- Polymorphismes intra-spécifiques dans les lipophosphoglycanes (LPG) de *Leishmania braziliensis* et son rôle dans l'interaction avec les macrophages murins

Vieira TS^{1,2}, Rugani JN¹, Nogueira PM¹, Gontijo CM¹, Arango Duque G², Descoteaux A.², Soares RP¹

¹Fundação Oswaldo Cruz-Instituto René Rachou, ²INRS-Institut Armand-Frappier

La leishmaniose est une maladie infectieuse parasitaire causée par le parasite du genre *Leishmania*. Environ 1,3 million de nouveaux cas se produisent chaque année avec une mortalité estimée entre 20 000 et 30 000 patients. Dans les Amériques, *L. braziliensis* est responsable de la forme cutanée et muco-cutanée de la maladie. Le glycoconjugué étudié le plus en détail dans *Leishmania* est le LPG qui est trouvé dans les formes promastigotes. Par conséquent, ce projet vise à décrire la structure des unités répétitives des LPGs des formes procycliques des souches de *L. braziliensis*, pour ainsi caractériser la structure des glycoconjugués des espèces du Nouveau Monde et leur importance lors du processus d'interaction. Les LPGs ont été extraits et purifiés à partir de 6 souches, 1 isolée de lésion typique (RR051), 2 de lésion atypique (RR418 et RR410), 1 de lésion muco-cutanée (M15991), 1 isolé de vecteur phlébotomine (M8401) et une souche de référence (M2903). Les résultats des tests de macrophages ont montré qu'il y avait une production plus élevée de NO, IL-12, IL-6 et de TNF dans la plupart des souches, ainsi que celles isolées du vecteur et des souches atypiques. Cette production se produit préférentiellement via TLR4 car son retrait supprime complètement une activité dans certains groupes. Cela diffère de la souche isolée de la lésion muco-cutanée qui présente une faible activation de TLR dans tous les groupes testés. Ceci est similaire aux souches typiques et atypiques et M8401 semble être bien pro-inflammatoire, ainsi que la souche isolée d'une lésion muco-cutanée moins pro-inflammatoire. Cela nous amène à la conclusion que les LPGs de différentes formes cliniques et vectorielles identifient des macrophages murins activés de façon différentielle. Cependant, pour mieux éclaircir ces différentes réponses, Nous prévoyons d'évaluer les LPGs de différentes manières cliniques dans la modulation des phagosomes de ces macrophages.

9 - Les mécanismes moléculaires de l'activité de Frizzled-6 dans les cellules souches hématopoïétiques

Hai Trieu Nguyen¹, Belma M. Abidin¹, Krista M Heinonen¹

¹Iaf- INRS

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont définies par leur capacité de s'auto-renouveler et de produire tous les types de cellules que l'on retrouve dans le sang. Les CSH sont maintenues à un état d'équilibre dans le microenvironnement de la moelle osseuse nommé niche. Elles interagissent avec la niche en réponse à un stress comme le lipopolysaccharide (LPS). Frizzled-6 (Fzd6) est une protéine transmembranaire qui initie un signal suite à sa liaison avec des protéines Wnt. Dans une étude précédente, nous avons démontré que Fzd6 joue un rôle important dans le maintien des cellules à long terme après une greffe. Nous cherchons à comprendre le mécanisme moléculaire dans lequel Fzd6 régule l'expansion et la survie des CSH. En utilisant le LPS comme modèle pour activer les cellules souches hématopoïétiques, nous avons injecté le LPS à 1mg/kg à deux reprises dans les souris WT ou Fzd6 KO et analysé la rate et la moelle osseuse dans les trois jours qui suivent l'injection. Nous avons observé une augmentation significative de la fréquence de cellules progénitrices LSK (Lin- Sca1+cKit+) et CSH (LSK CD150+) chez les souris WT comparativement aux souris Fzd6 KO. À 48 et 72 heures post-injection, les souris déficientes en Fzd6 montrent moins de cellules souches à long terme (CSH CD48-) que les souris WT, mais significativement plus de cellules en phase G1 du cycle cellulaire. De plus, lorsque les cellules WT sont greffées dans un environnement déficient en Fzd6, elles répondent au LPS de manière équivalente ou plus fortement que les mêmes cellules greffées dans un environnement normal. Ces résultats montrent que le défaut dans l'expansion des CSH que nous observons chez les souris Fzd6 KO est intrinsèque aux CSH et n'est pas causé par une réponse inflammatoire inefficace au LPS.

10 - Impact de l'infection par *Leishmania mexicana* sur l'intégrité de l'appareil de Golgi du macrophage

Kevin Otis¹, Albert Descoteaux¹

¹INRS Institut Armand-Frappier

Lors d'une infection des macrophages par le parasite intracellulaire *Leishmania mexicana*, celui-ci modifie le phagosome lui permettant de survivre et se multiplier. Au cours de l'infection, ces phagosomes se développent, devenant des vacuoles communes, en recrutant des membranes de différentes organelles. Étant donné que l'appareil de Golgi est le centre de distribution des protéines, nous pensons qu'il pourrait être impliqué dans la formation de la vacuole et être modifié par l'infection, soit dans son intégrité ou dans le niveau d'expression de ses protéines. Afin de tester notre hypothèse, nous avons infecté des macrophages dérivés de moelle osseuse avec des promastigotes de *L. mexicana* sur une période de 72h. Nous avons ensuite observé les effets sur trois protéines du Golgi : p115, gm130 et golga5 par microscopie confocale et par western blot. Afin de vérifier si les effets sont induits de façon spécifique par la souche utilisée, le parasite ou bien une phagocytose régulière et si la métalloprotéase GP63 est nécessaire à ces effets nous avons effectué les infections avec notre souche sauvage (WT) *L. mexicana*, une souche mutante pour CPB (GP63-Knock-Out), une autre ne formant pas de vacuoles communes, *Leishmania major*, ainsi qu'avec des particules de zymosan.

Aucune relocalisation des trois protéines n'a été observée par microscopie confocale, et ce peu importe la souche utilisée. Dans le cas de gm130 et de p115, il ne semble pas y avoir d'effet au niveau de leur expression par western blot avec les différentes souches. En revanche, nous avons observé l'apparition graduelle d'une 2^e bande plus petite pour la protéine golga5 au cours de l'infection, mais seulement pour la souche *L. mexicana* et ce, indépendamment de GP63.

En conclusion, certaines protéines du Golgi semblent être affectées par la formation des vacuoles par *L. mexicana*, il pourrait donc être impliqué dans leur développement.

11 - Le rôle d'IRF-5 dans les cellules myéloïdes pendant une infection par *L. donovani*

Thuy Linh Mai¹, Aymeric Fabie¹, Simona Stager¹

¹Institut Armand-Frappier- INRS

“Interferon Regulatory Factor 5” (IRF-5) est un facteur de transcription qui est connu pour être un important régulateur de l'activation des gènes de l'interféron de type I et des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires. Dans des études précédentes nous avons montré qu'en absence d'IRF-5, les souris ont un défaut dans le développement de la réponse Th1 contre *L. donovani* mais montrent également un sévère défaut dans l'infiltration de cellules inflammatoires dans la rate et le foie. Dans cette étude, nous avons générés des souris *Irf5*^{-/-} déficientes spécifiquement dans les cellules myéloïdes en utilisant la technique Cre-lox (souris IRF-5 *LysM*) pour étudier le rôle d'IRF-5 dans les cellules myéloïdes pendant une infection avec *L. donovani*. Les résultats montrent que les souris IRF-5 *LysM* ont un pourcentage de lymphocytes T CD4⁺ produisant de l'IFN γ et une charge parasitaire identique à des souris de type sauvage en tout temps après une infection avec *L. donovani*. Les cellules myéloïdes des souris IRF-5 *LysM* expriment significativement plus d'ARNm pour IL-10 mais moins pour IL-12 après 14 et 21 jours d'infection par rapport aux souris WT. Cependant, les résultats de qPCR révèlent également que *LysM*-Cre induit une délétion significative d'IRF-5 dans les cellules myéloïdes après 14 jours d'infection, après quoi le niveau d'expression revient au même niveau que celui des cellules myéloïdes de souris WT. Nous avons donc généré une autre souche de souris en utilisant le système CD11c-Cre. Nos résultats préliminaires montrent que l'efficacité de la délétion est plus élevée. Nous sommes actuellement entrain de nouvelles expériences avec cette délétion conditionnelle.



12 - Dynamique de la dénitrification en milieux salins des espèces *methylophaga nitratireducenticrescens* et *hyphomicrobium nitrativorans* en co-cultures

Alexandra Cucaita Vasquez¹

¹Université INRS-Institut Armand-Frappier

Le nitrate est un problème sérieux dans les systèmes aquatiques en circuit fermé comme les aquariums, car il s'accumule rapidement en devenant toxique pour certains organismes. Le Biodôme a installé un réacteur de dénitrification à lit fluidisé alimenté au méthanol pour contrôler la concentration de nitrate dans son bassin d'eau de mer. Les supports fluidisés dans le réacteur de dénitrification ont été colonisés par une communauté microbienne composée d'environ 15 espèces bactériennes. Des analyses sur le biofilm ont montré que les genres bactériens associés aux *Methylophaga* et *Hyphomicrobium* pouvaient représenter 60 à 80 % de la population. Deux souches représentant ces deux genres ont été isolées. La première, *Methylophaga nitratireducenticrescens* JAM1, est capable de croître dans des conditions anaérobies, en réduisant le nitrate en nitrite. Elle peut également réduire le NO, et le N₂O en N₂. La deuxième souche, *Hyphomicrobium nitrativorans* NL23, est capable de dénitrification complète, à partir du nitrate en N₂.

Nous avons émis l'hypothèse qu'une collaboration entre les deux espèces doit exister dans le biofilm pour établir une bonne activité dénitrifiante. L'objectif général est d'étudier l'influence de la souche *Methylophaga nitratireducenticrescens* JAM1 avec la souche *Hyphomicrobium nitrativorans* NL23 sur l'activité dénitrifiante dans des co-cultures. Les objectifs spécifiques sont:

1. Déterminer l'impact des co-cultures des souches JAM1/NL23 sur la croissance respective des souches et le taux de dénitrification.
2. Mesurer le changement du niveau d'expression des gènes de dénitrification dans les co-cultures.
3. Établir un biofilm dénitrifiant en co-cultures avec les souches JAM1 et NL23 et mesurer l'influence de ces biofilms sur l'activité dénitrifiante.

En optimisant les conditions des co-cultures avec les souches NL23 et JAM1, nous permettrons d'améliorer l'efficacité du processus de dénitrification et leur soutenabilité lorsqu'ils seront appliqués à plus grande échelle, ce qui pourra nous amener au développement d'un bioprocédé de dénitrification en milieu marin plus efficace.



13 - Approfondir les mécanismes de régulation génique du système Gac/Rsm chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Charles Morin¹, Éric Déziel¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène opportuniste capable d'adopter deux modes de vie distincts: un mode de vie invasif et motile, ou un mode de vie persistant qui passe par la formation de biofilms. Cette capacité à alterner de mode de vie est gouvernée, entre autres, par la régulation de plusieurs systèmes à deux composants (S2C). Le système Gac/Rsm est le principal responsable de l'alternance entre la motilité et la formation de biofilm. Celui-ci inclut le S2C GacS/GacA, l'activation de la transcription des ARN non-codants (ARNnc) RsmY et RsmZ par GacA et le contrôle exercé par ces ARNnc sur le régulateur post-transcriptionnel RsmA. De récents résultats obtenus dans le laboratoire Déziel démontrent qu'il existerait une autre voie de régulation agissant de façon surface-dépendante sur l'expression de RsmZ. L'objectif principal de ce projet consiste à identifier ces éléments de régulation inconnus. Un criblage a été effectué pour cibler les gènes responsables de la surexpression de RsmZ lors de la croissance de *P. aeruginosa* sur une surface. Le transposon Tn5(Km) a été inséré dans le génome de *P. aeruginosa* PA14 Δ hptB Δ gacA. Grâce au rapporteur transcriptionnel P_{rsmZ}-lacZ, les clones sous-exprimant RsmZ ont été isolés. Le site d'insertion des transposons a été amplifié par PCR niché puis séquencé. Jusqu'à présent, des gènes impliqués dans la modification des flagelles et des lipopolysaccharides ont été identifiés, suggérant un rôle important de l'interaction entre la surface de la bactérie et son environnement au niveau de l'expression de RsmZ. Près de 40 000 clones ont été testés et les expérimentations seront poursuivies pour connaître tous les acteurs liés à la surexpression de RsmZ. Les résultats présents et futurs obtenus dans le cadre de ce projet permettront de révéler des éléments de régulation uniques, importants lors de la croissance de ce pathogène sur une surface.



14 - Application des programmes Caprib et Mycohit pour déterminer les changements d'acides aminés dans les protéines conservées lors de l'évolution de *Helicobacter pylori*.

Sandra Ortiz Lopez¹, Juan Guerra¹, Frederic veyrier²

¹INRS-IAF, ²INRS-Institut Armand-Frappier

Notre laboratoire étudie l'adaptation des symbiotes bactériens aux différents microbiomes humains. L'un des projets que nous développons est de comprendre l'évolution des agents pathogènes tels que l'*Helicobacter pylori*. Nous espérons comprendre comment cette bactérie a réussi à s'adapter à un environnement hostile comme celui de l'estomac. Pour cela, nous disposons des outils de bioinformatique tels que les programmes Mycohit et Caprib qui, accompagnés d'une stratégie évolutive, nous permettront d'avoir un point de départ dans notre recherche. Mycohit peut nous aider dans la détection de délétions ou insertions des gènes durant l'évolution et Caprib permet de rechercher des protéines dans lesquelles des changements évolutifs d'acides aminés auraient pu causer une adaptation de la fonction de protéines. Notre laboratoire a préalablement observé que durant l'évolution de *H. pylori*, l'homéostasie des métaux a été modifiée pour se spécialiser dans l'utilisation du Nickel. L'objectif principal de cette étude est donc de déterminer s'il existe des changements dans les protéines impliquées dans le transport du nickel ou dans les autres métalloprotéines qui auraient permis cette adaptation.



15 - Régulation des fimbriae de type 1 chez les *Escherichia coli* uropathogènes

Hicham Bessaiah¹, Sébastien Houle¹, Charles M Dozois¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Escherichia coli est une bactérie commensale qui réside dans le tractus gastro-intestinal des mammifères. Cependant, plusieurs souches peuvent causer des maladies infectieuses chez différents hôtes. Les *E. coli* uropathogènes (UPEC) sont la principale étiologie des infections du tractus urinaire (ITU). Ces infections constituent une des formes d'infection bactérienne les plus fréquentes chez l'homme et affectent annuellement des millions de personnes. Les fimbriae de type 1 sont hautement conservés et extrêmement fréquents chez les isolats d'UPEC et commensaux et sont l'un des facteurs de virulence les plus importants impliqués dans la mise en place d'une ITU. Plusieurs études ont impliqué les fimbriae de type 1 comme un facteur de virulence faisant partie intégrante de la pathogenèse des *E. coli* dans les voies urinaires. Le groupe de gènes *pst* code pour le système de transport spécifique au phosphate (Pst). L'inactivation du système Pst active de manière constitutive le système de régulation à deux composants PhoBR et atténue la virulence des bactéries pathogènes. Chez la souche UPEC CFT073, l'atténuation par inactivation de *pst* est principalement due à la diminution de l'expression des fimbriae de type 1. Cependant, les mécanismes moléculaires reliant le système Pst et les fimbriae de type 1 sont inconnus. Dans ce projet de recherche, nous nous intéressons à comprendre davantage la régulation des fimbriae de type 1 chez la souche UPEC CFT073. Plus précisément, nous voulions déterminer de nouveaux régulateurs qui pourraient être impliqués dans la régulation de ces fimbriae dans une souche sauvage ou dans la souche Δ *pst*. Ainsi, nous essayerons de comprendre les mécanismes moléculaires qui régulent l'expression de ce fimbriae et la virulence. Ce projet nous permettra d'approfondir les connaissances par rapport à la régulation des fimbriae de type 1 et peut être la découverte des régulateurs négatifs du fimbriae qui auront pour effet l'atténuation de l'infection.



16 - Transitions de formes cellulaires chez *Simonsiella muelleri* par l'insertion et la délétion de gènes

Sammy Sichangi^{1,2}, Juan Guerra ², Frederic veyrier²

¹INRS, ²INRS-Institut Armand-Frappier

La forme des bactéries est une caractéristique très bien conservée mais aussi très variable, étant donné que les cellules sont en mesure de changer leur morphologie pour s'adapter à différentes contraintes environnementales. La transition entre les différentes conformations peut se produire durant un cycle cellulaire ou cela peut devenir permanent au cours de l'évolution de la bactérie. En utilisant une approche basée sur l'évolution, notre laboratoire a décrit dans le passé les événements qui ont menés à la transition de la forme cellulaire bacilli à coccus chez l'espèce Neisseriaceae afin de coloniser le nasopharynx humain. Cette transition s'est produite à la suite de la délétion du gène *yacF* qui est impliqué dans la division cellulaire. Le Neisseriaceae *Simonsiella muelleri* isolé de la cavité orale chez l'humain a une morphologie multicellulaire unique qui est caractérisée par une division cellulaire partielle et la présence de structures adhésives polaires. Nous avons de nouveau utilisé une approche basée sur l'évolution pour étudier le changement de la forme cellulaire de bacilli à une morphologie multicellulaire. Des analyses préliminaires en bio-informatique ont démontrés que certains facteurs importants dans le cycle cellulaire de la bactérie ont été modifiés dans cet organisme, comme par exemple la délétion des gènes *RapZ*, *MtgA* et *MraZ*. Afin de déterminer la fonction de ces gènes dans la synthèse de la paroi cellulaire, notre approche expérimentale consiste à supprimer les gènes correspondant de *Neisseria elongata*, une espèce étroitement liée qui arbore toujours la forme cellulaire bacilli ancestrale. Un profil de l'expression génétique ainsi qu'une analyse des peptidoglycanes des souches mutantes et sauvages démontrent que ces gènes ont un rôle important dans la régulation des peptidoglycanes, soit un facteur déterminant pour la forme de la bactérie.



17- Découverte et étude d'ARN noncodants régulant des méthylases

Katia Smail¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les ARN noncodants (ARNnc) sont des molécules d'ARN non traduites en protéines qui jouent un rôle dans la régulation des gènes. Ils sont cruciaux chez les bactéries car ils leur permettent d'ajuster leur physiologie en réponse à différentes conditions. Les régions UTR (untranslated region) sont localisées en 5' ou 3' d'une région codante dans un ARN messenger. On y retrouve la majorité des riboswitchs connus (« récepteurs » d'ARN qui lient un métabolite pour contrôler l'expression du gène en aval). Ces régions peuvent aussi jouer différents rôles dans des processus d'autorégulation. Notre hypothèse stipule que certains gènes codant des enzymes qui modifient l'ARN s'autoréguleraient à travers leur UTR. On s'intéresse particulièrement à la méthylation des ARN car de potentiels exemples d'un tel mécanisme ont été rapportés dans la littérature. L'objectif du projet consiste à trouver de bons candidats en utilisant des outils bio-informatiques et de confirmer ensuite leur rôle et mécanismes d'action expérimentalement. Ceci sera réalisé de deux façons : in vivo avec des gènes rapporteurs et in vitro par des essais de méthylation. Ainsi, en utilisant la base de donnée Ribogap, qui permet un accès simplifié aux UTR chez les procaryotes, et le pipeline GraphClust, qui permet de trouver des regroupements conservés, nous avons sélectionné trois motifs à tester au laboratoire : les motifs 28, 9 et 13. Nous avons entrepris de confirmer la structure des motifs via des expériences « in-line probing ». Le motif-28 retrouvé en avant de la méthyltransférase mnmC a été testé in vivo dans la souche sauvage pour le gène mnmC et une souche mutée pour ce même gène. Les résultats préliminaires démontrent une différence d'expression du rapporteur dans la souche sauvage versus la mutée. Des mutants du motif sont envisagés pour tester l'implication du motif-28 dans l'apparition de cette différence.



18- Le recrutement de microbes ou d'ADN chez la plante modèle *Triticum Aestivum* comme moyen potentiel pour résister à la sécheresse

Charlotte Giard-Laliberté¹

¹INRS-IAF

Le secteur agricole contemporain fait face à plusieurs défis, l'un d'eux étant l'augmentation de la fréquence et de l'intensité des épisodes de sécheresse. Une approche innovante ayant le potentiel d'améliorer la résistance d'une espèce végétale à un stress est l'ingénierie du microbiote. Le terme microbiote rassemble toutes les communautés microbiennes vivant en association avec la plante hôte. L'ingénierie du microbiote implique de modifier par différents moyens la composition taxonomique et/ou fonctionnelle de ce dernier.

Ici nous testons la possibilité qu'en condition de stress hydrique, le microbiote d'un cultivar de blé normalement susceptible à la sécheresse puisse recruter de nouveaux microbes ou de nouveaux gènes menant à l'amélioration de la résistance du plant à la sécheresse.

La première expérience compare l'effet d'inoculer la rhizosphère d'un plant de blé sous stress hydrique avec la communauté microbienne extraite d'un sol 1) avec un historique de sécheresse 2) sans historique de sécheresse. La deuxième expérience compare l'impact d'inoculer la rhizosphère des plants avec de l'ADN extrait des sols 1) et 2). Pour les deux expériences, la conductance stomatale, l'activité d'enzymes anti-oxydantes, la biomasse sèche et plus seront mesurées afin d'évaluer la résistance à la sécheresse de la plante. Le sol de la rhizosphère sera aussi échantillonné afin d'en extraire l'ADN et de procéder au séquençage de la région 16S et ITS (expérience 1) ou du métagénome (expérience 2). Les résultats obtenus dans l'expérience 1 nous informeront sur la possibilité d'atténuer les effets d'un stress hydrique et de modifier durablement le microbiote rhizosphérique d'un plant par l'inoculation d'un consortium microbien complexe. L'expérience 2 nous permettra d'évaluer s'il est possible de transformer le génome des microbes présents dans la rhizosphère de la plante en inoculant de l'ADN et si cet inoculant a eut pour effet d'améliorer la résistance de la plante à la sécheresse.



19 - Développement de nouvelles technologies de bio-détection de virus et microorganismes par l'utilisation d'oligonucléotides et d'aptamères

Yurdusev Emre¹, Fatma khalfoui¹, Renaud Pavic¹, Jonathan Perreault¹

¹INRS Armand Frappier

Dans nombreux domaines, de l'industrie alimentaire aux services de santé, le suivi des contaminants pathogéniques ou chimiques constitue une préoccupation majeure. La nature du moyen utilisé influe fortement, en plus de la fiabilité (spécificité/sensitivité) de la détection, d'autre aspect important comme la fréquence et la régularité des suivis et la représentativité en temps réel des résultats. L'utilisabilité sur le terrain, la rapidité, la nécessité de personnel qualifié, et le coût de la méthode employée sont des facteurs qui ont des impacts direct sur les qualités précédemment cités de la surveillance.

Avec nos collaborateurs, nous travaillons sur des plateformes de fibres optiques sur lesquelles sont immobilisés des oligonucléotides simples brins. Nous étudions la capacité de ces plateformes à détecter les interactions d'hybridation de ces oligonucléotides avec les séquences auxquelles elles sont complémentaires. Un système d'interaction en 'sandwich' est actuellement étudié, où la séquence cible est hybridée d'un côté par un oligonucléotide capteur immobilisé sur la plateforme et de l'autre côté par un oligonucléotide signal. En utilisant des génomes viraux simple brins comme modèle de séquence cible on envisage d'établir une preuve de concept de ce système pour la détection de virus ou microorganismes à partir d'échantillons biologiques ou environnementaux.

Nous pensons que cette approche prometteuse combinant le pouvoir de sélectivité des acides nucléiques à la sensibilité des fibres optiques permettra à long-terme de développer des outils de détection de virus et microorganismes efficaces, répondant aux besoins du domaine. La mise au point et l'optimisation des méthodes d'immobilisation des acides nucléiques sur la surface des fibres optiques en préservant leur fonctionnalité et capacité à interagir avec leur cible constituera un savoir-faire transposable à l'utilisation des aptamères avec les fibres optiques. L'utilisation d'aptamères dont la capacité d'interaction n'est pas restreinte aux ligands de nature nucléotidique, élargira la gamme d'application de cette approche.



20 - Analyse de la fine structure de l'interactome des communautés microbiennes associées aux aliments pour améliorer la sécurité et la qualité alimentaire

Asma JABA¹

¹Institut Armand Frappier

Ces dernières années, une augmentation d'incidence de la contamination de graines de chia par des entérobactéries a été rapportée. Cependant, ni l'origine ni les facteurs déterminant le succès de colonisation et prolifération des entérobactéries sont connus. Notre équipe ayant démontré l'existence d'un microbiome associé au chia, nous tentons maintenant de mettre en relation la distribution des espèces et les caractéristiques du milieu.

Nous proposons un modèle mathématique où la co-variations des bactéries est sous le contrôle de la taxonomie, l'abondance relative et les traits écologiques de chaque espèce ainsi que le pH, la contenu en nutriment et l'activité de l'eau du chia. Ce modèle nous permettra d'évaluer la contribution relative de chacun de ces facteurs biotiques et abiotique dans l'assemblage des communautés microbiennes et donc de définir celui qui exerce la plus forte pression sur la co-variation des espèces.

La validation de ce modèle a impliqué la réalisation de quatre principaux objectifs. Premièrement, la structure des communautés microbiennes et la co-variation des espèces ont été caractérisées par séquençage à haut débit de marqueurs taxonomiques dans vingt-sept échantillons de chia indépendant provenant de différentes sources internationales. Deuxièmement, une collection d'isolats bactériens et fongiques représentative des profils moléculaires a été obtenue en utilisant une combinaison de milieux de cultures. En troisième lieu, la caractérisation de traits écologiques des espèces isolées a été effectuée. Finalement, les données de co-variation des espèces isolées observées dans les profils moléculaires, leur abondance relative ainsi que leur divergence taxonomique et écologique ont été utilisées pour tester le modèle mathématique proposé.

L'assemblage des communautés n'étant pas aléatoire, notre étude permettra l'élaboration de nouveaux outils de diagnostic précoce minimisant les risques de contamination microbiologique des aliments.



21 - Retentissement des pressions biotiques et abiotiques sur la communauté microbienne au sein de l'holobionte du dendroctone du mélèze, *Dendroctonus simplex* LeConte

Nejia Lassoued¹, Claude Guertin², Éric Déziel³, Philippe Constant⁴

¹INRS-IAF, ²INRS-IAF, ³INRS-IAF, ⁴INRS-IAF

Le dendroctone du mélèze est un insecte ravageur dont les populations peuvent affecter certains écosystèmes forestiers du Canada et des États-Unis, où l'on retrouve le mélèze laricin. Plusieurs espèces du genre *Dendroctonus* forment un complexe symbiotique avec des champignons et des bactéries et cette symbiose jouerait un rôle facilitateur pour leur installation sur leur arbres-hôtes. De plus, le complexe symbiotique protégerait l'insecte contre des agents entomopathogènes présents dans le milieu environnant. Certains agents fongiques sont actuellement testés comme outils de lutte contre le dendroctone du mélèze et les résultats montrent une variation de la réponse à l'exposition. L'hypothèse avancée pour expliquer cette fluctuation de la pathogénicité serait liée à la présence du microbiote de l'insecte qui serait modulée par des facteurs déterministes ayant un effet direct sur la production de substances antifongiques. Ainsi, la confirmation du rôle de cette communauté microbienne serait une étape cruciale à considérer lors du développement d'approches en lutte biologique. L'étude proposée cherche à évaluer l'influence de certains facteurs biotiques et abiotiques jouant un rôle sélectif dans la structure et les fonctions des microorganismes symbiotiques. Dans ce sens, on cherchera à démontrer si certains microorganismes confèreraient un avantage aux insectes en les protégeant contre certains champignons antagonistes. Cette hypothèse sera testée en comparant les communautés microbiennes des populations d'insectes exposés ou non à un agent fongique entomopathogène en faisant appel à une approche moléculaire. Des tests de confrontations avec le modèle entomologique permettront de mieux comprendre les propriétés antifongiques de certains bactéries et champignons associés au dendroctone du mélèze et d'identifier les composés responsables de cette activité.



22 - Atténuation naturelle des émissions globales de gaz atmosphériques modulant le bilan radiatif terrestre par le sol : la biodiversité microbienne doit être considérée?

Julien Saavedra-Lavoie¹, Philippe Constant²

¹INRS IAF, ²INRS-IAF

Un principe de base en écologie veut que la biodiversité des organismes vivant d'un écosystème assure ses fonctions. Toutefois, cette relation est sujette à la controverse en microbiologie puisqu'elle varie selon la méthodologie utilisée ou même selon la fonction étudiée. Notre équipe a mis en lumière un lien de covariation entre la richesse spécifique des microorganismes du sol et les processus d'oxydation de certains gaz atmosphériques modulant le bilan radiatif terrestre. Ce projet vise à faire la preuve de causalité en examinant la structure taxonomique et fonctionnelle de sols dont la biodiversité est contrôlée en laboratoire. Notre hypothèse est que les fonctions spécialistes sont plus vulnérables que les fonctions généralistes à une perte de biodiversité. Un gradient de biodiversité a été obtenu expérimentalement par une série de dilution d'un sol stérilisé avec des proportions variables de sol non stérilisé. Ce traitement fut accompagné par l'ajout ou non de deux antibiotiques. Un séquençage de deux marqueurs taxonomiques amplifiés par PCR a permis de valider notre approche expérimentale, avec une variation de richesse spécifique entre les traitements. Les résultats préliminaires montrent que les fonctions généralistes mesurées, comprenant la respiration du CO₂ et l'utilisation de différentes sources de carbone ne sont pas affectées alors que les fonctions spécialistes, étant l'oxydation du dihydrogène et du monoxyde de carbone ont une activité diminuée par la perte de biodiversité. Un examen de l'abondance et de la diversité des bactéries oxydant l'H₂ et des bactéries oxydant le CO dans les sols permettra de conclure l'étude en démontrant que ces deux groupes fonctionnels sont vulnérables à une réduction de la biodiversité microbienne. Une meilleure connaissance des relations biodiversité-fonctions permettra de mieux prédire l'impact des perturbations anthropiques sur les fonctions supportées par les écosystèmes et ultimement d'améliorer les programmes de protection et de conservation de l'environnement.



23 - Une approche pour découvrir de petits modulateurs allostériques des RNases 2, 3, 4 et 5.

Marie-Aude Pinoteau¹, Donald Gagné², Steven Laplante³, Nicolas Doucet⁴

¹INRS-Université du Québec, ²INRS-Institut Armand-Frappier, ³INRS-IAF, ⁴INRS-Institut Armand-Frappier

Les ribonucléases de type pancréatique sont impliquées dans la dégradation de l'ARN et forment une superfamille dans laquelle tous les membres partagent des propriétés fonctionnelles et structurales similaires. La RNase A bovine est le membre le plus étudié de cette famille. Des études antérieures ont montré que cette enzyme possède des échanges conformationnels à l'échelle des millisecondes, avec une libération du produit associée à des mouvements entre l'histidine 48 et la boucle 1. De telles propriétés dynamiques corrélées ont également été observées chez les membres humains de cette famille, bien que leur participation à la fonction biologique demeure insaisissable. Parmi les huit membres humains de cette superfamille, quatre possèdent des activités présentant des intérêts thérapeutiques : RNase 2 (neurotoxine dérivée d'éosinophiles), RNase 3 (protéine cationique d'éosinophiles), RNase 4 et RNase 5 (angiogénine). Ces protéines présentent respectivement des activités antibactériennes, antivirales, cytotoxiques et angiogéniques. Avec l'objectif de moduler l'activité biologique, la régulation allostérique offre la possibilité d'un contrôle plus fin de l'activité enzymatique sans interaction directe avec le site de liaison du substrat. La recherche de médicaments à base de fragments (FBDD), une technique qui utilise des méthodologies RMN à haut débit pour l'étude de petits fragments chimiques, peut être utilisée pour identifier des composés pouvant servir de modulateurs allostériques. L'effet de ces entités chimiques sur la dynamique des protéines et l'activité enzymatique sera étudié pour caractériser et affiner les propriétés moléculaires essentielles à une modulation allostérique efficace des RNases humaines.



24 - Identification des lipopeptides antagonistes de *Bacillus velezensis* 71 pour la lutte biologique contre *Xanthomonas*

Arvin Nickzad¹, Snizhana Olishevskaya², Eric Déziel³

¹INRS-Institut Armand Frappier, ²INRS-Institut Armand-Frappier, ³INRS-Institut Armand-Frappier

Bacillus velezensis 71 est une souche nouvellement isolée présentant une activité inhibant le phytopathogène *Xanthomonas campestris*, l'agent infectueux causant une maladie chez la tomate. Les analyses génomiques prédisent la présence des gènes responsables de la production de lipopeptides (LP) synthétisés par voie non ribosomique. Afin d'identifier les métabolites antagonistes contre *Xanthomonas*, le surnageant de la culture *B. velezensis* 71 a été extrait à l'aide de la résine Amberlite XAD-16. Par la suite, l'extrait a été soumis à un fractionnement guidé par l'activité antibactérienne en utilisant une chromatographie sur colonne en phase inverse. Des fractions actives ont encore été analysées en utilisant une chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse (ESI-MS). Les résultats de la LC-ESI-MS liés aux tests d'activité ont montré que *B. velezensis* 71 produit des lipopeptides antimicrobiens appartenant à trois familles de lipopeptides cycliques: les surfactines, les iturines et les fengycines. Compte tenu du fait que ces LP possèdent des activités bactéricides aussi bien que des activités fongicides, *B. velezensis* 71 a été proposé comme agent de lutte biologique dans le contrôle des maladies bactériennes provoquées par les espèces du genre *Xanthomonas* afin développer un nouveau biopesticide naturel, une alternative aux bactéricides chimiques existants.



25 - Comment le quorum sensing régule la production de sidérophore malleobactine chez *B. thailandensis*

Germán Cayuela¹, Eric Déziel²

¹INRS-Armand Frappier, ²INRS-Institut Armand-Frappier

Problématique. Les sidérophores sont des molécules chélatrices présentant une très haute affinité pour le Fe³⁺, un élément essentiel à la survie de la plupart des organismes vivants. Ces molécules sont produites et sécrétées par les bactéries en conditions limitantes en fer. Malleobactine et pyocheline sont des sidérophores produits par *B. thailandensis*. Nous savons que les bactéries utilisent un système de communication intercellulaire, le quorum sensing (QS), pour communiquer les unes avec les autres et coordonner des fonctions diverses. Chez *B. thailandensis* il y a trois systèmes complets de quorum sensing (chacun incluant une synthase pour les molécules-signaux), BtaR1, BtaR2 et BtaR3 ; et deux régulateurs orphelins, BtaR4 et BtaR5. Nous avons basé notre problématique sur des résultats précédentes obtenues dans le laboratoire du Dr. Déziel. Des données préliminaires indiquaient que plusieurs mutants du QS chez *B. thailandensis* produisent des quantités de sidérophores différentes de la souche sauvage.

Hypothèse. Le QS régule la production du sidérophore malleobactine chez *B. thailandensis* E264.

Méthodologie. Tout d'abord nous quantifions l'expression du gène *mbaA* (code pour les fonctions nécessaires pour la biosynthèse de la malleobactine) chez les différents mutants du QS disponibles dans notre laboratoire (*btaI1*, *btaI2*, *btaI3*, *btaI1,2,3*, *btaR1*, *btaR2*, *btaR3*, *btaR4* et *btaR5*). Pour ce faire, nous utilisons la méthode du gène reporteur dans lequel le promoteur du gène *mbaA* régule l'expression du gène *lux*. Pareillement, l'expression du gène *mbaA* est aussi quantifiée par RT-qPCR chez les mutants du QS.

Résultats. Des résultats préliminaires indiquent qu'il n'y a pas des différences concernant l'expression du gène *mbaA* chez les différents mutants du QS, cependant, il y a des différences dans la production de malleobactine.

Conclusion. Les résultats obtenus ne supportent pas notre hypothèse initiale. Par conséquent, nous effectuerons une vérification des résultats et nous reformulerons une nouvelle hypothèse qui permettra d'expliquer les résultats obtenus.



26 - Optimisation de la synthèse d'esters odorants par des lipases développées grâce à une approche semi-rationnelle

N.T. Hang Pham¹, Yossef Lopez de los Santos¹, Guillaume Brault¹, Charles Calmettes¹, Nicolas Doucet¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, 531 Boulevard des Prairies, Laval, QC H7V 1B7, Canada

Dans le contexte industriel, les catalyseurs à la base de lipases offrent des avantages que les synthèses purement chimiques ne peuvent offrir. En effet, cette voie biocatalytique est plus écologique et permet de produire spécifiquement un énantiomère, ce qui augmente les rendements puisque les produits ne sont pas un mélange racémique devant être séparé. Des études récentes en métagénomique effectuées à l'INRS-Institut Armand-Frappier ont permis d'identifier de nouvelles lipases capables d'hydrolyser différents esters odorants. Parmi ces lipases, SC4B10 et IAF5.2 possèdent une spécificité envers certains substrats testés. De plus, la caractérisation de l'IAF5.2 a démontré que cette enzyme est thermostable, tolérante aux solvants et capable de synthétiser quelques arômes. Comme SC4B10 et IAF5.2 sont des candidats prometteurs pour la synthèse des composés odorants, l'ingénierie de ces deux enzymes par une approche semi-rationnelle a été élaborée afin d'améliorer leur rendement de synthèse pour leur utilisation dans l'industrie biotechnologique. Puisque cette approche se base sur une connaissance approfondie de la structure enzymatique et de l'environnement du site actif, la cristallisation de SC4B10 et IAF5.2 a été entreprise pour résoudre leur structure. Cependant, seule SC4B10 a pu être cristallisée jusqu'à présent. La construction d'un modèle structural par homologie a donc été considérée comme alternative pour la poursuite de l'étude visant IAF5.2. Ainsi, basé sur la structure réelle de SC4B10 et sur une structure homologue de l'IAF52, une stratégie d'ingénierie semi-rationnelle est présentée pour améliorer l'activité synthétique de ces deux enzymes pour la production d'esters aromatiques industriellement pertinents.



27- Système de détection colorimétrique du virus de la grippe aviaire par amplification par cercle roulant (RCA)

Seyed Vahid Hamidi¹, Jonathan Perreault²

¹INRS–Institut Armand-Frappier, ²INRS-Institut Armand-Frappier

Le virus de la grippe aviaire est considéré comme une menace de pandémie potentielle. Ce virus se propageant chez les oiseaux comporte aussi une menace pour les humains, il est donc important de développer une technique simple et efficace de le détecter en utilisant par exemple la technique d'amplification par cercle roulant. Une nouvelle méthode colorimétrique a été développée afin d'observer cette réaction. Premièrement, une sonde d'oligonucléotide en forme de cadenas (padlock probe oligonucleotide) est en mesure de détecter spécifiquement la cible H5N1 et de s'y hybrider. Un ADN circulaire est donc formé grâce à l'action de la ligase d'ADN T4 qui peut lier les deux extrémités de la sonde. Par la suite, cet ADN circulaire peut servir comme gabarit pour la réaction d'amplification par cercle roulant. Le signal est donc amplifié avec le temps et celui-ci peut être mesuré sans avoir besoin d'utilisation de quelconque appareil. Cette méthode pourrait donc être utilisée comme un outil de diagnostic portatif simple et efficace. Ce projet consistait à l'optimisation de cette méthode sous tous ces aspects : temps d'amplification, concentration initiale de la sonde, etc. En créant les courbes de calibration, une grande gamme de linéarité de pM au μ M a été observée avec une limite de détection d'approximativement 4pM pour un ratio de bruit de fond/signal de trois. Dans le cadre de ce projet, le virus de la grippe aviaire a été utilisé comme modèle, mais cette technique pourrait être aussi utilisée pour d'autres cas de détection.



28 - Caractérisation d'un nouveau fimbriae et son rôle dans la virulence des souches d'*E. coli* pathogènes extra-intestinales

Hajer Habouria¹, Amélie Garénaux¹, Sébastien Houle¹, Charles M.¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les infections bactériennes causées par des souches d'*Escherichia coli* pathogènes extra-intestinales sont à l'origine de nombreuses maladies chez les humains et les animaux. Afin de surmonter la défense de l'hôte, ces pathogènes possèdent de nombreux facteurs de virulence, leur permettant de survivre et de coloniser les cellules de l'hôte. Parmi ces facteurs, on trouve les fimbriae qui sont des structures protéiques rigides et filamenteuses responsables de l'adhésion aux certains récepteurs spécifiques des cellules épithéliales. Dans ce contexte, notre hypothèse consiste à étudier le rôle d'un nouveau fimbriae P-like présent chez une souche d'*E. coli* pathogènes aviaires (APEC) nommée QT598. Le séquençage de cette souche a révélé la présence d'un plasmide ColV contenant les facteurs de virulences typiques des souches APEC, en plus, d'une région dite « unique ». Cette région possède des nouveaux gènes de virulence entre autres des gènes codants pour un nouveau type de fimbriae. Les analyses bio-informatiques ont montré que ce fimbriae présent une homologie de séquence avec les fimbriae P, d'où le nom fimbriae P-like, mais l'adhésine PapG est très distinct des autres adhésines déjà caractérisées. De plus, le fimbriae P est codé par un opéron, à localisation chromosomique, et il est constitué de 11 gènes dont deux gènes sont impliqués dans sa régulation. Chez la souche QT598, l'opéron est porté par le plasmide de virulence et il est constitué de 10 gènes, dont le deuxième gène de régulation est absent. Ainsi, le clonage de ces gènes chez une souche *E. coli* K-12 non pathogène a révélé la présence des structures filamenteuses à la surface de la bactérie. La même souche était capable d'agglutiner les érythrocytes humains et aviaires et de former un biofilm. À ce jour, l'opéron introduit dans *E. coli* K-12 est fonctionnel et un effet dans l'établissement d'une infection sera étudié in vivo.



29 - RNAs^{tem} : une base de données pour trouver des motifs d'ARN à cibler par des petites molécules

Sabrina Najeh¹, Pierre-Etienne Cholley³, Amell El Korbi¹, Jon Antony⁴, Michelle Meyer⁴, Jonathan Perreault¹, Annie Castonguay^{1,2}

¹INRS-Institut Armand Frappier, ²INRS-IAF, ³Chalmers University of Technology Montpellier, Languedoc-Roussillon, France, ⁴Biology department, Boston College

RNA^{stem} est une base de données développée dans notre laboratoire. Elle permet de chercher des motifs de structure secondaire des ARN. Ces motifs peuvent être des boucles terminales, des boucles internes, des jonctions multi-tiges et des régions doubles brins. Nous avons eu recours à cette base de données pour chercher des motifs à cibler par des petites molécules qui sont connues pour leur capacité de lier l'ARN. La molécule que nous avons choisi est le 6' N 5 hexynoate kanamycine capable de lier des boucles internes. En effet, cet antibiotique modifié peut lier à haute affinité des motifs comme un "C-A" mismatch et une boucle ayant la séquence "C-U" en 5' et en 3'. Alors, l'idée de notre projet est de chercher dans RNA^{stem} les motifs liés par cette molécule dans des ARN autres que ceux qui étaient publiés et voir s'il y aura une liaison et si cette liaison peut affecter la structure de l'ARN. Parmi les résultats générés par RNA^{stem} nous avons choisi de tester un riboswitch liant le Mg²⁺ et des microARN. Le changement structural de l'ARN liant le 6' N 5 hexynoate kanamycine est évalué par la technique de in-line probing qui permet de comparer la structure de l'ARN libre et l'ARN lié.



30 - Sélections d'aptamères d'ADN par SELEX pour la détection de la cyanobactérie *Microcystis aeruginosa*

Timan Nazari¹

¹INRS-IAF

De nombreux lacs au travers du monde sont contaminés par *Microcystis aeruginosa* et par ces toxines dangereuses pour l'homme et l'environnement. Présentement, le suivi régulier de la croissance de cette cyanobactérie demande du temps, une expertise ou du matériel coûteux. Dans ce projet, nous avons sélectionné des récepteurs spécifiques d'ADN simple brin, des aptamères, pour la détection des souches *M. aeruginosa*. Ces aptamères sont sélectionnés avec la méthode SELEX (Systematic evolution of ligands by exponential enrichment). Cette technique permet de sélectionner des aptamères, parmi une grande banque d'oligonucléotides synthétiques et aléatoires, en ne gardant que ceux pouvant lier uniquement notre cible, *M. aeruginosa*, et en éliminant les autres. Les aptamères sélectionnés lors du SELEX sont amplifiés par PCR asymétrique, créant une nouvelle génération d'aptamères de plus en plus spécifique et de grande affinité pour *M. Aeruginosa*. Avec cette nouvelle génération d'aptamères fraîchement amplifiés, nous recommençons plusieurs fois les sélections, jusqu'à obtenir des aptamères de haute affinité. Nos résultats, après 9 générations de SELEX, ne montre pas une augmentation de l'affinité des aptamères pour *M. Aeruginosa*. De plus, le séquençage des générations ne montre aucun aptamère unique qui se démarque par son nombre abondant. Nous pensons que ceci serait causé par problème sur les méthodes choisies, entre autres lors de l'amplification par PCR asymétrique pour former de nouvelles générations d'aptamères.



31 - Expression des protéines A2 lors de l'établissement d'une infection intracellulaire par *Leishmania donovani*

Christine Matte¹, Albert Descoteaux¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Le parasite *Leishmania donovani*, responsable de la leishmaniose viscérale, alterne entre deux stades au cours de son cycle de vie : la forme promastigote, transmise par les phlébotomes, et la forme amastigote, qui réside au sein du phagolysosome du macrophage et qui engendre une infection persistante chez l'hôte. Longuement associées au stade amastigote, les protéines A2 permettent la viscéralisation de l'infection, notamment en protégeant le parasite contre le choc thermique. Toutefois, les protéines A2 ont été principalement étudiées chez des amastigotes axéniques, générés par cultivation de promastigotes dans des conditions simulant l'environnement du phagolysosome (37°C/pH 5.5/5% CO₂).

L'objectif du présent projet consistait à étudier l'expression des protéines A2 lors de l'initiation de l'infection intracellulaire par *L. donovani*, en comparant les stades promastigote et amastigote. Nous avons donc infecté des macrophages ou des monocytes pro-inflammatoires dérivés de moelle osseuse de souris et suivi l'expression de A2 sur une période de 96h par immunobuvardage ou par immunofluorescence.

Nos résultats démontrent que les protéines A2 ne sont pas spécifiques au stade amastigote. Contrairement aux promastigotes incubés à température élevée et en milieu acide, des amastigotes extraits de la rate de hamsters infectés n'expriment pas A2, mêmes s'ils sont soumis aux mêmes stress. Néanmoins, nos expériences indiquent que les deux stades expriment A2 lorsqu'internalisés par des macrophages ou des monocytes pro-inflammatoires. D'ailleurs, une température élevée est suffisante pour induire l'expression de A2 par les promastigotes, autant en culture que chez les macrophages, où ils bloquent l'acidification de leur vacuole grâce au lipophosphoglycan.

Ces observations suggèrent que les protéines A2 sont impliquées dans la résistance du parasite aux stress rencontrés lors de leur internalisation par la cellule-hôte, mais qu'elles cessent d'être exprimées une fois l'infection persistante établie. Des travaux supplémentaires permettront d'identifier les facteurs responsables de l'induction des protéines A2, notamment par le stade amastigote.



32- Des outils bioinformatiques à la portée de vos doigts pour élargir l'horizon de vos recherches!

Yossef López de los Santos¹, Nicolas Doucet¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Depuis la fin du siècle dernier, les développements informatiques ont élargi de façon exponentielle les capacités humaines dans divers domaines tels que l'ingénierie, la santé humaine, la technologie, le divertissement, les jeux vidéo et les réseaux sociaux. Plus important encore pour nous, les outils informatiques ont complètement révolutionné le domaine des sciences biologiques, notamment en modernisant les ensembles de données à grande échelle de la génomique, de la protéomique et des études structurales, permettant de vastes analyses et élargissant à jamais nos moyens de communication. La conviction commune chez les expérimentateurs est que de tels outils bioinformatiques sont cryptiques et difficiles à utiliser. Cependant, les interfaces graphiques ainsi qu'un certain nombre de développements récents ont permis à la plupart de ces outils de pouvoir être maîtrisés par tous, sans expérience préalable de programmation, dans le cadre d'un travail expérimental traditionnel. Cette affiche présentera certains de ces outils qui peuvent considérablement étendre vos analyses et élargir les types d'exploration de données que vous pourriez facilement effectuer quotidiennement pour enrichir votre programme de recherche.



33- Identification et caractérisation d'une laccase isolée du champignon *Dictyopanus pusillus*

Andres Rueda^{1,2,3}, Yossef Lopez de los Santos¹, Clara I. Sánchez⁴, Myriam Létourneau¹ Daniel Molina^{3,5}, Sonia Ospina², and Nicolas Doucet^{1,6,7}

¹INRS – Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, QC, Canada, ²Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia, ³Grupo de Investigación en Bioquímica y Microbiología, Piedecuesta, Colombia, ⁴Escuela de Microbiología, Cr., Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia, ⁵Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander Bucaramanga, Santander, Colombia, ⁶PROTEO, the Québec Network for Research on Protein Function, Engineering, and Applications, Université Laval, Québec, Canada., ⁷GRASP, Groupe de Recherche Axé sur la Structure des Protéines, McGill University, Montréal, Canada.

Les laccases sont des biocatalyseurs à usage multiple possédant un large spectre de substrat et particulièrement reconnues pour leur capacité à réduire et oxider différents composés chimiques nocifs. Parmi les usages de ces enzymes, les laccases sont utilisées pour la dégradation de la lignine, des colorants chimiques et de composés phénoliques puisqu'elles offrent une alternative écoresponsable pour la gestion de ces rejets polluants. Néanmoins, l'industrie boude généralement l'utilisation des laccases pour la biorémediation étant donné les coûts élevés de production de ces enzymes. L'objectif de cette étude était d'identifier et de caractériser une enzyme possédant une activité laccase à partir du champignon *Dictyopanus pusillus* de la Colombie. Les extraits enzymatiques de *D. pusillus* montrant une activité laccase ont été obtenus par fermentation en utilisant la lignocellulose comme substrat pour ensuite être purifiés par chromatographie liquide de manière à isoler les putatives laccases. L'activité enzymatique des extraits purifiés a été évaluée en termes de capacité à dégrader des colorants et de la lignocellulose de palmier à huile. Les résultats ont montré qu'une potentielle laccase extraite de *D. pusillus* possédait une stabilité thermique accrue ainsi qu'une bonne résistance aux conditions de pH faible en comparaison avec une laccase commerciale. Des séquences peptidiques identifiées par une analyse en spectrométrie de masse ont servi de base pour l'élaboration d'amorces dégénérées afin d'obtenir la séquence génétique de cette laccase. De même, l'ADNc de *D. pusillus* a également été obtenu afin d'identifier cette nouvelle enzyme. Des expériences sont en cours pour optimiser la surexpression de cette laccase dans un système hétérologue utilisant *Pichia pastoris*, ce qui permettrait d'adapter ce système pour une production industrielle à faible coût.



34 - Lien entre l'évolution du déclin des fonctions cognitives et la progression de l'état oxydatif périphérique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Morgane Perrotte¹, Aurélie Le Page², Pamela Camponova², Tamas Fulop², Eric Rassart³, Charles Ramassamy¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²CDRV, Université de Sherbrooke, ³UQAM

Introduction: Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) représente un événement tardif et irréversible. Les dommages cérébraux du stress oxydatif (SO) surviennent bien avant le stade de démence. Néanmoins, la relation entre le niveau des marqueurs plasmatiques du SO et le déclin cognitif est peu étudié. Cette étude s'intéresse à déterminer un lien possible entre l'altération des fonctions cognitives et l'évolution d'un profil de marqueurs plasmatiques liés au SO dans la MA.

Méthodes : Dans le plasma de 24 sujets présentant un déficit cognitif léger (MCI), de 47 patients atteints de la MA à différents stades et de 24 sujets sains de même âge (Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke), nous avons évalué la capacité antioxydante par électrochimie, le niveau des protéines carbonylées et l'apolipoprotéine J (apoJ) par western blot et la quantité de Klotho par ELISA. Les patients ont effectué deux tests cognitifs (MMSE et le MoCA).

Résultats: La capacité antioxydante est sévèrement diminuée chez les sujets MCI et MA. À l'inverse, les protéines carbonylées augmentent progressivement chez les patients atteints de la MA à partir du stade léger de la maladie. Les quantités de Klotho et de l'apoJ augmentent dès le stade MCI en réponse à l'augmentation du SO périphérique. L'augmentation des dommages oxydatifs, des protéines de résistance au SO et la diminution de la capacité antioxydante corrélaient avec les scores des tests cognitifs.

Ces résultats suggèrent que la diminution de la capacité antioxydante augmente avec la progression de la MA conduisant à une augmentation des protéines carbonylées et des protéines impliquées dans la résistance au SO. Ces résultats révèlent le potentiel de l'utilisation d'une combinaison de marqueurs plasmatiques liés au SO et à l'altération cognitive comme biomarqueurs dans la MA et sa progression. Supports: Fondation INRS-Armand-Frappier ; Chaire Louise André Charron pour la maladie d'Alzheimer.



35 – The Role of CLN3 and CLN5 in Endosomal Function

Seda Yasa¹, Stéphane Lefrançois¹

¹INRS-Institut Armand Frappier

Les céréoides-lipofuscinoses neuronales (NCLs) forment un groupe de maladies infantiles neurodégénératives progressives transmises de façon héréditaire ayant une incidence mondiale de 1:100000. Des mutations dans 13 gènes humains (CLN1 à CLN14) sont à l'origine des nombreuses variantes de NCLs, lesquelles partagent des caractéristiques histopathologiques et cliniques communes. La progression de la maladie au niveau cellulaire est caractérisée par l'accumulation lysosomale de lipopigments ayant une hétérogénéité morphologique entre les différentes variantes, tandis que sur le plan clinique, elle est caractérisée par la perte de vision progressive, des convulsions, l'ataxie, la surdité, le déclin cognitif ainsi qu'une réduction considérable de la durée de vie.

Des mutations dans le gène CLN5, qui encode une protéine de 407 acides aminés, sont à l'origine de la variante infantile tardive finlandaise de NCL. La mutation la plus fréquente est connue sous le nom de 'Fin major', qui conduit à la production d'une protéine tronquée due à une délétion de 2 paires de bases dans l'exon 4, résultant en un codon stop à la tyrosine 392 (CLN5Y392*). Nous avons déjà démontré que CLN5 régule l'activation et le recrutement de la GTPase Rab7 à la membrane de l'endosome tardif. Rab7 joue un rôle critique dans plusieurs voies cellulaires, incluent le transport endosome-Golgi, la dégradation de protéines et l'autophagie. Le but de mon projet est de déterminer qu'elle fonction de Rab7 est régulé par CLN5.



36 - Criblage de médicaments chez des modèles génétiques du syndrome de Charge

Betelhem Kassa¹, Kathrin Schmeisser², Alex Parker³, Kessen Patten⁴

¹INRS-institute Armand Frappier, ²CRCHUM, ³CRCHUM, ⁴INRS-Institut Armand Frappier

Problématique : Le syndrome de CHARGE (SC) est une maladie génétique caractérisée par un ensemble complexe de défauts développementaux sévères, pour lesquels il n'y a pas de remède.

Hypothèse : Un criblage de médicament chez modèles génétiques simples du SC peut aider à identifier des molécules qui peuvent améliorer certains phénotypes de la pathologie du SC.

Méthodologie : Nous avons manipulé génétiquement le gène responsable du SC, notamment le *chd7*, chez le ver *C. elegans*, ainsi que chez le poisson zèbre. Nous avons traité nos modèles transgéniques avec 3850 molécules approuvées cliniquement.

Résultats : Le modèle de ver (*C. elegans*) du SC qui porte une délétion dans le gène *chd7* présente une déficience motrice. Ceci est accompagné par une dysmorphie sévère des neurones moteurs GABAergiques. Ce phénotype a été exploité dans le contexte d'un criblage de médicament. Sur les 3850 médicaments qui ont été testés, nous avons trouvé 56 composés capables de rétablir des déficiences motrices. Nous avons classé ces résultats positifs dans des catégories fonctionnelles, ce qui nous a permis d'identifier les mécanismes moléculaires possibles liés aux mutations du *chd7*. Pour mieux comprendre ces mécanismes, nous avons testé des composés identifiés spécifiques pour leur capacité à améliorer le développement neuronal moteur GABAergique et prolonger la durée de vie nos vers mutants. En parallèle, nous avons aussi créé un KO du gène *chd7* chez le poisson zèbre et notre modèle présente plusieurs phénotypes de SC. Nous testons actuellement des composés bioactifs de notre criblage sur le modèle de poisson zèbre de SC.

Conclusion : En conclusion, les modèles génétiques chez les invertébrés et vertébrés inférieurs sont utiles pour la découverte de médicaments pour le SC, et nos résultats à long terme peuvent aider à accélérer le développement de médicaments pour le traitement de certains phénotypes du SC.



37- Augmentation de l'activité antiproliférative de complexes de Ru(II) par l'utilisation de cycloadditions de Diels-Alder

Mohammadmehdi Haghdoost¹, Sylvain Poulet¹, Annie Castonguay¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Plusieurs plateformes/stratégies activables par divers stimuli s'avèrent prometteuses pour le développement de systèmes de délivrance de médicaments et peuvent potentiellement contribuer à réduire l'ampleur des multiples problèmes associés au traitement du cancer [1]. Par exemple, les cycloadditions de Diels-Alder réversibles à la chaleur offrent un outil intéressant, mais n'ont pas à date été étudiées en profondeur à cette fin. Étant donné que la présence de cycles furanes est communément observée dans la nature et que plusieurs agents thérapeutiques utilisés en clinique incluent un cycle furane dans leur structure, nous considérons le développement de systèmes de délivrance de médicaments basés sur des réactions de Diels-Alder thermosensibles entre des agents actifs comportant un furane (diène) et certaines molécules/plateformes (agents ciblant, agents lipophiliques, etc) comportant un diénophile.

Au cours de cette présentation, la synthèse et la caractérisation d'une classe prometteuse de composés métalliques thérapeutiques seront discutées, notamment de complexes de type Ru(II)-arene [2], de même que l'influence de l'introduction d'un cycle furane dans leur structure sur leur activité antiproliférative contre certaines cellules cancéreuses. Toutefois, le focus de cette présentation portera sur l'habileté unique des complexes de ruthénium comprenant un groupe furane à réagir avec des agents modifiés au maléimide via des cycloadditions de Diels-Alder (furane-maléimide), de même que l'impact de cette transformation sur l'internalisation cellulaire ainsi que sur l'activité antiproliférative de ces complexes modifiés. De plus, le déclenchement thermique de réactions de retro Diels-Alder, menant au désassemblage des adduits et conséquemment au relargage de complexes de ruthénium en milieu biologique sera discuté.

[1] S. Mura, J. Nicolas, P. Couvreur, *Nat. Mater.* 12, **2013**, 991.

[2] M.M. Haghdoost, G. Golbaghi, M. Létourneau, S.A. Patten, A. Castonguay, *Eur. J. Med. Chem.* 132, **2017**, 282.



38- Complexes de Ru(II) & Ru(III) comprenant des inhibiteurs de l'aromatase pour la thérapie du cancer du sein

Golara Golbaghi¹, Mohammadmehdi Haghdoost¹, Annie Castonguay¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

En comparaison à la monothérapie, l'administration d'une combinaison de médicaments peut mener au développement de traitements plus efficaces et de plus courte durée, réduisant ainsi les effets secondaires chez les patients atteints du cancer [1]. Le design de complexes métalliques pour lesquels toutes les composantes (métal(s), ligand(s) et/ou contre-ions) ont été choisies pour accomplir une fonction biologique ou pour générer une molécule ayant des propriétés spécifiques [2] sont d'un intérêt particulier. Plusieurs efforts ont récemment été déployés pour le design de composés à base de ruthénium pouvant réduire les nombreux problèmes associés à l'utilisation d'agents thérapeutiques à base de platine. Il fut démontré que certains complexes de ruthénium induisent moins d'effets secondaires que les composés à base de platine étant donné leur sélectivité accrue [3], tandis que certains sont actifs contre certaines cellules cancéreuses ayant développé une résistance aux composés de platine, étant donné leurs modes d'action distincts et variés.

Nous avons récemment développé une nouvelle famille de complexes de ruthénium (II) et de ruthénium (III) incluant des inhibiteurs de l'aromatase dans leur structure (Anastrozole et Letrozole). Les inhibiteurs de l'aromatase sont bien connus et couramment utilisés pour le traitement de certains cancers hormonaux (ER+) chez les femmes ménopausées. Ils inhibent la croissance des cellules cancéreuses ER+ en bloquant l'activité de l'aromatase, l'enzyme responsable pour la conversion des androgènes en estrogènes [4]. Au cours de cette présentation, nous décrirons la stratégie synthétique adoptée afin d'obtenir des complexes de ruthénium multitâches, leur caractérisation, de même que l'évaluation de leur activité biologique chez certaines cellules cancéreuses.

1. Castonguay, A., et al., *New ruthenium(II)-letrozole complexes as anticancer therapeutics*. J Med Chem, 2012. **55**(20): p. 8799-806.
2. Nazarov, A.A., et al., *Organometallic anticancer agents that interfere with cellular energy processes: a subtle approach to inducing cancer cell death*. Dalton Trans, 2013. **42**(7): p. 2347-50.
3. Mohammad, A., S. Farheen, and A. Amir, *Ruthenium Complexes: An Emerging Ground to the Development of Metallopharmaceuticals for Cancer Therapy*. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2016. **16**(10): p. 772-786.
4. Carpenter, R. and W.R. Miller, *Role of aromatase inhibitors in breast cancer*. Br J Cancer, 2005. **93** Suppl 1: p. S1-5



39 - Caractérisation de la signature signalétique de divers analogues de l'urotensine II et de l'urotensine II related peptide: une première étape vers le développement d'agonistes biaisés du système urotensinergique

Hassan Nassour¹, David Chatenet², Terence Hebert³

¹INRS- Armand Frappier, ²INRS-IAF, ³Université McGill

Il est maintenant acquis que le système urotensinergique joue un rôle majeur dans le développement et la progression de diverses pathologies cardiovasculaires. Malheureusement, la pharmacologie complexe associée à ce dernier est encore sous-estimée voire incomprise, ralentissant par la même le développement de molécules à visées thérapeutiques. Bien qu'ils possèdent une forte homologie structurale, notamment au niveau de leur site bioactif (-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-), notre laboratoire a récemment démontré que l'UII et l'URP étaient fonctionnellement sélectifs, chaque ligand participant à la stabilisation de différents états conformationnels du récepteurs. Nous avons ainsi émis l'hypothèse que certains acides aminés et/ou paramètres physico-chimiques présents dans l'UII et/ou l'URP pourrait stabiliser différentes conformations du complexe récepteur-ligand, chacune menant à une signature signalétique différente au niveau intracellulaire. L'identification de tels motifs pourraient ainsi nous permettre la conception rationnelle de ligands biaisés du système urotensinergique et ainsi identifier le rôle de ces différentes voies signalétique dans l'homéostasie cardiovasculaire et/ou la progression des pathologies cardiovasculaires associées à ce système. Par conséquent, nous utiliserons une approche systématique visant à déterminer la signature signalétique de divers analogues de l'UII/URP en analysant leur capacité à réguler différents effecteurs proximaux et distaux des voies associées à UT: l'activation de G_q , celle de $G_{12/13}$, la phosphorylation de $ERK_{1/2}$ et le recrutement de β -arrestine 1 ou 2. Une lignée cellulaire HEK293 exprimant de façon stable le récepteur de l'urotensine II humaine (HEK293-UT) seront transfectées de manière transitoire avec des biosenseurs de type BRET (bioluminescence resonance energy transfer, BRET) ciblant les voies décrites ci-dessus. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que le remplacement de la tyrosine par une alanine dans l'UII génère un analogue capable d'activer faiblement les voies G_q et G_{12} mais qui active fortement β -arrestine 1. Les résultats de cette étude pourraient donc apporter des informations importantes concernant la pharmacologie complexe du système urotensinergique.



40- Analyses pharmacologiques du PACAP, un peptide prometteur pour le traitement de la maladie de Parkinson

Laura Lee-Gosselin¹, Myriam Letourneau², Terry Hébert³, David Chatenet⁴, Alain Fournier⁵

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²INRS-Institut Armand-Frappier, ³McGill University, ⁴INRS-IAF, ⁵Institut national de la recherche scient

Les maladies de Parkinson, d'Alzheimer et d'Huntington ont toutes en commun une dégénérescence neuronale exacerbée. Plusieurs traitements existent afin de diminuer les symptômes et ralentir la progression de la maladie, mais aucun traitement n'est curatif d'où l'importance de développer des approches permettant d'arrêter ou de ralentir la dégénérescence neuronale, et ce, sans effets secondaires. Le pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) apparaît comme une molécule prometteuse pour le développement d'un traitement pour les maladies neurodégénératives dont notamment la maladie de Parkinson. En effet, plusieurs études démontrent ses propriétés antiapoptotiques dans plusieurs modèles cellulaires, incluant les neurones, mais également in vivo dans divers modèles neurodégénératifs. Son action est médiée via trois récepteurs faisant partie des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) de la classe B, soit PAC1, VPAC1 et VPAC2. Des études récentes ont montré l'importance des propriétés physico-chimiques de certaines chaînes latérales du PACAP dans sa liaison aux récepteurs et son activité biologique. Par conséquent, nous avons modifié la position 1 afin d'évaluer l'apport de l'aromaticité et la capacité de former des ponts H et la position 6 pour évaluer l'importance de l'encombrement stérique et l'hydrophobicité. Des tests d'affinité ont été effectués sur des cellules CHO exprimant l'un ou l'autre des récepteurs et l'activité biologique a été déterminée. Les résultats en position 1 suggèrent que la présence d'un hétéroatome ayant la capacité de faire un pont H, et le positionnement de celui-ci dans le cycle semble être cruciaux pour une liaison au récepteur et une activité biologique. Concernant la position 6, les résultats suggèrent que l'aromaticité et/ou l'hydrophobicité en position 6 sont déterminantes pour la liaison et l'activation de PAC1. Toutefois, il semble que la chaîne latérale du résidu doive respecter certaines limites au niveau de sa dimension, car les substitutions de l'indole ont eu un impact défavorable sur l'affinité.



41 - Effet des dendrimères Polyamidoamines (PAMAM) sur les fonctions du neutrophile humain.

Isabelle Durocher¹, Denis Girard¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada

Les nanoparticules (NP) sont de plus en plus présentes dans notre environnement quotidien depuis les dernières décennies, et ceci est dû en grande partie à leurs propriétés uniques qui leur confèrent de nouveaux avantages pratiques et indispensables dans de multiples applications. Un type particulier de NP qui est très convoité dans le domaine biomédical est les dendrimères polyamidoamines (PAMAM), qui sont principalement utilisés en tant que vecteurs de médicaments ou d'éléments chimiques. En dépit de leurs multiples utilités, quelques études scientifiques rapportent des effets toxiques et indésirables causés par ces NP, notamment de l'inflammation. Pourtant, à ce jour, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement aux impacts de ces NP sur la biologie des neutrophiles, cellules clefs intervenant dans le processus inflammatoire. Le neutrophile est une cellule jouant un rôle essentiel de première ligne de défense de notre système immunitaire qui est grandement régulé par divers mécanismes. Nous avons donc émis l'hypothèse que les PAMAM vont altérer certaines fonctions du neutrophile humain. Nous avons utilisé des neutrophiles humains fraîchement isolés et exposés à des concentrations croissantes (10 à 1000 µg/ml) de 4 générations (G) de dendrimères PAMAM (G0 à G3). Trois principales fonctions ont été étudiées et les premières analyses indiquent une augmentation de la production d'espèces réactives oxygénées (ROS) et une dégranulation en réponse aux quatre différents dendrimères PAMAM. Toutefois, les fonctions phagocytaires des neutrophiles semblent moins affectées par les PAMAM selon nos analyses de phagocytose de globules rouges. Des expériences complémentaires seront nécessaires afin de consolider les résultats obtenus et pour établir de manière plus détaillée les mécanismes d'actions impliqués. Nous pouvons cependant conclure que les dendrimères PAMAM peuvent altérer la biologie des neutrophiles, ce qui devrait être pris en considération dans le but de les utiliser en clinique.



42 - Co-culture d'un cancer du sein hormono-dépendant : un modèle pertinent pour dépister les perturbateurs endocriniens

Rachel Viau¹, Élyse Caron-Beaudoin¹, Debbie Yancu¹, Thomas Sanderson¹

¹INRS - Institut Armand-Frappier

Problématique : L'utilisation de modèles *in vitro* en toxicologie a considérablement amélioré notre compréhension des mécanismes par lesquels les produits chimiques provoquent des effets néfastes sur les humains et la faune. Les modèles les plus utilisés sont les lignées cellulaires en raison de leurs faibles coûts et la facilité de modifier leurs environnements. Cependant, il est difficile de recréer avec exactitude les interactions qui se produisent *in vivo* lorsque des études sur des animaux ou des humains ne sont pas possibles. L'utilisation de co-cultures est une approche prometteuse pour étudier les communications intercellulaires. Nous développons un nouveau modèle représentant un cancer du sein du type hormono-dépendant, où les tumeurs se « nourrissent » des hormones aux alentours. Ce modèle s'approche plus à la réalité du type de cancer du sein diagnostiqué à travers le monde et va permettre d'élucider l'implication des perturbateurs endocriniens dans la progression de la maladie.

Hypothèse: Développer une co-culture d'un cancer du sein œstrogène-dépendant pour comprendre l'influence des perturbateurs endocriniens dans la progression de tumeurs.

Méthodologie: Les cellules Hs578t (stromales) et T-47D (tumoral œstrogène-dépendant) ont été profilées pour l'expression d'enzymes clés de la synthèse des œstrogènes par la méthode RT-qPCR. La prolifération des cellules en réponse au milieu de co-culture proposé et à l'estradiol a été effectuée par l'essai WST-1 (mesure de l'activité mitochondriale).

Résultats: Les données préliminaires ont validé l'expression de tous les enzymes clés dans la biosynthèse des œstrogènes chez les deux types cellulaires. La prolifération des cellules a validé la formulation du milieu de co-culture qui avait été proposée.

Conclusion: Le profilage des deux types cellulaires précédant l'assemblage de la nouvelle co-culture a validé la pertinence des deux types cellulaires comme modèles et la formulation du milieu de co-culture. Une prochaine étape sera de tester les perturbateurs endocriniens dans la co-culture établie.



43 - Les cellules basales de l'épididyme possèdent-elles un potentiel de cellules souches?

Laurie Pinel¹, Julie Dufresne¹, Mary Gregory¹, Daniel Cyr¹

¹Laboratoire de toxicologie et de la reproduction, Institut National de Recherche Scientifique-Institut Armand Frappier, Laval, QC

L'épididyme possède un épithélium pseudo-stratifié composé de différents types cellulaires dont les cellules principales et les cellules basales. La caractérisation et le rôle de ces cellules restent encore peu connus à l'heure actuelle. Une étude récente de notre laboratoire a démontré que ces cellules expriment des marqueurs de cellules souches et qu'elles peuvent se différencier in vitro en cellules colonnaires, les cellules précédant la formation de cellules principales durant la différenciation épithéliale de l'épididyme. L'hypothèse principale de ce projet est que les cellules basales de l'épididyme ont un potentiel de cellules souches. Afin de vérifier cette hypothèse, des approches in vitro et in vivo sont utilisées. L'approche in vitro consiste à cultiver à long terme dans du Matrigel des cellules basales de rats isolées préalablement par tri magnétique; ceci afin d'évaluer leur capacité à se différencier dans le temps en cellules principales. L'approche in vivo consiste à développer un modèle de souris transgénique afin de détruire de façon spécifique les cellules principales du segment initial de l'épididyme grâce au système Cre-lox. Ce modèle permettra d'étudier le comportement des cellules basales face à une altération de l'épithélium. À l'heure actuelle, le protocole de culture à long terme des cellules basales est en cours d'optimisation. Quant au modèle de souris transgénique, des données indiquent que l'expression de la protéine Cre, utilisée pour induire l'expression du récepteur à la toxine diphtérique est bien spécifique aux cellules principales du segment initial comme attendu. Ce projet a donc pour ambition de développer la première lignée de cellules basales épидидymaire de rats et d'obtenir un modèle unique de souris transgénique d'altération spécifique de l'épididyme. Les résultats obtenus par ces nouveaux outils d'études pourraient ainsi permettre d'obtenir de nouvelles données quant au potentiel de cellules souches de ces cellules.



44 - Impact du canidherpesvirus 1 sur les microARNs cellulaires

Maha Ben Hamouda¹, Angela Pearson¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Le canidherpesvirus 1 (CHV-1) est un agent pathogène qui infecte les canins tels que les chiens et les renards. L'infection par le CHV-1 mène à des infections respiratoires chez les chiens adultes en santé, des hémorragies disséminées chez les chiots âgés de moins de deux semaines.

Malgré l'importance du (CHV-1) dans les cliniques vétérinaires, peu d'informations sont connues à propos de la biologie de cet agent pathogène. Dans le but de mieux comprendre l'impact du (CHV-1) sur la cellule hôte, nous allons étudier l'impact du (CHV-1) sur les microARNs cellulaires, des petits ARNs non-codants qui peuvent réguler l'expression génique de gènes spécifiques. Dans les dernières années, il a été découvert que pour certaines infections virales, il existe des microARNs cellulaires pouvant affecter l'infection notamment au niveau de la réponse immune innée.

Notre hypothèse de travail est que l'infection par le CHV-1 module les niveaux d'expression de certains microARNs cellulaires pour promouvoir la réplication virale. Notre premier objectif sera de déterminer les changements au profile de microARNs cellulaires dans les cellules canines MDCK suite à l'infection par le CHV-1 via une stratégie de micropuces. Une fois que des microARNs dont leur niveau a changé au cours de l'infection seraient identifiés, ces résultats seront validés par Northern blot avec deux souches virales dont les séquences des génomes complets sont disponibles. Les cibles potentielles de ces miRNAs seront déterminées *in silico*, puis leur fonctionnalité testée en utilisant des gènes rapporteurs. Le deuxième objectif sera de déterminer l'impact des gènes cellulaires ciblés sur la réplication virale en modulant leur expression à la baisse via des siARNs ou par surexpression dans les cellules infectées.

Les résultats de ce projet contribueront à une meilleure compréhension de la relation du CHV-1 avec la cellule hôte.



45 - L'entrée du Canid herpesvirus 1 dans les cellules épithéliales

Mohamed Eisa¹, Angela Pearson¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Le Canid herpesvirus 1 (CHV-1) est un agent pathogène vétérinaire qui cause des infections respiratoires et génitales chez les chiens ainsi que chez d'autres canins tels que les renards. Aucun traitement efficace n'est disponible. Peu est connu sur la biologie du CHV-1. L'étude de l'entrée de virus herpès simplex 1 (VHS-1) a révélé que la voie d'entrée du virus varie selon le type cellulaire. Le VHS-1 entre par fusion avec la membrane plasmique dans les cellules de rein de singe vert (cellules Vero), tandis qu'il entre par endocytose dans les cellules humaines HeLa. Le but de ce projet est d'identifier les voies d'entrée impliquées dans l'infection par le CHV-1. Notre hypothèse de travail est que le CHV-1 utilise différentes voies d'entrée selon le type de cellule hôte.

Notre premier objectif sera de déterminer l'impact d'inhibiteurs pharmacologiques des voies d'entrées et des systèmes de transport intracellulaire sur l'infection par le CHV-1. Les cellules Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) non-polarisées ou polarisées seront infectées en présence de l'inhibiteur ou en parallèle avec le véhicule seulement. La concentration optimale de chaque inhibiteur sera déterminée préalablement pour s'assurer d'une concentration permettant une forte inhibition de la voie ciblée tout en évitant des concentrations pouvant être toxiques aux cellules ou ayant un effet virucidal.

Le second objectif sera de tester si l'impact des inhibiteurs qui affectent les niveaux des titres viraux est dû à un effet au niveau de l'entrée virale ou sur d'autres étapes de la réplication en modifiant le temps d'ajout de l'inhibiteur et l'étape de la réplication virale où l'inhibiteur est ajouté.

Les résultats de ce projet contribueront à une meilleure compréhension de la relation du CHV-1 avec la cellule hôte, et à long terme au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.



46- L'interaction entre l'autophagie et le cycle de réplication du virus de l'hépatite Delta

Marwa khabir¹, Mathieu Blanchet^{1,2}, Patrick Labonté¹

¹INRS Institut Armand-Frappier, Laval, Canada, ²Replicor

Le virus de l'hépatite B (VHB) est le principal agent étiologique responsable des cirrhoses et du cancer du foie à travers le monde. Actuellement, il est estimé que 240 million d'individus sont chroniquement infectés par ce virus. Parmi les individus infectés par le VHB, 17 million sont également porteurs du virus de l'hépatite Delta (VHD). Le VHD est un virus satellite qui requiert le VHB pour compléter son cycle de réplication. Une co-infection par les VHB et VHD aggrave significativement les risques de complications hépatiques graves chez les patients. Par conséquent, il est crucial de comprendre les facteurs de l'hôte qui favorisent la réplication de ces virus et l'établissement de leurs chronicités. L'autophagie est un mécanisme cellulaire assurant l'homéostasie cellulaire. Elle permet la dégradation des agents pathogènes (Xénophagie). Par conséquent, l'autophagie fait partie de la réponse antivirale de l'hôte. Par contre certains virus peuvent profiter de ce mécanisme pour assurer leur cycle de réplication. D'ailleurs, plusieurs études ont montré le rôle proviral de l'autophagie vis-à-vis au VHB. Puisque, le VHD est un virus satellite du VHB nous supposons que le VHD, lui aussi, bénéficie de l'autophagie. Pour vérifier notre proposition, nous avons évalué l'effet de l'inhibition et de l'activation de l'autophagie sur le cycle de réplication du VHD dans des cellules exprimant les protéines virales par RT-qPCR. Nos résultats préliminaires montrent que l'autophagie a un effet proviral sur la sécrétion du VHD. De plus, nous avons déterminé les protéines virales responsables de l'activation de l'autophagie par immunobuvardage de type western. Nos résultats préliminaires confirment que les protéines propres au VHD induisent l'autophagie mais elles bloquent le flux autophagiques. Par la suite, nous explorons l'interaction entre le cycle de réplication et les étapes du processus autophagique par immunofluorescence.



47 - Identification d'UL24.5, une nouvelle protéine du virus de l'herpès simplex de type 1 impliquée dans la neuropathogénèse

Slimane Dridi¹, Nicolas Richerieux¹, Carmen Elena Gonzalez Suarez¹, Carolina Sanabria-Solano¹, Angela Pearson^{1*}

¹ INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, CANADA

Suite à l'infection par le virus de l'herpès simplex-1 (VHS-1) au niveau des muqueuses, celui-ci se réplique, infecte les terminaisons nerveuses et établit sa latence dans les ganglions nerveux sensitifs. Sa réactivation provoque une réinfection endogène asymptomatique ou symptomatique associée à l'apparition de lésions cutanées. Le gène *ul24* code pour la protéine UL24 exprimée avec une cinétique tardive au cours du cycle de réplication virale. Il y a six transcrits *UL24* débutant à trois sites d'initiation de transcription différents et qui se terminent à deux sites de polyadénylation différents, celui du gène *ul24* et celui du gène *ul26*. La présence d'un troisième site d'initiation à la transcription interne à l'ORF d'*UL24* dans le même cadre de lecture a mené à l'hypothèse que ces transcrits pourraient être à l'origine de l'expression de protéines non identifiées à ce jour. Les objectifs de mon projet consistent en (I) l'identification d'UL24.5 une nouvelle protéine virale du VHS-1, (II) déterminer le rôle d'UL24.5 dans la réplication virale *in-vitro* et enfin (III) d'évaluer le rôle d'UL24.5 *in-vivo*.

(I) Pour tester notre hypothèse, nous avons construit un virus exprimant une étiquette HA au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine UL24 (vBAC_UL24HA). L'analyse de l'expression de la protéine UL24 en contexte d'infection par vBAC_UL24HA nous a permis de détecter une autre protéine à ~ 17kDa exprimée avec une cinétique tardive que nous avons nommé UL24.5. (II) L'infection par un virus déficient en UL24.5(vBAC_UL24.5negHA) a permis d'évaluer *in-vitro* une production virale comparable à celle d'un virus sauvage au cours du temps. (III) L'utilisation de vBAC_UL24.5negHA dans un modèle murin d'infection oculaire a permis d'observer une persistance de l'inflammation péri-oculaire s'accompagnant d'une augmentation de la fréquence de troubles neurologiques. Une analyse bioinformatique suggère que la protéine UL24.5 semble être conservée chez les α -herpèsvirus-humains et pour certains α -herpèsvirus non-humains.



48 - Importance des protéines Dok-1 et Dok-2 lors de l'infection par le VHS-1

Soumia Lahmidi¹, Mitra Yousefi¹, Slimane Dridi¹, Ulrike Strunk², James R. Smiley², Pascale Duplay^{1*} et Angela Pearson^{1*}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada; ²Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

*Co-corresponding authors

Le virus de l'herpès simplex-1 (VHS-1) se réplique durant l'infection aiguë au niveau des muqueuses puis il rejoint les ganglions tri-géminaux (TG) où il établit sa latence dans les neurones. La réponse immunitaire (RI) cellulaire est importante pour le contrôle de l'infection aiguë et le maintien de la latence virale. Les protéines Dok-1/Dok-2 régulent négativement les réponses en aval de plusieurs récepteurs immunitaires dans les cellules lymphoïdes et myéloïdes. Cependant, l'importance de Dok-1/Dok-2 dans le contrôle de l'infection virale est inconnue. Nous avons testé l'hypothèse que Dok-1/ Dok-2 modulent la RI anti-VHS-1. Suite à une infection oculaire par le VHS-1, les souris déficientes en Dok-1/Dok-2 (DKO) présentaient **i)** une réplication virale sur le site oculaire similaire aux souris sauvages (WT) **ii)** une réponse TCD8⁺ spécifique à VHS-1 diminuée dans la rate comparativement aux WT à huit jours post-infection **iii)** une disparition quasi-complète de cellules TCD8⁺ spécifiques à VHS-1 dans la rate durant la phase mémoire alors qu'elles persistaient dans les WT **iv)** un nombre plus faible de cellules TCD8⁺ spécifiques à VHS-1 recrutées dans les TG durant l'infection aiguë et latente **v)** une réactivation virale détectée plus tôt dans les cultures de TG *ex-vivo*. Ainsi, nous avons mis en évidence que Dok-1/Dok-2 sont nécessaires pour maintenir une réponse TCD8⁺ contre le VHS-1 et qu'elles affectent négativement la réactivation du VHS-1 à partir de la latence. Par la suite, nous nous sommes demandés si le VHS-1 pouvait cibler Dok-1/Dok-2 afin d'échapper à la RI. Nous avons découvert que le VHS-1 induit la phosphorylation des protéines Dok-1/Dok-2 et une dégradation sélective de Dok-2 *in vitro*. Nous proposons que la phosphorylation des Dok induite par le VHS-1 et la dégradation de Dok-2 sont des mécanismes d'évasion immunitaire pour inactiver les cellules T qui jouent un rôle important dans la pathogenèse du VHS-1.



***Résumés des
présentations d'affiches
Session 2***



Session d'affiches 2 – Vendredi 10 novembre

# Poster	Présentateur	Thèmes	Remarques
A	Rita Gouesse	Cancérologie	*bref, mon projet
B	Olivier Seguin	Immunologie	*bref, mon projet
C	Lea Bourguignon	Immunologie	*bref, mon projet
D	Visnu Chaparro	Immunologie	*bref, mon projet
E	Ghizlane GaouGaou	Microbiologie et biotechnologie	*bref, mon projet
F	Sophie Robitaille	Microbiologie et biotechnologie	*bref, mon projet
G	Mohamed Haddad	Neurosciences	*bref, mon projet
H	Morgane Lambert	Neurosciences	*bref, mon projet
I	Merve Kulbay	Toxicologie	*bref, mon projet
J	Wesley Freppel	Virologie	*bref, mon projet
K	Clement Mazeaud	Virologie	*bref, mon projet
L	Cloé Esposito	Virologie	*bref, mon projet
49	Laurent-Olivier Roy	Cancérologie	
50	Vincent Lacasse	Cancérologie	
51	Lorena Oliveira	Cancérologie	
52	Mélanie Busby	Cancérologie	
53	Mirtha William	Immunologie	
54	Xavier Dagenais-Lussier	Immunologie	
55	Roxann Hétu-Arbour	Immunologie	
56	Sophie Chagneau	Immunologie	
57	Gabriel Chamberlain	Immunologie	
58	Ilona Gdovinova-Lamy	Immunologie	
59	Sasha Silva	Immunologie	
60	Marie-Claude Carrier	Microbiologie et biotechnologie	
61	Joanie Lemieux	Microbiologie et biotechnologie	
62	Karine Duquette-Lozeau	Microbiologie et biotechnologie	
63	Anissa Brahami	Microbiologie et biotechnologie	
64	Jonathan Vyskocil	Microbiologie et biotechnologie	
65	Mondher Khdhiri	Microbiologie et biotechnologie	
66	Francois D'Heygere	Microbiologie et biotechnologie	
67	Mohammad Reza Naghdi	Microbiologie et biotechnologie	
68	Nicolas Jolivet	Microbiologie et biotechnologie	
69	Emilie Boutet	Microbiologie et biotechnologie	
70	Carlos Eduardo DulceyJordan	Microbiologie et biotechnologie	
71	Judith Mogouong	Microbiologie et biotechnologie	
72	Pravil Pokharel	Microbiologie et biotechnologie	
73	Aurélie Devinck	Microbiologie et biotechnologie	
74	Krysten Le Luel	Microbiologie et biotechnologie	
75	Hana Trigui	Microbiologie et biotechnologie	
76	Pauline Coulon	Microbiologie et biotechnologie	
77	May Landry	Microbiologie et biotechnologie	
78	Ina Pusca	Neurosciences	
79	Priyanka Jamadagni	Neurosciences	
80	Yann Ayotte	Pharmacochimie	
81	Mustapha Iddir	Pharmacochimie	
82	Kevin Muru	Pharmacochimie	
83	Pascal Chhay	Toxicologie	
84	Christine Kirady	Toxicologie	
85	Simon Boudreault	Virologie	
86	Daniel Garcia Cabanillas	Virologie	
87	Alain Le Coupanec	Virologie	





A - Une exposition périnatale aux Retardateurs de Flammes Bromés inhibe E-cadhérine et le récepteur α aux hormones thyroïdiennes dans les glandes mammaires de rats à la puberté

Rita-Josiane Gouesse^{1,2}, Mélanie Lavoie^{1,2}, Elham Dianati^{1,2}, Michael G. Wade³, Barbara F. Hales⁴, Bernard Robaire^{4,5}, Isabelle Plante^{1,2}

¹INRS, Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada, ²Centre de recherche Biomed, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, Canada, ³Health Canada, Environmental Health Science and Research Bureau, Ottawa, ON, Canada, ⁴McGill University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology & Therapeutics, Montreal, QC, Canada, ⁵McGill University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, Montreal, QC, Canada

Les glandes mammaires se développent majoritairement de façon hormonodépendante lors de la puberté, la gestation et la lactation. Il a été démontré qu'une exposition à des perturbateurs endocriniens (PE) peut altérer ce processus et influencer la cancérogenèse du sein. Les retardateurs de flammes bromés (BFRs) sont des composés chimiques ubiquitaires, ajoutés aux objets industriels afin de réduire leur inflammabilité et combustion, et ayant des propriétés de PE. Le but de notre étude est de déterminer les effets d'une exposition aux BFRs sur le développement des glandes mammaires et le cancer du sein, ainsi que les mécanismes cellulaires impliqués dans la toxicité des BFRs. Des rats femelles ont été exposées oralement à trois concentrations d'un mélange de BFRs représentatif de l'exposition humaine, et délivrant les doses de 0 (contrôle), 0.06, 20 ou 60 mg de BFRs/kg/jour. Les mères ont été exposées deux semaines avant l'accouplement, durant la gestation et l'allaitement, entraînant une exposition périnatale des ratons. Les glandes mammaires des ratons femelles ont été échantillonnées à la puberté. Une diminution significative du niveau protéique d'E-cadhérine (jonctions adhérentes) a été observée à la puberté chez les ratons exposés à la plus faible dose de BFRs, alors que les protéines jonctionnelles β -caténine, connexine 26 et connexine 43 n'étaient pas affectées. Aucun effet n'a été démontré sur le taux protéique des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Cependant, la plus faible dose de BFRs a induit une diminution du niveau protéique du récepteur aux hormones thyroïdiennes alpha (TR α). Nos résultats suggèrent qu'une exposition périnatale aux BFRs induit une perturbation de l'adhésion cellulaire et de l'axe thyroïdien à la puberté, une période critique du développement et de la cancérogenèse mammaire. Des études supplémentaires menées in vitro permettront de comprendre le lien entre TR α et E-Cadhérine, ainsi que leur implication dans la toxicité des BFRs.



B - L'importance des SNAREs dans la biogénèse de la vacuole parasitophore de *Leishmania*

Olivier Séguin¹, Albert Descoteaux¹

¹ INRS-IAF

Leishmania est le parasite responsable de la leishmaniose, une maladie tropicale négligée endémique dans près de 98 pays et qui se présente sous forme cutanée, mucocutannée et viscérale. Pour survivre à l'intérieur des macrophages de son hôte mammifère, le parasite transforme le phagosome en vacuole parasitophore (PV) qui peut être soit communale ou individuelle selon l'espèce. À ce jour, peu est connu sur la formation de ces PV et la raison derrière leurs différences. Nous proposons que les "Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptors" (SNAREs), de petites molécules dirigeant la fusion membranaire, joue un rôle central quant aux différences de formation des PV. Par microscopie confocale sur des "bone marrow macrophages" (BMM), nous avons démontré que la composition en SNAREs des PV communales et individuelles diffère énormément, les PV communales de *L. amazonensis* ayant une concentration de SNAP23 (membrane plasmique), VAMP3 (endosome de recyclage), STX18 (réticulum endoplasmique) et Vti1A (trans-golgi) tandis que seul VAMP8 (endosome tardif) se voit recruté aux PV individuelles de *L. major*. Par l'utilisation de souris VAMP8 KO et VAMP3 KO, nous avons démontré que l'absence de VAMP8 n'affecte pas la survie des différentes espèces de *Leishmania* tandis qu'en absence de VAMP3 la taille de la vacuole ainsi que la croissance de *L. amazonensis* sont augmentées et ce malgré une augmentation du recrutement de TCIRG1, une sous-unité de la pompe à proton, ce qui indique un rôle pour VAMP3 dans le contrôle de l'infection. Nous poursuivons présentement nos études des BMM VAMP3 KO sur SNAP23, un partenaire de VAMP3, ainsi que sur VAMP8 qui est apte à remplacer VAMP3 en son absence et nous intéressons également au rôle de VAMP3 dans la présentation antigénique. En conclusion, la SNARE VAMP3 joue un rôle important lors du contrôle du développement de *L. amazonensis*.



C - Compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires, induit par le virus de la mosaïque de la papaye, conduisant au développement d'une réponse immunitaire anti-tumorale

Léa Bourquignon¹, Denis Leclerc², Alain Lamarre¹

¹INRS-IAF, ²CHU de Québec/U Laval

Les thérapies actuelles utilisées contre le cancer ne sont pas toujours efficaces et ne permettent pas une protection contre les métastases ou les récives. De plus elles sont néfastes pour l'organisme entier.

Une alternative est de faire intervenir son propre organisme, en stimulant et éduquant son système immunitaire afin de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses.

Les nanoparticules de virus de plantes (VLP), ayant la même structure virale mais sans matériel génétique infectieux, provoquent une réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales. Elles sont reconnues par le système immunitaire grâce à leurs épitopes de surface, et entraînent une réponse immunitaire cellulaire et humorale.

Au laboratoire nous étudions le virus de la mosaïque de la papaye (PapMV). Il a été montré que des injections intra-tumorales de PapMV permettent un ralentissement de la croissance de la tumeur. Cela modifie également le microenvironnement, en augmentant les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T CD8+ antigène tumoral-spécifique. Nous avons également montré que PapMV est reconnu par TLR7, et qu'il permet la production d'IFN- α via MyD-88 et IRF7.

On suppose que PapMV, à travers sa signalisation, entraîne la production de cytokines, permettant le recrutement de cellules immunitaires spécifiques et ainsi diminuer l'immunosuppression existante dans le microenvironnement tumoral.

Pour cela nous utilisons un mélanome murin, B16, injecté en sous cutanée. Mais nous souhaitons étendre nos données à d'autres types de cancers (colon, poumons, sein). PapMV est ensuite injecté en intra-tumorale, puis la composition de l'infiltrat est analysée. Des données préliminaires suggèrent une augmentation des macrophages de type M1, pro-inflammatoires, en présence de PapMV.

Des expériences en cours utilisent PapMV en intraveineux afin de vérifier son effet de façon systémique.

Nous souhaitons à long terme comprendre par quels mécanismes (cytokines, expression de gènes) PapMV effectue son effet d'immunostimulateur, et s'il permet une protection contre les métastases et les récives.

D - Nouvelles perspectives sur l'infection causée par *Leishmania donovani*. Une histoire de traduction

Visnu Chaparro¹, Aude Zimmermann¹, Louis-Philippe Leroux¹, Julie Lorent³, Guillermo Arango Duque², Albert Descoteaux², Ola Larsson³, Maritza Jaramillo¹

¹INRS Institut Armand-Frappier, ²INRS-Institut Armand-Frappier and Centre for Host-Parasite Interactions, ³Department of Oncology-Pathology - Karolinska Institute

Problématique : Le contrôle de la synthèse des protéines (c.-à-d. la traduction de l'ARN) représente un mécanisme rapide pour la régulation de l'expression génétique. Il a été rapporté que la dérégulation de ce processus peut contribuer au développement de différentes pathologies. Cependant, son impact sur les infections causées par parasites protozoaires est très peu caractérisé. Notre groupe s'intéresse au rôle du contrôle de la traduction dans l'infection par le parasite protozoaire *Leishmania donovani*, l'un des agents causaux de la leishmaniose viscérale.

Hypothèse : La traduction d'ARNm liés à la pathogenèse de *Leishmania donovani* seront affectées au début de l'infection des macrophages murins.

Méthodologie : Nous avons dérivé des macrophages murins de la moelle osseuse et par la suite ils ont été infectés soit avec des promastigotes et ou des amastigotes de *L. donovani*. Nous avons également utilisé le profil des polysomes et le séquençage du transcriptome (RNA-seq) pour évaluer les changements dans les taux de traduction globale ainsi que pour identifier les ARNm contrôlés de façon traductionnelle. En parallèle, nous avons étudié les voies signalétiques impliquées dans la régulation de la traduction par l'immuno- buvardage de type Western,.

Résultats : Nous avons observé une augmentation de la traduction globale concomitante avec une augmentation de l'activité de mTORC1 au début de l'infection. De plus, nous avons pu identifier un grand nombre d'ARNm avec une traduction différentielle (d'une manière spécifique à la forme du parasite). Ces ARNm sont liés à un vaste groupe de processus qui sont connus pour être modulés dans les macrophages pendant l'infection à *L. donovani*.

Conclusion : Notre travail fournit des preuves pour la première fois de l'importance du contrôle traductionnelle dans la pathogenèse de *L. donovani*.



E - Influence de la résistance aux antibiotiques de type β -lactame sur la radiorésistance d'*Escherichia coli* O157:H7

Ghizlane Gaougaou¹, Yosra Ben Fadhel¹, Eric Déziel¹, Monique Lacroix¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Escherichia coli (E. coli) O157:H7 est l'un des principaux agents pathogènes responsables des toxico-infections d'origine alimentaires. Il se transmet à l'Homme principalement par la consommation de viande d'animaux infectés. Ces animaux sont souvent traités par des antibiotiques favorisant des résistances bactériennes par la sélection naturelle de populations transportant des mutations. Chez E. coli O157:H7 souche EDL933, des mutants résistants à l'ampicilline sont connus. Nous voulions déterminer si les populations adaptées aux antibiotiques peuvent aussi développer des résistances à d'autres types de stress tel l'irradiation- γ . Ce traitement est utilisé par les industries alimentaires pour réduire la croissance des agents pathogènes et prolonger la durée de conservation des aliments sans altérer leurs qualités. L'effet de deux gènes intervenant dans la résistance aux antibiotiques de types β -lactame, soit la β -lactamase codée par ampC et la perméase produite de ampG, sur la radiorésistance d'O157:H7 a été évalué. Des populations d'O157:H7 adaptées à 7, 15 ou à 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de kanamycine ou de carbénicilline et les mutants ΔampC , ΔampG ont été produits et irradiés à une dose de 0,4kGy. Une quantification de l'expression génique par QRT-PCR et un suivi de croissance et de viabilité ont été effectués. Les résultats ont démontré que l'irradiation augmente l'expression d'ampC et d'ampG chez O157:H7. Nous avons remarqué une radiosensibilisation des mutants ΔampC et ΔampG plus élevée due à une réduction de 2 et 2,8 $\log_{10}\text{UFC}/\text{mL}$ successivement comparativement à la souche sauvage (réduction de 1,6 $\log_{10}\text{UFC}/\text{mL}$). Cependant, O157:H7 pré-adaptée à 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de carbénicilline était complètement résistante à 0,4kGy. E. coli adaptée à la carbénicilline aurait donc développé une résistance à l'irradiation- γ , probablement par la surexpression d'AmpC et AmpG. Ces résultats peuvent constituer un grand intérêt pour les industries alimentaires quand à l'irradiation de viande obtenue directement d'animaux traités par des β -lactames pouvant affecter l'efficacité du traitement par l'irradiation.

F - Est-ce que la motilité de type swarming chez *Pseudomonas aeruginosa* nécessite la participation des systèmes de sécrétion de type VI?

Sophie Robitaille¹, Fabrice Jean-Pierre¹, Julien Tremblay^{1,2}, Eric Déziel¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Conseil National de recherches Canada

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* utilise la motilité de type swarming, un mouvement de groupe coordonné sur une surface semi-solide, pour coloniser son environnement. Deux critères essentiels sont connus pour se déplacer ainsi, soit posséder un flagelle fonctionnel et produire un agent mouillant. Un mutant qui respecte ces deux critères, mais qui présente malgré tout un défaut de swarming, a été découvert dans notre laboratoire. Celui-ci surexprime, en condition swarming, des gènes impliqués dans les trois systèmes de sécrétion de type VI (SST6) codés par *P. aeruginosa*. Ces systèmes, par la sécrétion de toxines et d'effecteurs, sont connus pour permettre la compétition entre bactéries dans l'environnement. Notre hypothèse est qu'il existe un troisième critère, en lien avec le rôle de sécrétion des SST6, nécessaire à la motilité de type swarming qui pourrait expliquer le défaut de notre mutant. Tout d'abord, une colonie en motilité de type swarming de la souche sauvage évite une colonie de ce mutant. Supportant notre hypothèse que cet évitement est dû à la surexpression des SST6, lorsque n'importe quels deux des trois systèmes sont délétés, il y a un défaut de motilité de type swarming. Plusieurs expériences, dont des co-cultures avec la souche sauvage marquée avec un fluorophore, ont été réalisées afin de compléter la motilité de type swarming des doubles mutants SST6, mais sans succès. Il semblerait que l'élément manquant à la motilité de type swarming de notre mutant ne soit pas une protéine ou molécule sécrétée et donc que les SST6 n'aient pas le rôle initialement proposé dans la motilité de type swarming. Alternativement, une expérience d'évolution dirigée de notre mutant en condition swarming est présentement en cours afin de mieux comprendre le défaut observé.



G - Relation entre le Stress oxydatif, les produits avancés de glycation et le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer

Mohamed Haddad^{1,3,4}, Morgane Perrotte^{1,3,4}, Aurélie Le page², Pamela Camponova², Tamas Fulop², Charles Ramassamy^{1,3,4}

¹INRS Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada, ²Institut de gériatrie de Sherbrooke, ³Centre de Recherche BioMed, ⁴INAF, Québec, QC, Canada

Problématique : Le stress oxydatif joue un rôle précoce dans la maladie d'Alzheimer (MA) et favorise la formation d'une variété des produits avancés de glycation (AGEs) dans le cerveau. Cependant, l'association des AGEs spécifiques et des marqueurs oxydatifs périphériques avec le déclin cognitif reste à définir afin d'établir une signature clinique pour un diagnostic précoce.

Objectif : Étudier l'association entre la capacité antioxydante totale (CAT), les Taux de protéines carbonylées (PC), les précurseurs des AGEs (méthylglyoxal (MG), glyoxal, (GO)) et des AGEs spécifiques (pentosidine, carboxyméthyl lysine (CML)) et les scores cliniques des tests cognitifs (MMSE et MoCA).

Méthodes : Les marqueurs étudiés ont été mesurés dans le sang des patients MCI (mild cognitive impairment) et atteints de la MA à différents stades et des sujets contrôles par Western Blot, ELISA et HPLC.

Résultats : Une diminution de la CAT et une augmentation des taux des précurseurs des AGE (MG et GO) sont observées précocement chez les patients MCI. Les taux des PC et du CML sont augmentés plus tard dans les groupes AD. Les taux de la pentosidine ne varient pas entre les groupes. Fait intéressant, les taux de PC et du CML sont corrélés avec les scores cliniques des tests cognitif (MMSE et MoCA).

Conclusion : Nos résultats montrent que la CAT diminue précocement au stade MCI alors que, les taux des marqueurs du stress oxydatif et d'AGEs spécifiques (CML) augmentent et corrént avec le déclin cognitif. Donc, un profil des marqueurs de stress oxydatif et des AGEs spécifiques pourraient être considérés comme un biomarqueur du déclin cognitif.

Supports : Chaire Louise & André Charron pour la maladie d'Alzheimer, INAF, Fondation INRS-IAF.



H - Étude des processus redox et des modifications structurales associées de composés phénoliques de l'huile d'olive à caractère neuroprotecteur.

Morgane Lambert de Malezieu^{1,3}, Patricia Courtel³, Erell Le Deun³, Sophie Tomasi³, Charles Ramassamy¹, Marie-Laurence Abasq³

¹INRS-IAF, ²Univ, ³Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR CNRS 6226. CORINT team, University of Rennes 1, Rennes, France.

L'adhésion à la diète Méditerranéenne est associée à une diminution des maladies chroniques. Plus récemment, cette diète est également associée à un ralentissement du déclin cognitif et particulièrement chez les personnes âgées consommant régulièrement de l'huile d'olive. Il a été démontré que les polyphénols présents dans l'huile d'olive tels que l'oleuropéine, le tyrosol, ou encore l'acide p-coumarique ont des propriétés antioxydantes intéressantes qui pourraient atténuer le stress oxydant observé dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Nous avons montré que l'oleuropéine, le Tyrosol et l'acide p-coumarique peuvent protéger les cellules neuronales en culture contre la toxicité induite par le H₂O₂ avec un effet synergique et à de très faibles concentrations (0.1 et 1 µM). Cette synergie induit notamment une modulation des facteurs de régulation rédox Nrf2 et NF kb. À l'heure actuelle, certains aspects de la métabolisation des polyphénols sont connus (glucuronidation, sulfatation, méthylation). Cependant, leur métabolisme oxydatif reste à étudier.

Notre hypothèse est que ces composés subissent des modifications oxydatives menant à l'apparition de métabolites pouvant jouer un rôle dans la neuroprotection observée. Notre objectif sera d'étudier les métabolites oxydés des polyphénols dans des conditions cellulaires et acellulaires.

À cette fin, nous proposons de combiner une approche physico-chimique et cellulaire pour comparer les métabolites des polyphénols en situations oxydatives. Nos résultats obtenus avec des outils ampérométriques couplés à la spectroscopie UV-Vis puis approfondie par HPLC-MS/MS, montrent que chacun des trois polyphénols génèrent de nouveaux métabolites, dont certains sont connus. Par contre, le mélange des trois polyphénols semble modifier ces nouveaux métabolites. Les métabolites issus des traitements cellulaires restent à analyser.

L'identification structurale des métabolites des polyphénols issus des processus redox et du métabolisme neuronal représente un enjeu important dans la compréhension des mécanismes d'action cellulaire des composés phénoliques.

Supports : FUAf, INAF, NSERC, ARED. CRSNG



I - L'expression du DFF40 chez les cellules T cancéreuses est impliquée dans les effets cytotoxiques induit par le tributylétain, un organostannique présent dans l'environnement.

Merve Kulbay¹, Bruno Johnson¹, Jacques Bernier^{1,2}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²INRS

Le tributylétain (TBT) est un puissant perturbateur endocrinien, présent dans le sang périphérique chez l'humain. Par contre, les voies de signalisations associées à ses effets, soit celles de l'apoptose, ne sont pas encore entièrement élucidés. Cela dit, il a été rapporté dans plusieurs études que les cancers agressifs étaient due à une altération de l'apoptose : les cellules cancéreuses de stade avancé présentent une expression altérée du facteur de fragmentation de l'ADN 40 (DFF40). Les cancers pouvant être initiés par des perturbateurs chimiques, il est d'intérêt d'étudier l'effet du TBT sur ces types cellulaires. L'hypothèse de recherche est qu'une inhibition de l'expression du DFF40 chez les cellules cancéreuses diminuerait les effets toxiques engendrés par l'exposition au TBT. Les objectifs de l'étude étaient 1) d'évaluer l'effet d'une exposition au TBT de cellules T cancéreuses (jurkat) déficientes en DFF40 (DFF40KO), et 2) déterminer les mécanismes cellulaires liés à une absence de l'apoptose en réponse au TBT. Pour ce faire, des jurkat DFF40KO ont été réalisés par CRISPR. Plusieurs essais in vitro ont été réalisés afin d'évaluer la toxicité du TBT sur ces cellules, dont des essais de viabilité cellulaire, de cycle cellulaire et de stress oxydatif par cytométrie en flux et de fragmentation d'ADN par gel d'agarose. Les niveaux d'expressions protéiques de PARP, pro-caspase-3 et p-H2AX ont été déterminés par Western Blot. Les résultats démontrent que les jurkat DFF40KO traités avec le TBT (0.4 à 0.6 μM) ont significativement une meilleure viabilité cellulaire et des niveaux de fragmentation d'ADN et de production de ROS comparable à l'état basal. Ceci pourrait être expliquée par une activation retardée des voies de signalisations de l'apoptose (clivage de la pro-caspase-3 et PARP, phosphorylation de l'histone H2AX). Ces résultats présentent une ouverture quant à l'effet de substances toxiques, telles les médicaments de chimiothérapie, chez les cellules DFF40KO.



J - Étude de l'altération de l'interface réticulo-mitochondriale par les flavivirus

Wesley Freppel¹, Anaïs Anton¹, Clément Mazeaud¹, Laurent Chatel-Chaix¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les infections par les flavivirus tel que les virus de la dengue (VDEN) et Zika (VZIK), constituent un enjeu de santé publique majeur dans le monde surtout en l'absence actuelle de traitements antiviraux. Ceci est en partie dû à notre compréhension très modeste des mécanismes moléculaires régissant le cycle réplcatif des flavivirus.

Suite à leur entrée dans la cellule, ces flavivirus remodelent les organelles membranaires cytoplasmiques et induisent la biogenèse des usines de réplication virales à partir du réticulum endoplasmique (RE). Par ailleurs, nous avons récemment démontré que la protéine virale NS4B induit une élongation drastique des mitochondries, lesquelles font des contacts avec les usines de réplication et ce, de manière provirale. Ceci est accompagné d'une altération massive des contacts entre le RE et les mitochondries, appelés MAMs, résultant en une atténuation de la signalisation précoce de l'immunité innée.

Ce projet vise à mieux comprendre les mécanismes moléculaires régissant le contrôle morphologique et fonctionnel du compartiment réticulo-mitochondrial par le VDEN et le VZIK notamment au niveau de leur réplication virale et de l'immunité innée.

Tout d'abord, nous analyserons l'influence des protéines NS4B du VDEN et VZIK exprimées seules sur l'intégrité des MAMs. Nous identifierons ensuite les déterminants conservés de NS4B importants dans ce processus ainsi que sur l'élongation des mitochondries. Dans un deuxième temps, nous évaluerons comment l'infection par VDEN et VZIK interfère avec les différentes composantes de la voie de signalisation de l'immunité innée. Finalement, nous étudierons l'impact de la modulation de la quantité de MAM sur la réplication virale et la réponse immunitaire innée.

Ces études permettront de mieux comprendre comment les flavivirus parasitent des machineries cellulaires et/ou des organites afin d'établir un environnement cytoplasmique favorable à la réplication. Ces nouveaux modes de contrôle du cycle viral pourraient ultimement représenter de nouvelles cibles thérapeutiques contre ces pathogènes.



K - Identification de nouveaux facteurs cellulaires et viraux impliqués dans la régulation spatio-temporelle du métabolisme des ARN Flaviviraux

Clement Mazeaud¹, Wesley Freppel¹, Laurent Chatel-Chaix¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les infections par les Flaviviridae constituent des enjeux de santé publique importants. Le virus de la dengue (VDEN) et le virus Zika (VZIK) du genre Flavivirus, ou encore le virus de l'Hépatite C (VHC), un Hepadnavirus, en sont très représentatifs.

L'efficacité d'infection de ces virus, possédant un génome d'ARN simple brin de polarité positive (ARNg), repose en premier lieu sur le ciblage rapide, post-entrée de l'ARNg vers le réticulum endoplasmique (RE), site de sa traduction, et ce, afin d'éviter sa dégradation par les nucléases cellulaires et sa reconnaissance aux senseurs d'ARN pathogène. On ignore si ce trafic implique la voie classique de ciblage traduction-dépendante ou la voie plus spécifique traduction-indépendante faisant intervenir le récepteur p180/RRBP1 dans certains cas. Par la suite, une régulation complexe de l'équilibre entre la réplication de l'ARNg, sa traduction et son encapsidation est requise. En effet ces processus ne peuvent pas se produire en même temps et doivent donc être coordonnés dans le temps et dans l'espace via des mécanismes encore incompris. En nous basant sur nos travaux qui ont mis en lumière un complexe ribonucléoprotéique cellulaire impliqué dans le cycle de réplication du VHC, nous faisons l'hypothèse que ses composantes sont exploitées par VDEN et VZIK afin de réguler la transition entre la réplication de l'ARNg et son encapsidation.

En utilisant différents systèmes rapporteurs infectieux et des approches de modulation d'expression génique combinées à des techniques de visualisation microscopique d'ARN par hybridation in situ, nous étudions le(s) rôle(s) de p180/RRBP et de certains facteurs cellulaires de la RNP que nous avons identifiées tel que YB-1, C1QBP, DDX6, IGF2BP2 et LARP1 sur le destin de l'ARNg du VZIK et du VDEN.

Si l'utilisation de ces cofacteurs est conservée chez les Flaviviridae, ils pourraient représenter de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour le développement d'antiviraux à large spectre.



L - Développement d'un nouveau système de délivrance de vaccin à base de nanohydrogels pour application vétérinaire

Cloé Esposito¹, Plamen Kirilov², Gaëlle Roullin^{1*}

¹ Laboratoire de Nanotechnologies Pharmaceutiques, faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal QC, Canada, ² Université de Lyon (UCBL), Biologie Tissulaire et Ingénierie Thérapeutique UMR 5305 et Vecteurs Colloïdaux et Transport Tissulaire, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, France, * Corresponding authors: vg.roullin@umontreal.ca

La vaccination des troupeaux demeure la stratégie essentielle pour prévenir et lutter contre la propagation du virus de la fièvre catarrhale ovine (BTV). Malgré des améliorations récentes, la vaccination des troupeaux présente encore certaines limitations. Dans le but de promouvoir une vaccination au long terme, donc une meilleure adhérence au traitement, nous avons synthétisé et caractérisé des nanogels chargés en BSA, molécule modèle pour le BTV. Méthodes Préparation des nanoparticules (NPs). Les NPs de chitosane/ chondroïtine sulfate (CH-CHS) et chitosane/ dextran sulfate (CH-DEX), chargées en BSA-FITC, ont été synthétisées par un procédé de gélation ionique. Caractérisation. La taille, l'indice de polydispersité, le potentiel zêta et la stabilité des NPs ont été évalués à 25 °C et 37 °C. De plus, les interactions physicochimiques des divers polymères avec la BSA dans les NPs ont été évaluées en spectrométrie infrarouge et par calorimétrie différentielle à balayage de 25°C à 350°C. Efficacité d'encapsulation et étude de libération in vitro à 37°C. Les surnageants de NPs encapsulant la BSA-FITC ont été analysés pour déterminer la quantité de BSA libre par fluorométrie à 518 nm. Résultats/Discussion La complexation ionique des polyanions avec le chitosane a permis de synthétiser un système nanoscopique structuré de taille compatible avec une injection sous-cutanée (< 400 nm). L'encapsulation de la BSA est possible par auto-assemblage de faibles énergies avec les biopolymères. De plus, l'efficacité d'encapsulation s'est révélée significativement différente entre les formulations CH-CHS et CH-DEX, avec des taux d'encapsulation de 50 à 90 %. Finalement, les profils de relargage des biomolécules ont montré des taux de libération > 90 % dans les 3 jours pour la formulation CH-CHS. Conclusion La formulation CH-CHS s'est avérée la combinaison la plus prometteuse au niveau de l'encapsulation et de la libération prolongée de la molécule-modèle via la modulation des propriétés physicochimiques des biopolymères.



49 - Le Transforming Growth Factor-bêta comme nouveau biomarqueur pronostique pour le glioblastome.

Laurent-Olivier Roy¹, Marie-Belle Poirier², David Fortin²

¹Université de Sherbrooke, département de pharmacologie, ²Université de Sherbrooke, département de chirurgie

Introduction : Les glioblastomes (GBM) représentent le type de tumeur cérébrale primaire maligne la plus fréquente et agressive chez les adultes. La réponse à la thérapie standard est transitoire, la récurrence est inévitable et la survie globale médiane des patients est inférieure à 15 mois. Le phénotype malin des GBM se caractérise par une prolifération et une invasion anarchiques ainsi que par des capacités de radio-chimiorésistance. Ces caractéristiques sont fortement influencées par le transforming growth factor-bêta (TGF-b). Par conséquent, nous avons émis l'hypothèse que l'expression du gène TGF-b pourrait être corrélée avec la survie globale des patients atteints de GBM (OS) et être utilisée comme biomarqueur pronostique.

Résultats : En utilisant le qPCR, nous avons étudié l'expression de TGF-b1 et -b2 dans des spécimens de 159 GBM récoltés pendant la chirurgie. Nous avons constaté que les deux isoformes étaient significativement surexprimés dans les tumeurs (33 et 11 fois respectivement). Alors que le TGF-b1 était l'isoforme dominant dans les tumeurs nouvellement diagnostiquées, aucune différence significative n'a été observée dans les GBM récurrents. En outre, les taux d'expression de TGF-b1 corrèlent significativement avec l'OS et la survie sans progression (PFS) chez les patients nouvellement diagnostiqués. Fait intéressant, lors de la récurrence, aucune des isoformes n'a eu d'influence significative sur la survie.

Conclusion : Dans cette étude, nous montrons que TGF-b1 est l'isoforme dominant dans les GBM nouvellement diagnostiqués plutôt que le TGF-b2 précédemment reconnu. À notre connaissance, cette étude est la première à révéler une corrélation significative entre l'expression du gène TGF-b1 et l'OS ou le PFS dans les GBM nouvellement diagnostiqués. Par conséquent, nous croyons que TGF-b1 pourrait être utilisé comme biomarqueur pronostique et / ou cible thérapeutique, ce qui pourrait influencer la planification du traitement et le suivi clinique des patients GBM.



50 - Caractérisation fonctionnelle d'Accum, une technologie de détournement de l'adressage pour les conjugués anticorps-médicament de nouvelle génération

Vincent Lacasse¹, Simon Beaudoin¹, Jeffrey Leyton¹

¹Université de Sherbrooke, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Centre d'Imagerie Moléculaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

Problématique : Le cancer touchant près d'un canadien sur deux, l'amélioration des traitements reste une priorité du système de santé. L'arrivée des Conjugué Anticorps-Médicament (CAM) promettait une révolution dans le traitement du cancer. Malgré cela, les cellules cancéreuses arrivent à réduire la concentration intracellulaire des agents chimiothérapeutiques, via une altération de l'adressage intracellulaire, et à éviter l'apoptose. Notre laboratoire a développé la technologie Cell Accumulator (Accum) qui permet aux CAM de prendre le contrôle de leur adressage et d'être redirigés vers le noyau. Il en résulte une forte augmentation de la concentration intracellulaire des CAM ainsi que de leur cytotoxicité. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacent à l'activité d'Accum permettra d'exploiter le plein potentiel de cette technologie et d'améliorer l'efficacité des traitements par CAM.

Méthodologie : Nous avons utilisé la cytométrie de flux pour déterminer le profil d'internalisation du Trastuzumab-DM1 (T-DM1 approuvé par Santé Canada) sur lesquels Accum était conjugué aux lysines via un maléimide réactif. Suite à un traitement de 4h au T-DM1 avec ou sans Accum, des cellules JIMT-1, lignée de cancer du sein agressif, étaient lysées et les CAM précipités via des billes recouvertes de protéine G. Les protéines associées au CAM furent ensuite analysées par immunobuvardage de type Western et par LC-MS/MS.

Résultats : L'ajout de l'Accum semble modifier la cinétique d'internalisation du T-DM1 tel que démontré par la cytométrie de flux. L'immunoprécipitation a permis de démontrer que l'Accum-T-DM1 n'a pas nécessairement besoin d'être dégradé pour interagir avec la tubuline β .

Conclusion : Ces résultats préliminaires démontrent que l'Accum, sans détériorer les propriétés de l'ADC, a le potentiel d'améliorer ce type de traitement. La compréhension des mécanismes sous-jacent de l'Accum permettra de l'exploiter à sa pleine capacité. Nous étudierons aussi l'effet d'Accum sur l'adressage et l'efficacité du T-DM1 dans des lignées cellulaires résistantes à ce dernier.



52 - Identification de nouveaux éléments régulateurs sur le gène de Cx43 (GJA1)

Mélanie Busby¹, Michael Hallett², Isabelle Plante¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Université Concordia

Malgré une hétérogénéité des cas de cancer du sein, les tumeurs peuvent être classifiées en quatre grands sous-types : luminal A, luminal B, basal-like et enrichies pour Her2. Les jonctions gap sont des canaux transmembranaires permettant la communication directe entre deux cellules adjacentes. Elles sont réputées jouer un rôle de suppresseur de tumeur en contribuant à l'intégrité des tissus normaux. Dans le cancer du sein, nos travaux récents ont cependant suggéré que le rôle et la régulation de Connexine 43 (Cx43), une protéine des jonctions gap, dépendait du sous-type de tumeur.

L'hypothèse à la base de ce projet est que des facteurs épigénétiques régulent l'expression de Cx43 et que cette régulation diffère en fonction du sous-type de cancer du sein.

Nous avons utilisé des bases de données disponibles publiquement afin de vérifier la présence et la localisation d'éléments associés à la régulation de l'expression sur le gène encodant Cx43 (GJA1).

Nos résultats montrent que, malgré l'absence d'ilots CpG dans le promoteur de Cx43, l'expression de Cx43 est fortement et inversement corrélée avec la méthylation d'une région voisine du site de départ de la transcription, particulièrement dans les cancers de type luminal A et B. De plus, une zone située dans l'intron du gène GJA1, en aval de la région promotrice connue, possède les caractéristiques d'un promoteur, telles que la présence de la machinerie de transcription liée à l'ADN, d'éléments de sensibilité à la DNase, d'une hypométhylation de l'ADN ainsi qu'un profil de modification des histones habituellement associé aux éléments régulateurs.

Ensemble, ces résultats laissent croire à l'existence d'un promoteur intronique de Cx43 inconnu jusqu'à présent. Ces données préliminaires identifiant des nouveaux mécanismes de régulation du gène Cx43 devront être confirmées expérimentalement.

53 - Les protéines 4E-BP1 et 2 contrôlent les réponses anti-inflammatoires des macrophages via la répression traductionnelle de l'IL-10 et COX-2

Mirtha William¹, Louis-Philippe Leroux¹, Julie Lorent², Visnu C¹, Marie-Noël M'Boutchou³, Tyson Gerber⁴, Tania Charpentier¹, Aymeric Fabié¹, Tommy Alain⁴, Charles M. Dozois¹, Simona Stäger¹, Leon Van Kempen³, Ola Larsson², Maritza Jaramillo¹

¹INRS – Institut Armand Frappier and Centre for Host-Parasite Interactions, Laval, QC, Canada,

²Department of Oncology-Pathology, Science for Life Laboratory, Karolinska Institutet, Stockholm,

Sweden, ³Department of Pathology, McGill University, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital,

Montreal, QC, Canada; Department of Pathology, Radboud University Nijmegen, Medical Centre,

Nijmegen, The Netherlands, ⁴Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Department of

Biochemistry, Microbiology and Immunology, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada.

Les macrophages sont des cellules immunitaires qui jouent un rôle primordial dans la défense de l'hôte contre les infections et dans la résolution de l'inflammation. Le contrôle traductionnel des ARN messagers (ARNm) permet au système immunitaire de répondre rapidement et efficacement aux stimuli externes. La traduction des ARNm est contrôlée en majorité par la voie « mechanistic target of rapamycin complex 1 » (mTORC1). mTORC1 exerce un contrôle strict sur l'initiation de la traduction des ARNm en inactivant les principaux répresseurs de la traduction, les protéines 4E-BP1 et 4E-BP2. Cependant, la régulation des fonctions des macrophages par mTORC1-4E-BP1/2 dans les macrophages reste encore à explorer. Pour comparer l'efficacité traductionnelle des ARNm reliés aux fonctions immunitaires des macrophages, nous avons différencié des macrophages primaires à partir de la moelle osseuse de souris C57BL/6 de type sauvages et déficients pour les répresseurs 4E-BP1/2 (4E-BP1/2 DKO). En utilisant la technique de « polysome profiling » en combinaison avec la quantification ciblée des ARNm par Nanostring, nous avons établi que l'expression de deux régulateurs majeurs de l'inflammation, l'interleukine-10 (IL-10) et la synthétase 2 de prostaglandine-endopéroxyde (PTGS2/COX-2) est régulée au niveau de la traduction par 4E-BP1/2. Nous démontrons que la dérégulation de l'efficacité traductionnelle de l'IL-10 et Cox-2 dans les macrophages 4E-BP1/2 DKO déclenche un programme anti-inflammatoire qui affaiblit leur capacité bactéricide. Il s'en suit, au niveau des mécanismes moléculaires, l'activation transcriptionnelle de gènes anti-inflammatoires (Il1ra, Nfil3, Arg1, Serpinb2) dépendante de l'activité des voies de signalisation l'IL-10-STAT3 et de la prostaglandine E₂-C/EBPβ. En conclusion, cette étude apporte l'évidence que 4E-BP1/2 limite la réponse anti-inflammatoire dans les macrophages et suggère que la modulation de son activité pourrait contribuer à modifier le phénotype des macrophages selon les conditions pathologiques tel que dans les infections et les cancers.



54 - Cibler la réponse soutenue IFN- α améliore la maintenance des cellules T-CD4 mémoires lors de l'infection par le VIH-1

Xavier Dagenais-Lussier¹, Julien Van Grevenynghe¹

¹INRS-IAF

Notre laboratoire s'intéresse aux différents mécanismes moléculaires via lesquels la mémoire T-CD4 est générée et maintenue. Pour ce faire, il est important de prendre en considération les interactions cellulaires et l'environnement tissulaire, car ils sont critiques dans le contrôle du pool de T-CD4 mémoires. Les cellules T-CD4 mémoires sont nécessaires pour la réponse immunitaire adaptative en procurant au corps des cellules spécifiques et de longue durée.

Dans le cas de l'infection par le VIH-1, ces cellules sont progressivement perdues menant éventuellement à au SIDA si aucun traitement n'est administré. Ce projet a pour but d'identifier les effets de la production soutenue d'IFN- α lors de l'infection par le VIH-1 sur la maintenance et la survie des cellules T-CD4 mémoires. Malgré le fait que la réponse IFN- α est efficace pour gérer les infections aiguës, sa présence soutenue mène à différents problèmes immunologiques. Par exemple, les interactions entre les cellules présentatrices d'antigènes et les cellules T sont détériorées. Ce défaut réduit la réponse des cellules T et favorise la persistance virale.

Nos résultats préliminaires montrent des corrélations entre la réponse élevée aux IFN- α et la perte des cellules T-CD4 mémoires lors de l'infection par le VIH-1, ainsi que d'une réversibilité du phénotype lors de l'utilisation d'anticorps contre les récepteurs IFN- α .



55 - Wnt4 favorise la lymphopoïèse T de manière intrinsèque dans les progéniteurs de la moelle osseuse

Roxann Hétu-Arbour¹, Belma Melda Abidin¹, Edward Kwarteng¹, Krista Heinonen¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Le thymus, le seul organe où se produit la lymphopoïèse T, reçoit des progéniteurs de la moelle osseuse qui ne se sont pas complètement engagé vers la lignée des lymphocytes T. Des signaux extrinsèques et intrinsèques aux progéniteurs contribuent à réguler le développement des lymphocytes T. Wnt4 est abondamment exprimé dans les cellules épithéliales du thymus et il régule directement le nombre de cellules épithéliales et l'expansion des progéniteurs thymiques précoces. De plus, la surexpression de Wnt4 dans les cellules hématopoïétiques facilite la récupération thymique suite à une greffe de foie fœtal, mais les mécanismes moléculaires et cellulaires restent à être clarifiés. Nous avons généré des souris déficientes pour Wnt4 dans les cellules hématopoïétiques pour mieux différencier les effets dépendants du stroma ou intrinsèques aux cellules progénitrices. Bien qu'il n'y ait pas de différence dans la proportion de progéniteurs lymphoïdes multipotents exprimant Flt3, la moelle osseuse déficiente en Wnt4 ne parvient pas à contribuer à la lymphopoïèse T dans les chimères. Il y avait une diminution dans l'expansion de progéniteurs déficientes en Wnt4 en culture, démontrant un rôle intrinsèque aux progéniteurs pour Wnt4. Les progéniteurs thymiques précoces déficients en Wnt4 expriment un niveau réduit de Notch1, essentiel à la différenciation des précurseurs en lymphocytes T. De plus, les progéniteurs de la moelle osseuse Flt3⁺ montrent une diminution de IRF4 dans le noyau à l'état de base et suite à une greffe. Nos résultats démontrent que Wnt4 permet à la cellule progénitrice de la moelle osseuse de s'engager vers la lignée lymphoïde T de façon intrinsèque à la cellule. Nos observations peuvent être utiles pour le développement de nouvelles stratégies pour améliorer la récupération thymique post-greffe.



56 - Étude des mécanismes du contrôle traductionnel dans la toxoplasmose congénitale

Sophie Chagneau¹, Louis-Philippe Leroux¹, Visnu Chaparro¹, Xavier Dagenais-Lussier¹, Jennifer Raisch¹, Julien Van Grevenynghe¹, Ola Larsson², Cathy Vaillancourt¹, Maritza Jaramillo¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Karolinska Institutet

Problématique : *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) est un parasite infectant toute cellule nucléée. Le contrôle traductionnel permet de lutter contre les infections. Cependant, les agents pathogènes peuvent utiliser ce processus pour favoriser leur survie. Étant donnée l'absence de traitements efficaces contre la toxoplasmose congénitale, il est primordial de comprendre les interactions entre *T. gondii* et les cellules placentaires à l'interface mère-fœtus.

Hypothèse : Suite à nos données préliminaires démontrant que *T. gondii* module l'initiation de la traduction du trophoblaste placentaire par la voie PI3K /Akt /mTORC1, nous émettons l'hypothèse que le contrôle traductionnel des trophoblastes joue un rôle dans la toxoplasmose congénitale.

Méthodologie : L'analyse du transcriptome des macrophages infectés par *T. gondii* par RNA-seq a permis d'identifier le facteur de transcription FoxO3 comme l'une de ses cibles traductionnelles. La lignée de choriocarcinome placentaire humain, les cellules BeWo, un modèle de trophoblaste a été infecté par les souches RH et ME49 de *T. gondii* et traité ou non avec des inhibiteurs de mTOR, rapamycine et Torin-1. L'expression de FoxO3 et l'activité de mTORC1 a été analysée par Western Blot. La modulation des cibles de FoxO3 par *T. gondii* a été analysée par RT-PCR.

Résultats : Nos résultats montrent une diminution de l'expression protéique de FoxO3 dans les BeWo infectées par les deux souches de *T. gondii*. Le traitement à la rapamycine a empêché l'inhibition de FoxO3 dans les cellules infectées par la souche ME49.

Conclusion : Cette étude montre que *T. gondii* diminue l'expression de FoxO3 dans la lignée cellulaire BeWo. De plus, nos données suggèrent que la régulation de FoxO3a par la souche ME49 pourrait être dépendante de l'activation de la voie mTORC1. L'analyse des cibles transcriptionnelles de FoxO3 régulées par *T. gondii* est en cours pour cerner le rôle de leur modulation dans la toxoplasmose congénitale.



57 - Régulation de PTEN par les Cytokines

Gabriel Chamberlain¹

¹INRS - IAF

Les cytokines signalent aux cellules immunitaires la présence de pathogènes et sont nécessaires pour créer une défense efficace. Cependant, l'exposition prolongée aux cytokines peut engendrer l'effet inverse, conduisant à une immunosuppression. Les infections chroniques sont associées à l'épuisement des lymphocytes T/B, et des niveaux élevés d'expression de cytokines. Les lymphocytes s'appuient sur la signalisation PI3K/AKT afin d'interpréter les signaux extracellulaires favorisant la survie et la prolifération. Si les cytokines influencent l'épuisement des cellules B à travers le PI3K/AKT, nous devrions nous attendre à voir une modification de l'activité de PTEN, qui est l'antagoniste principal de cette voie. L'objectif de mon projet est de déterminer si les cytokines régulent l'activité des cellules B par PTEN. D'abord je vais comparer des cellules B spléniques de souris chroniquement infectées par le clone 13 de LCMV et de souris avec une infection aiguë par LCMV-Armstrong pour déterminer si une expression différente de cytokine entraîne des changements dans PTEN. Étant donné que PTEN peut être régulé par divers mécanismes, les niveaux d'ARNm seront quantifiés par qPCR et les niveaux de protéines par western blot. Pour tenir compte de la régulation post-traductionnelle, l'activité phosphatase de PTEN sera également testée. Je m'attends à ce que celle-ci augmente soit dans le niveau protéique, soit au niveau transcriptionnel ou dans l'activité de la phosphatase chez les souris infectées chroniquement, car PTEN favorise un état pro-survie/anti-prolifération similaire à l'état des cellules anergiques. Si des changements dans PTEN sont détectés, je continuerai par identifier la cytokine responsable en utilisant des anticorps pour bloquer des cytokines/récepteurs spécifiques et permettre de rétablir les niveaux de PTEN. Cette étude nous aidera à mieux comprendre la régulation de la signalisation PI3K/AKT dans les cellules immunitaires et les mécanismes derrière l'épuisement des lymphocytes B lors d'une infection chronique.





58 - Caractérisation des réseaux de cellules immunes et de cytokines aux niveaux des plaies des grands brûlés

Ilona Gdovinova-Lamy¹, Guillaume Ricaud¹, Jacques Bernier¹

¹INRS-IAF

La peau est la première ligne de la défense du corps. Les brûlures sévères sont caractérisées par le syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SRIS). Cet état rend le patient vulnérable aux infections nosocomiales pouvant conduire à son décès. Notre hypothèse est que les cytokines inflammatoires contenues dans la peau se retrouvent, suite à la brûlure, dans la circulation sanguine et donnent la naissance au SRIS et par la suite modifient la mise en place de la réponse immunitaire. L'objectif de notre étude est de déterminer des marqueurs permettant d'identifier les cellules immunitaires au niveau de la plaie de comparer le profil inflammatoire à celui retrouvé au niveau systémique. Par conséquent, identifier le lieu de naissance de la réponse SRIS responsable de l'effondrement de la réponse immunitaire. Des biopsies de peau de grands brûlés ont été faites dans les 48 premières heures suivant la brûlure. Des prélèvements sanguins ont ensuite été collectés durant une période de 14 jours. À partir de l'ARN issu des prélèvements de peau de 6 patients, les profils d'expression des gènes des cytokines et chimiokines inflammatoires, ainsi que ceux liés à l'immunité innée et adaptative ont été déterminés à l'aide d'un essai RT Profiler PCR Array. Parallèlement, la présence de cytokines inflammatoires a été déterminée à l'aide de micropuces d'anticorps à partir de 6 échantillons d'extraction protéique de peaux brûlées et comparées à ceux retrouvés dans les plasmas des patients grands brûlés ainsi que des donneurs sains. L'analyse des résultats démontre une expression importante de plusieurs gènes impliqués dans la modulation de l'immunité inflammatoire et dans l'induction de l'apoptose ou exprimée par les cellules engagées dans cette réponse.

Ces résultats supportent l'hypothèse que le développement du SRIS prend naissance au niveau du site de l'agression tissulaire. Les populations cellulaires résidentes au niveau de la peau initient cette réponse inflammatoire.





59 - Rôle de l'enzyme AID (activation-induced cytidine deaminase) dans l'infection expérimentale par *Leishmania donovani*

Sasha Silva², Simona Stager¹

¹INRS-IAF, ²INRS-Armand Frappier

Le parasite protozoaire *Leishmania donovani*, un des agents causaux de la leishmaniose viscérale (LV), est connu pour induire l'activation polyclonale des cellules B et l'hypergammaglobulinémie. L'activation des cellules B par le parasite est considérée comme ayant un effet négatif sur l'infection; en effet les souris déficientes en cellules B sont très résistantes à la LV. En outre, il a été signalé que les immunoglobulines (l'IgM et l'IgG) exacerbent la maladie. Récemment, nous avons montré que l'activation innée des cellules B pendant la LV chronique favorise l'hypergammaglobulinémie et exacerbe la maladie par une boucle de rétroaction positive impliquant l'Interféron de type I. Des niveaux élevés d'IgG à faible avidité ont été décrits pour LV. L'hypermutation somatique est cruciale pour le développement d'anticorps à haute affinité; une des enzymes impliquées dans ce processus est l'AID.

Ici, nous évaluons le rôle de l'AID pendant la VL expérimentale. Les souris déficientes en AID ont été infectées avec des amastigotes de *L. donovani* et différents paramètres au cours de l'infection ont été évalués. Les données préliminaires suggèrent que l'activation des cellules B par le parasite et les réponses Th1 spécifiques à *L. donovani* n'ont pas été affectées par le manque d'AID pendant l'infection. Néanmoins, nous avons constaté que les titres d'anticorps spécifiques de *L. donovani* ainsi que la charge parasitaire étaient plus faibles en déficit en AID par rapport aux souris WT.

Ensemble, ces résultats suggèrent que l'activation de l'AID est impliquée dans l'exacerbation de la maladie.





60 - La compétition entre un petit ARN régulateur et une protéine chaperonne dicte la régulation de l'ARNm oppA chez Escherichia coli

Marie-Claude Carrier¹, David Lalaouna¹, Eric Massé¹

¹Université de Sherbrooke

Problématique : Chez les bactéries, les petits ARN régulateurs (sRNA) sont de puissants effecteurs de la réponse au stress, qui est déclenchée par l'environnement en constant changement. Exprimés dans des conditions spécifiques, les sRNA agissent comme régulateurs post-transcriptionnels. Leur étude est essentielle pour nous permettre de comprendre, au niveau physiologique et mécanistique, comment les bactéries s'adaptent à leur environnement.

Hypothèse : Mon projet de recherche porte sur l'étude d'un sRNA appelé MicF, induit par un stress membranaire. L'interactome de MicF est peu caractérisé, ne comptant que quatre cibles. L'identification et la caractérisation de nouvelles cibles de MicF nous permettront de comprendre l'étendue de son rôle dans l'homéostasie cellulaire.

Méthodologie : L'identification de nouvelles cibles est effectuée grâce à la technique du MAPS (purification d'affinité MS2 couplée au séquençage à haut débit). Une combinaison de techniques in vivo (buvardage de type northern, essais par gènes rapporteurs) et in vitro (essais de cartographie et d'inhibition d'extension par amorce) permettent ensuite une caractérisation approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation des cibles.

Résultats : Les résultats de l'analyse du MAPS ont permis l'identification de quatre nouvelles cibles de MicF, toutes régulées positivement. Parmi celles-ci, l'ARNm oppA est d'un intérêt particulier. La protéine OppA est la composante périplasmique d'un transporteur d'oligopeptides. Nos résultats démontrent que MicF s'apparie à l'ARNm oppA dans la région du site de fixation des ribosomes, mais n'inhibe pas la traduction. MicF entre plutôt en compétition avec un régulateur négatif de la traduction d'oppA, soit la protéine chaperonne Hfq. L'interaction MicF:oppA résulte donc en la dé-répression de la traduction de la cible ARNm.

Conclusions : Mes travaux de recherche ont permis de doubler la taille de l'interactome de MicF. De plus, l'étude de la régulation d'oppA a permis l'identification d'un tout nouveau mécanisme d'action impliquant la compétition directe entre un sRNA et une protéine chaperonne.



61 - Validation d'échantillonneurs d'air et biais sur la diversité

Joanie Lemieux^{1,2}, Marc Veillette², Nathalie Turgeon², Caroline Duchaine^{1,2}

¹Université Laval, ²IUCPQ - Institut universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec

Les échantillonneurs d'air sont indispensables en aérobiologie afin de concentrer et analyser le contenu microbien de l'air. L'air très chargé en particules biologiques que sont les bioaérosols peut contenir des microorganismes pathogènes comme des bactéries, des moisissures et des virus. Les échantillonneurs de type liquide sont couramment utilisés depuis plusieurs années et impliquent une perte du liquide d'échantillonnage (évaporation) qui a lieu pendant la capture des bioaérosols. La perte de microorganismes pendant ce phénomène est mal comprise. De plus, l'aérosolisation préférentielle est la tendance de certains microorganismes à se retrouver en ratios plus élevés dans l'air comparativement à leur source originale. L'implication de l'évaporation et de l'aérosolisation préférentielle dans la variation des résultats et du biais possible induit n'a jamais été étudiée. La possibilité qu'il puisse y avoir eu sous-estimation du nombre de microorganismes et de leur diversité dans les environnements étudiés n'est pas acceptable et doit être documentée. Ce projet a pour but de caractériser la perte en quantité et en diversité lors de l'utilisation d'un échantillonneur d'air de type liquide, le Coriolisµ (Bertin Technologie). L'hypothèse principale est que l'évaporation présente dans le Coriolisµ lors de l'échantillonnage cause des biais quant à la quantification des bactéries totales présentes dans l'air et dans l'étude de la diversité microbienne. Le Coriolisµ sera évalué en inoculant sa coupe d'échantillonnage avec un mélange de cinq bactéries en concentrations déterminées par qPCR spécifiques : *Mycobacterium fortuitum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* et *Lactobacillus paracasei*. Les modifications de la population bactérienne résiduelle seront suivies en fonction du temps d'utilisation de l'échantillonneur. Les résultats permettront de connaître l'efficacité du Coriolisµ à récupérer des populations microbiennes dans l'air et à caractériser les biais qui peuvent y être associés. Deux autres échantillonneurs de type liquide seront évalués selon la même méthodologie.



62 - Impact de la méthode de compostage de la phase solide sur les bioaérosols dans les fermes laitières sous litière recyclée

Karine Duquette-Lozeau^{1,2}, Joanie Lemieux^{1,2}, Valérie Létourneau², Sébastien Fournel^{1,3}, Caroline Côté³, Stéphane Godbout³, Caroline Duchaine^{1,2}

¹Université Laval, ²CRIUCPQ, ³IRDA

La litière de fumier recyclé (fumier frais séparé et fraction solide traitée avant d'être utilisée comme litière sous les animaux) est de plus en plus présente dans les fermes laitières du Québec. Pourtant, des questions sur l'impact sanitaire humain et animal demeurent. L'influence de la méthode de traitement de la litière recyclée sur la qualité de l'air a donc été étudiée à l'intérieur de chambres expérimentales ventilées. Quatre méthodes de compostage en amas ont été testées : T1) statique; T2) retourné quotidiennement; T3) statique après 24 h dans un composteur rotatif; et T4) statique après 72 h dans un composteur rotatif. Des échantillons d'air ont été prélevés au jour 0, pendant le dépôt de la litière dans les chambres, et 5 jours après le début de l'expérimentation. Par rapport à T1, les traitements T3 et T4 sont associés à des concentrations plus importantes de bactéries cultivables au jour 0 ($p < 0,050$). Quant aux bactéries totales (qPCR), c'est au jour 5, lors d'une exposition des travailleurs dite minimale, que la différence entre T1 et les litières T3 et T4 est significative ($p < 0,050$). Pour les moisissures cultivables, aucune différence significative entre les traitements n'est constatée. La charge en *Penicillium* et *Aspergillus* de l'air évaluée par qPCR est plus élevée pour T4 comparativement à T1 ($p = 0,002$) au jour 0. Les poussières totales dans l'air, mesurées par compteur optique de particules, ont une concentration plus importante pour T4 par rapport à T1 ($p = 0,001$). Au jour 5, cette concentration diminue pour T3 et T4 par rapport à T1 ($p < 0,050$). Même si les bioaérosols bactériens sont plus élevés pour T3 et T4, les poussières totales suivent une tendance inverse. Il est difficile de se prononcer sur l'impact des traitements sur la qualité de l'air. La présence d'agents pathogènes animaux et humains dans l'air pendant l'utilisation de cette litière sera quantifiée ultérieurement.



63 - Découverte de nouveaux antibiotiques efficaces contre les bactéries multi-résistantes par métagénomique fonctionnelle

Anissa Brahami¹, Eric Déziel¹, Annie Castonguay¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Dans ce projet, nous exploitons la métagénomique fonctionnelle pour étudier la diversité microbienne encore inconnue dans le but de découvrir un nouvel antibiotique. L'étude proposée cible des lieux d'isolement à fort antagonisme bactérien, soit de l'ADN obtenu d'un biofilm microbien provenant d'un égout sanitaire d'un hôpital québécois, d'un biofilm d'effluents hospitaliers d'Égypte et d'un biofilm d'un égout sanitaire situé en aval d'un hôpital Lavallois. Une hydrolyse enzymatique des exopolymères du biofilm avant extraction d'ADN a permis d'augmenter le rendement et la qualité de l'ADN extrait. Aussi, l'usage d'une méthode de "bead-beating" adoucie a permis d'obtenir des fragments d'ADN d'une longueur d'environ 45 kb. Cet ADN a été digéré dans le but de construire des banques d'ADN à large insert. Les fragments d'ADN dont la taille était supérieure à 7 kb ont été extraits sur gel, clonés dans le vecteur pBeloBAC11, puis transformés chez *Escherichia coli* DH10B avec une efficacité d'environ $2,7 \times 10^5 \pm 0.6$ UFC/ μ g. Le criblage de cette banque a été réalisé contre la bactérie cible *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) par la méthode de double couches d'agar. Au total 50 000 clones ont été testés. Puis, en raison de certains désavantages de la méthode dont la duplication et la désorganisation des transformant *E. coli* lors du dépôt de la deuxième couche de bactéries cibles, une méthode de vaporisation de bactéries (par airbrush) a été mise au point pour améliorer le criblage et 100 000 clones ont été criblés. Des deux criblages, 15 clones sont potentiellement actifs contre SARM démontré par la présence d'une petite zone d'inhibition de croissance. Un clone en particulier présente un défaut de croissance en milieu liquide et en milieu solide. L'hypothèse est qu'une molécule serait produite par le transformant *E. coli* suite à la présence d'un insert, ce qui affecterait fortement sa croissance.



64 - Efficacité de réduction par un biofiltre percolateur des bioaérosols émis d'une porcherie.

Jonathan M Vyskocil¹, Valérie Létourneau¹, Matthieu Girard², Caroline Duchaine¹

¹Université Laval, ²Institut de recherche et de développement en agroenvironnement

Des agents pathogènes porcins sont émis dans l'air par des bâtiments d'élevage de porcs et la proximité de porcheries voisines nécessite le développement de méthodes de réduction des émissions de bioaérosols. Des mesures préventives, telles que l'emploi de systèmes de filtration de l'air sortant, peuvent être utilisées pour réduire le risque de propagation de maladies infectieuses à d'autres élevages pendant des épidémies virales ou bactériennes. La présente étude vise à caractériser l'efficacité d'un biofiltre percolateur développé par l'Institut de Recherche et de Développement en Agroenvironnement (IRDA) à réduire les bactéries et les virus émis d'une porcherie. Les bioaérosols ont été échantillonnés de façon isocinétique et simultanément en amont et en aval du biofiltre à l'aide de deux échantillonneurs d'air à haut débit (Coriolisµ, Bertin Corp.). Les échantillons ont été recueillis pendant l'été et le seront de même pendant l'automne et l'hiver. Une approche basée sur la culture et des analyses de biologie moléculaire ont permis de suivre les changements dans les concentrations et les populations microbiennes captées et émises par le biofiltre percolateur. Des résultats préliminaires démontrent une augmentation des bactéries cultivables en aval du biofiltre, mais une diminution des bactéries totales (qPCR). Des analyses de biodiversité par séquençage nouvelle génération Illumina MiSeq permettront de déterminer si les bactéries du biofiltre percolateur sont émises et si des agents pathogènes sont captés par celui-ci.



65 - La métagénomique, un boulet plus qu'une solution pour la modélisation des processus biogéochimiques : Le cycle de l'hydrogène moléculaire comme étude de cas

Mondher Khdhiri¹, Sarah Piché-Choquette¹, Julien Tremblay², Susannah G. Tringe³, Philippe Constant¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval (Québec), Canada, H7V 1B7, ²Conseil National de Recherches Canada, Montréal (Quebec), Canada, ³DOE Joint Genome Institute, Walnut Creek, California 94598, U.S.A.

Les microorganismes constituent un élément central des cycles biogéochimiques, pourtant notre compréhension de la relation entre la structure fonctionnelle des communautés microbiennes et les processus écosystémiques est encore loin d'être complète. De nouvelles tendances en microbiologie environnementale ont alors commencé à explorer l'utilité des données moléculaires (i.e. qPCR de gènes marqueurs, structure des communautés microbiennes) pour raffiner des modèles biogéochimiques ou inférer l'état métabolique des assemblages microbiens. Néanmoins, cette contribution est encore non évidente et fort controversée. Le travail présenté s'intéresse à l'étude du cycle biogéochimique de l'hydrogène (H_2), un gaz énergétique pour les bactéries qui l'oxydent (HOB). L'hypothèse émise postule que l'ajout des données moléculaires spécifiques à l'enzyme hydrogénase responsable de l'oxydation de H_2 améliorerait les projections des modèles actuellement basés sur des caractéristiques abiotiques de l'environnement. Les deux populations de HOB (faible et forte affinité) ont été activées ou désactivées par une série d'incubations de trois sols représentatifs d'une terre agricole et de monocultures de mélèzes et de peuplier. À la fin de cette incubation, l'ADN et l'ARN totaux ont été extraits du sol pour un séquençage à haut débit. Sur la base d'un ensemble de modèles Markov cachés (HMM) ainsi qu'une analyse phylogénétique, nous avons pu identifier 45 gènes codant pour la grande sous unité d'hydrogénases appartenant à 8 embranchements bactériens. Les Proteobacteria et les Actinobacteria étaient les HOB les plus dominantes dans les trois sols. La formulation de modèles prédictifs de l'activité d'oxydation de l' H_2 paramétrés avec la distribution des 45 gènes et/ou de leurs transcrits ne s'est pas avérée efficace. Nos résultats indiquent que la faible résolution des profils métagénomiques du sol obtenu avec les technologies de séquençage actuelles, combinées avec la réponse idiosyncratique des microorganismes soumis à des déterministes environnementaux limite l'application des données métagénomiques pour la modélisation biogéochimique.



66 - Modulation du signal intracellulaire di-GMP cyclique par le quorum sensing PQS et la protéine effectrice PqsE.

Francois D'Heygere¹, Servane Le Guillouzer¹, Quentin Liot¹, Eric Déziel¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Chez la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, le système PQS (*Pseudomonas* Quinolone Signal), est un système de quorum sensing basé sur la production de molécules appartenant à la famille des 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQ) capable d'activer le facteur de transcription MvfR (PqsR). Dans ce système, la régulation des gènes cibles, telles que les gènes *phz*, se fait via l'expression de la protéine PqsE codé au sein de l'opéron *pqsABCDE* suite à l'activation de MvfR par le PQS. Cependant, le mécanisme utilisé par PqsE pour induire l'expression des gènes cible reste encore obscur à ce jour.

Afin de mieux comprendre la fonction régulatrice supporté par PqsE, nous avons entrepris une étude de transcriptomique en utilisant la technologie du RNA-seq afin d'obtenir une vision globale des transcrits, incluant les ARN non-codants, contrôlés par la présence de PqsE. Via cette approche, nous avons observé que l'expression de *pqsE* a un impact sur plusieurs transcrit antisens. Parmi ces transcrits nous nous sommes intéressé au transcrit antisens formé dans la partie distale du gène *nicD*, un gène codant une diguanylate cyclase impliqué dans la synthèse de di-GMP cyclique, un messenger secondaire jouant un rôle central dans la transition entre les styles de vie sessile et planctonique. Nos résultats préliminaires suggèrent que l'interruption de la transcription antisens de *nicD* augmente la formation de biofilm, et induit la formation de variant donnant de petites colonies (ou SCV pour Small Colony Variant), des phénotypes compatibles avec une augmentation de la concentration intracellulaire du signal di-GMP cyclique.

Ces observations supportent une hypothétique relation entre le système de quorum sensing MvfR/PQS et la transition entre les modes de vie en suspension ou sous forme de biofilm, et expose un exemple de régulation de l'expression génique par la transcription antisens chez la pathogène opportuniste *P. aeruginosa*.



67 - Une approche de prédiction et caractérisation de nouveaux ARN noncodants conservés chez les procaryotes

Naghdi MR¹, Perreault J.¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

L'importance des ARN noncodants (ARNnc) dans la régulation des gènes nous a motivé à développer des outils bioinformatiques afin de poursuivre la découverte de novo d'ARNnc. Trouver de nouveaux ARNnc est problématique car cela requiert de trouver des structures conservées à travers les immenses banques de séquences publiques. Premièrement, il est difficile de trouver et d'extraire de nombreuses séquences intergéniques pour des gènes ayant une activité particulière à partir de bases de données génomiques. Deuxièmement, le temps de calcul pour la prédiction de structure secondaire d'ARNnc augmente d'une façon exponentielle à l'échelle génomique. Récemment, plusieurs logiciels de prédiction de structure secondaire conservée d'ARN ont été développés, mais la plupart sont limités au nombre des séquences et par conséquent ces logiciels n'arrivent pas à faire une prédiction de structure secondaire à l'échelle génomique. C'est ainsi que nous présentons un pipeline destiné à aider à trouver et extraire facilement des séquences intergéniques chez les procaryotes et ensuite faire une prédiction secondaire sur ces séquences avec un temps de calcul linéaire. Nous allons ensuite montrer comment choisir et analyser les meilleurs candidats prédits pour la structure secondaire d'ARN et finalement comment les valider expérimentalement par la méthode de in-line probing.



68 - L'adhésion focal chez les bactéries glissantes sur la surface est stabilisée par des andésines accessoires de façon substratum-dépendante

Nicolas Jolivet¹, Salim Timo Islam^{1,2}, Laura Faure², Gaurav Sharma³, Mitchell Singer³, Tam Mignot²

¹INRS—Institut Armand-Frappier, ²CNRS – Laboratory of Bacterial Chemistry, Marseille, France,;

³University of California – Davis, Davis, USA

Le microorganisme d'étude est *Myxococcus xanthus*, une bactérie Gram-négative utilisée pour l'étude des interactions bactériennes inter/intra- espèces. Ce modèle est souvent mentionné comme une bactérie « sociale » de part sa capacité à s'engager dans des comportements coordonnés de cellules individuelles dans des swarms. Malgré cette complexité physiologique, *M. xanthus* n'encode aucun des systèmes conventionnels de quorum-sensing bactérien. Au lieu de cela, les interactions contact-dépendantes entre la surface de *M. xanthus* et des stimuli extracellulaires sont proposées pour jouer un rôle significatif dans la physiologie complexe de la bactérie.

Chez *M. xanthus*, il existe un type de motilité de surface : le gliding. Ce type de motilité concerne les cellules individuelles et n'est effectif que sur les surfaces solides. Son fonctionnement est indépendant des flagelles et des pili ; il dépend d'un complexe protéique trans-enveloppe (complexe Agl–Glt). Cette motilité est aussi appelée motilité aventurière car elle permet aux cellules isolées d'explorer l'environnement en laissant des dépôts de polysaccharides derrière elles.

Notre étude du rôle de la protéine de la membrane externe CgID impliqué de façon non-essentielle dans le gliding a montré dans sa séquence des domaines homologues à des protéines eucaryotes impliquées dans l'adhésion à la matrice extracellulaire. Une étude microscopique du gliding a mis en évidence des différences de phénotypes entre le mutant CgID et la souche sauvage (nombre de reversion). Par ailleurs la comparaison mutant/sauvage par microscopie à fluorescence ont permis la mise en avant de phénotypes intéressants dans le comportement des complexe Agl-Glt tel que la stabilité, les reversions et la vitesse des complexes. Parallèlement à l'étude du gliding nos travaux ont montré des variations dans les autres phénotypes observables chez *M. xanthus* tel que la formation des corps fructifères et la motilité de type sociale.



69 - Outils de régulation de l'expression génétique chez *Methylobacterium extorquens* basés sur l'ARN

Emilie Boutet¹, Fallou Wade¹, Roqaya Imane¹, Jonathan Perreault¹

¹INRS-Centre Armand-Frappier

Methylobacterium extorquens est une bactérie en mesure de métaboliser le méthanol, une matière première bon marché qui peut être dérivée de déchets. Il y a donc un intérêt grandissant d'utiliser cette bactérie comme outil biotechnologique pour produire à partir de méthanol des produits à valeur ajoutés. Il serait donc intéressant de tester chez cet organisme modèle l'efficacité d'outils de régulation génétique basés sur l'ARN dans le but d'optimiser les procédés industriels. Le système CRISPR (clustered, regularly interspaced, short palindromic repeat) est un bon exemple de ce type d'outil. Ce système isolé chez *Streptococcus pyogenes* est originalement un système immunitaire adaptatif utilisé par certaines bactéries afin de se protéger de plasmides ou de virus en formant des cassures double-brin dans ces ADN envahissants. Ce système peut donc être utilisé en introduisant chez la bactérie utilisée un fragment d'ARN guide ciblant le gène de notre choix et une protéine Cas9. Un deuxième type d'outil est basé sur l'utilisation de petits ARN agissant conjointement avec la protéine Hfq, une molécule chaperonne qui stabilise l'interaction entre un petit ARN et sa cible. Ces ARN synthétiques peuvent être adaptés afin de modifier l'expression génétique en contenant une séquence complémentaire à la cible. Les méthodes de CRISPR-Cas9 et des petits ARN synthétiques ont déjà été démontrés comme étant efficaces chez d'autres protéobactéries comme *Escherichia coli*, mais leurs rendements n'ont toujours pas été testés chez *M. extorquens*. La protéine GFP (Green Fluorescent Protein) a été utilisée comme gène rapporteur sous le contrôle d'un fort promoteur inductible par le méthanol chez *M. extorquens*. Le système CRISPR-Cas9 et celui des petits ARN synthétiques ont par la suite été utilisés afin de cibler l'expression de ce gène rapporteur, ce qui démontre qu'ils peuvent être utilisés afin de maximiser les procédés industriels basés sur *M. extorquens* comme outil biotechnologique.



70 - Évolution semi-rationnelle de l'enzyme RhIA de *Pseudomonas aeruginosa* pour la synthèse de rhamnolipides d'intérêt industriel

Carlos Eduardo DulceyJordan¹, Yossef Lopez de los Santos¹, Eric Déziel¹, Nicolas Doucet¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les rhamnolipides (RL) sont des composés glycolipidiques produits principalement par les bactéries *Pseudomonas* et *Burkholderia*. Ces composés ont d'excellentes propriétés surfactantes et des avantages environnementaux remarquables. Cependant, le coût élevé de production des RL limite énormément leur utilisation dans l'industrie. L'enzyme RhIA de *P. aeruginosa* catalyse l'estérification de deux unités d'acides gras hydroxylés pour produire un dimère, le HAA, étant le précurseur lipidique des RL. La synthèse des HAA limite le flux de carbone vers la biosynthèse des RL; par conséquent, ce projet consiste à augmenter l'activité catalytique de cette enzyme favorisant la production des HAA, ce qui devrait aboutir à une augmentation de la production des RL. Cependant, nous ne disposons pas d'une structure résolue de RhIA, ce qui impose un grand défi pour optimiser son efficacité catalytique par génie des protéines. Pour ce faire, nous nous sommes basés tout d'abord sur des outils de prédiction bioinformatiques pour identifier les résidus catalytiques chez RhIA, que nous avons vérifié par mutagenèse dirigée. Basée sur un modèle par homologie de RhIA, nous avons émis l'hypothèse de la présence d'un domaine de liaison du substrat hydrophobe au sein du site actif, et nous l'avons confirmé par une approche chimérique. Notre approche d'évolution semi-rationnelle sur RhIA a visé des positions ayant des résidus qui potentiellement interagissent avec le substrat au niveau du site actif, au niveau du canal d'accès du substrat et au niveau de la porte d'entrée du substrat au canal hydrophobe. L'importance globale des acides aminés spécifiques (dans les positions préalablement choisies) sur l'activité catalytique de l'enzyme a été testée par balayage à l'alanine et par substitution par des résidus ayant des propriétés physicochimiques similaires. Notre approche nous a permis d'identifier huit mutants surproducteurs de RL, ce qui représente aussi des positions potentielles pour augmenter progressivement l'activité catalytique de RhIA.



71- Caractérisation taxonomique des communautés microbiennes associées à l'agrile du frêne (AGF), *Agrilus planipennis*

Judith Mogouong¹

¹INRS-IAF

L'agrile du frêne est un insecte ravageur s'alimentant dans le phloème et causant d'importants dommages à toutes les essences de frênes présentes en Amérique du Nord. Les insectes sont connus comme étant des vecteurs d'une communauté microbienne pouvant leur permettre de survivre et de s'adapter à leur environnement. La structure de cette communauté microbienne symbiotique peut être influencée par plusieurs facteurs. D'une part les variables environnementales peuvent être responsables des structures spatiales de l'assemblage d'espèces (contrôle abiotique) et d'autre part, ces structures spatiales peuvent aussi être générées par les autocorrélations dans les structures (contrôle biotique). L'objectif du projet était de mettre en évidence la dynamique des communautés microbiennes associées au tract intestinal de l'agrile du frêne face au facteur de densité de populations d'insectes. Pour ce faire, un échantillonnage a été effectué sur des arbres ayant des niveaux d'infestations variés (endémiques à épidémiques). Des données ont été générées à partir du séquençage d'extraits d'ADN du tract intestinal des insectes (Illumina MiSeq). Le traitement des données avec des outils bioinformatiques a permis de générer des Unités Taxonomiques Opérationnelles (OTU) pour réaliser des analyses quantitatives multidimensionnelles avec le logiciel R. Des éléments de la dynamique des communautés microbiennes que représentent ces espèces d'OTU associées à l'insecte ont été mis en évidence. Ainsi, on a pu analyser les interactions entre les indices de diversité et la densité des insectes dans l'arbre, les corrélations entre la densité de l'insecte et des facteurs spécifiques des arbres hôtes. Cette étude apporte des informations essentielles dans la compréhension de la dynamique des communautés microbiennes associées à l'insecte sous l'influence de pressions externes. Elle ouvre des perspectives intéressantes dans un contexte de développement d'outils de lutte biologique.



72 - Caractérisation des nouveaux autotransporteurs et leur rôle dans la pathogénèse des souches d'*Escherichia coli* pathogènes extra-intestinales

Pravil Pokharel¹, Sebastien Houle¹, Charles M Dozois¹

¹INRS - IAF

Les autotransporteurs de la famille des SPATEs (serine protease autotransporters of Enterobacteriaceae) sont des protéines sécrétées par diverses souches d'*Escherichia coli* pathogènes extra-intestinales (ExPEC). Ces pathogènes peuvent provoquer une variété de maladies allant des infections des voies urinaires jusqu'au développement d'une septicémie. Dans ce projet, nous avons pu identifier deux nouveaux gènes d'autotransporteurs appartenant à la famille des SPATEs. Ces gènes sont situés l'un à proximité de l'autre sur un îlot de pathogénicité chez une souche d'*Escherichia coli* pathogène aviaire, et ils sont désignés par « Tandem Autotransporter Genes : TagB et TagC ». Ils sont aussi présents chez certaines souches APEC (avian pathogenic *E. coli*), d'*E. coli* uropathogènes (UPEC) et chez certaines souches de groupe phylogénétique B2. Ainsi, il est intéressant d'étudier leur rôle dans la virulence des souches ExPEC. Ces protéines pourraient contribuer à la colonisation efficace d'*E. coli* durant l'infection ou aider la bactérie à survivre dans l'hôte. Pour confirmer cette hypothèse, les clones de ces gènes ont été testés dans l'adhésion aux lignées cellulaires humaines, la formation de biofilm, l'autoagrégation et l'hémagglutination, qui représentent des stratégies adoptées par certains pathogènes lors de la colonisation de l'hôte. En outre, le rôle de ces protéines dans la virulence *in vivo* sera aussi déterminé en utilisant des modèles murins d'infection urinaires (UTI) et de poulet pour la colibacillose. Les résultats ont montré qu'ils sont impliqués dans l'adhésion aux cellules rénales HEK 293 et de la vessie 5637, mais n'ont pas de rôle dans la formation de biofilm et l'hémagglutination. Ces résultats suggèrent qu'ils pourraient jouer un rôle dans la virulence d'*E. coli* durant l'infection qui sera confirmé prochainement dans le modèle UTI. Par conséquent, la présence de ces autotransporteurs chez les APEC et les UPEC, pourrait être une stratégie évolutive pour les ExPEC afin de coloniser différents types d'hôtes.



73 - Développement du Shifted-Reverse PolyAcrylamide Gel Electrophoresis (SR-PAGE) pour la découverte de nouveaux riboswitchs.

Aurélié Devinck¹, Emilie Boutet¹, Jonathan Ouellet¹, Jonathan Perreault¹

¹INRS-Institut Armand Frappier

Au cours des dernières décennies, de nouvelles classes d'ARN ont été découvertes ne comprenant pas d'informations destinées à la synthèse de protéines, mais ayant une fonction régulatrice, il s'agit des ARN noncodants. Ceux-ci peuvent être classés en ARN anti-sens, petits ARN régulateurs et riboswitchs. Ces derniers seront l'objet principal de mes recherches lors de ma maîtrise. Les riboswitchs sont des molécules d'ARN le plus souvent retrouvées dans les régions 5' non-traduites (Untranslated Region, UTR) des ARNm. Ils sont composés d'un aptamère qui a la capacité de lier spécifiquement un ligand et d'une plateforme d'expression permettant le changement de conformation du motif et ainsi jouer son rôle de régulateur. La méthode actuelle pour la découverte de nouveaux riboswitchs est basée sur des analyses bioinformatiques, cependant cette méthode présente plusieurs limites telles une mauvaise annotation des gènes ou l'omission de certains motifs étant donné leur simplicité. Pour ces raisons, nous développons une technique unique au sein de notre laboratoire: le Shifted-Reverse PolyAcrylamide Gel Electrophoresis (SR-PAGE), une méthode basée sur la caractéristique des riboswitchs à changer de conformation en présence de leur ligand pour provoquer une différence de migration dans un gel de polyacrylamide natif. Pour réaliser cela nous allons utiliser différents ligands qui seront testés sur des bibliothèques d'ARN produites à partir d'ADN génomique bactériens et eucaryotes, mais aussi à partir de métagénomomes comme le microbiome intestinal humain et des boues d'épuration. Les ligands potentiels qui seront utilisés pour la sélection de nouveaux riboswitchs seront le zinc, le cobalt et le nickel, des éléments associés à la pollution métallique qui sont toxiques en concentrations élevées, mais qui sont néanmoins essentiels et nécessitent donc une régulation stricte. Nous allons également testés des seconds messagers comme l'AMPc et le GMPc qui sont des régulateurs très importants dans la cellule.



74 - Régulation de l'hémolysine α des UPEC par Fur et RyhB

Krysten Le Luel¹, Sebastien Houle¹, Charles Dozois¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

L'infection du tractus urinaire est une des infections bactériennes la plus répandue dans les pays industrialisés, causée dans 80 à 85% des cas par les Escherichia coli uropathogènes, ou UPEC. Il existe de nombreux traitements antimicrobiens efficaces, mais les épisodes d'infections récurrentes sont possibles, et des problèmes de résistance à ces traitements commencent même à apparaître.

Facteur de virulence très étudié, l'hémolysine α est une cytolysine très commune chez les UPEC. Un de ses rôles principaux est de permettre la libération du fer stocké dans les cellules de l'hôte afin qu'il soit utilisé dans le métabolisme bactérien. C'est pourquoi le but de la maîtrise était de mettre en évidence un mécanisme de régulation impliquant l'homéostasie du fer à travers Fur et RyhB, ceux-ci étant connus comme en étant les régulateurs principaux de dans de nombreuses bactéries.

Pour démontrer le lien entre Fur, RyhB et l'hémolysine, différentes fusions à des gènes et protéines rapporteurs ont été effectuées dans la souche CFT073 servant de modèle pour les infections du tractus urinaires dans le laboratoire. Les résultats obtenus semblent indiquer une régulation de la traduction de l'hémolysine par RyhB.



75 - Le système de regulation SigK/RskA chez *Mycobacterium tuberculosis* et *Yersinia enterocolitica*

Hana Trigui¹, Asmâa Agoussar¹, Marcel A. Behr², Frédéric J. Veyrier¹

¹INRS, ²McGill University

Les facteurs sigma alternatifs représentent une composante majeure de la réorganisation du programme transcriptionnel bactérien. Chez les pathogènes, une caractérisation de la régulation de ces facteurs sigma serait la base fondamentale pour contrecarrer l'expression des facteurs génétiques associés à la virulence. Un thème récurrent dans le contrôle des facteurs sigma ECF est leur séquestration par des facteurs anti-sigma, inhibant ainsi l'expression des gènes qui sont sous leur contrôle. Chez *Mycobacterium tuberculosis* SigK régule positivement les antigènes MPT70 et MPT83. De manière intéressante, mis à part le rôle inhibiteur du facteur anti-sigma RskA sur SigK, des propriétés activatrices de RskA ont été découvertes. Grâce à cette régulation positive, *M. tuberculosis* pourrait acquérir une meilleure capacité à survivre dans l'hôte ainsi qu'à se propager dans l'environnement. En se basant sur la séquence génomique de *Y. enterocolitica*, la triade minimale des gènes *mpt83-sigK-rskA*, qui compose le système de régulation SigK/RskA chez les *Mycobacterium*, existe chez *Y. enterocolitica*. En se basant sur ces similarités avec *M. tuberculosis*, nous supposons que le système de régulation de SigK/RskA de *Y. enterocolitica* est similaire à celui de *M. tuberculosis*. Pour caractériser le partenariat SigK/RskA, des mutations dans RskA de *Y. enterocolitica* ont été créées. La luciférase, fusionnée à un promoteur supposé être régulé par SigK, a été utilisée comme rapporteur d'expression de *sigK* en présence de différentes versions tronquées de RskA. Les résultats montrent que la portion de RskA qui a un effet inhibiteur sur SigK serait les premiers 86 aa. L'effet activateur de RskA n'est mis en évidence qu'avec ses premiers 180 aa. Cette étude fournit des preuves pour revisiter le dogme central sur RskA, d'abord considéré comme un inhibiteur exclusif de SigK. Par ailleurs, cette double fonction (inhibitrice/activatrice) obtenue dans deux bactéries pathogènes phylogénétiquement différentes suggère que ce modèle de contrôle de SigK est universel.



76 - Du potentiel à produire des 4-hydroxy-3-méthyl-2-alkylquinolines chez le complexe *Burkholderia cepacia*

Pauline Coulon¹, Eric Déziel²

¹INRS-IAF, ²INRS-Institut Armand-Frappier

Le complexe *Burkholderia cepacia* (Bcc), est composé de 21 espèces différentes. Récemment un système homologue au système PQS de *P. aeruginosa* a été découvert. Ce système est codé par l'opéron *hmqABCDEFG* et produit des molécules de signalisation 4-hydroxy-3-méthyl-2-alkylquinolines (HMAQ). Chez la souche clinique *B. ambifaria* HSJ1, les HMAQ inhibent indirectement le système Cep mais leur synthèse est indirectement aussi activé par ce dernier. Aucun régulateur direct de ce système n'a été trouvé à ce jour. Par ailleurs, seul le rôle antifongique a été mis en évidence.

La production de HMAQ a été identifiée principalement chez les souches cliniques de type *B. ambifaria*, or la synthèse en faible quantité de HMAQ par quelques souches de Bcc environnementales a été démontré lors de récents travaux. Il semblerait donc y avoir une différence d'expression de l'opéron *hmqABCDEFG* entre les souches cliniques et environnementales chez *B. ambifaria*. Cette même distribution pourrait être partagée au sein des autres espèces appartenant au groupe de Bcc.

Une analyse bio-informatique a été faite afin de déterminer la distribution de l'opéron *hmqABCDEFG* au sein des Bcc. À partir des séquences disponibles, la présence de cet opéron a été confirmé par PCR et l'analyse de la production des HMAQ a été effectuée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LCMS), respectivement.

Les résultats montrent que d'autres espèces de Bcc produisent des HMAQ. Mais les souches environnementales produisent moins de molécules que les souches cliniques, confirmant les premiers résultats mis en avant chez *B. ambifaria*. Par ailleurs, il semblerait que certaines souches possédant l'opéron ne produisent pas de molécules.

La suite des travaux impliquera l'analyse de la distribution de l'opéron sur un échantillonnage d'espèces plus important. Ensuite la régulation de l'opéron se déterminée. Enfin le rôle des HMAQ sera élucidé.



77 - Avantages d'utiliser la motilité de type swarming chez une colonie bactérienne

May Landry¹, Éric Déziel¹

¹INRS Armand-Frappier

Les bactéries utilisent différents types de motilité dans l'objectif de coloniser et de s'adapter à de nouveaux environnements. Parmi ceux-ci se trouvent le swimming, le twitching, et le swarming. Ce dernier consiste en le déplacement rapide et coordonné d'une colonie bactérienne sur une surface semi-solide et est observé chez différentes espèces telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia thailandensis*. Deux éléments sont connus pour être essentiels pour le swarming, soit la présence d'un ou de plusieurs flagelle(s) fonctionnel(s) ainsi que la production d'un agent mouillant (surfactant) permettant la diminution de la tension de surface autour de la colonie. Plusieurs hypothèses ont été émises en ce qui concerne la fonction et les avantages de ce mode de déplacement social, plus particulièrement chez l'espèce *P. aeruginosa*. Le patron d'une colonie swarming observé dans nos conditions semble permettre une plus grande couverture de la surface de culture, ce qui favoriserait une utilisation optimale des ressources disponibles. Nous vérifions donc l'hypothèse qu'une baisse de la concentration nutritionnelle stimule la motilité en permettant de rechercher activement des nutriments disponibles et une hausse de la concentration du milieu cause l'effet inverse. Nos résultats actuels démontrent qu'une augmentation ou une diminution importante de la concentration nutritionnelle diminuent la motilité swarming. Ces résultats ont été obtenus en mesurant les ratios de surfaces totales recouvertes par les colonies sur des milieux swarming de différentes concentrations par une méthode d'analyse d'images. Des tests de swarming sur gradients nutritionnels sont aussi en cours d'optimisation. D'autres tests seront réalisés afin de vérifier notre hypothèse et déterminer si des éléments nutritifs précis sont impliqués dans la modulation du swarming. Ces expériences permettront d'augmenter nos connaissances sur les bénéfices évolutifs de ce type de motilité bactérienne.



78 - Le développement d'un modèle in vitro de la barrière hémato-encéphalique

Ina Puscas¹, Florian Bernard¹, Imane Boukhatem¹, Grégoire Leclair¹ et V Gaëlle Roullin¹

¹ Axe Formulation et Analyse du Médicament, faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Contexte:

Le développement des médicaments ciblant le système nerveux central (SNC) est principalement compromis par la présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Pour déterminer le potentiel de passage au SNC des nouveaux médicaments, des tests in vitro de perméabilité sont largement utilisés, toutefois leurs valeurs prédictives sont relativement faibles. Ainsi nous supposons qu'à assembler un modèle de la BHE avec de cellules primaires murines cérébrales, permettrait de cribler des substances médicamenteuses et des produits innovants avec une corrélation in vivo adéquate. Méthodes: Des modèles monocouches de cellules endothéliales (CE) et des modèle bicouches CE/astrocytes et / ou péricytes ont été assemblées dans un système Transwell®. Pour évaluer l'intégrité des modèles construits, plusieurs mesures ont été faites : 1. la valeur trans-épithéliale électrique (TEER) ; 2. la perméabilité des modèles au FITC-Dextran (150 kDa) ou à la fluorescéine sodique (376Da) ; 3. la présence des jonctions serrées : ZO-1 et Claudin-5 dans les cellules endothélialesensemencées sur les filtres Transwell® par immunocytochimie. Résultats: Un total de 5 à 7 jours a été nécessaire pour la construction d'un modèle prêt à utiliser. Les valeurs relatives de TEER des modèles mono- et bi-couche ont montré une augmentation de trois fois par rapport au contrôle. Les valeurs de perméabilité ont montré une diminution d'un log pour les modèles bicouches par rapport au contrôle. L'immunocytochimie des jonctions serrées a confirmé la formation d'une monocouche étanche de cellules endothéliales. Conclusion: Ce nouveau modèle de la BHE, assemblée à partir de cellules primaires, sera un outil robuste pour évaluer la perméabilité des nouveaux médicaments candidats pour les traitements de la maladie du SNC, offrant une grande ressemblance avec les caractéristiques in vivo et donc une meilleure capacité de dépistage par rapport aux méthodes existantes.



79 - Rôle du gène SMN1 dans le développement et la survie des motoneurones

Priyanka Jamadagni¹, Jean Giacomotto³, Kessen Patten²

¹INRS-IAF, ²INRS-Institut Armand Frappier, ³University of Queensland, Australia

Problématique : L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie rare qui touche environ une naissance sur 6 000. Elle s'attaque spécifiquement aux cellules nerveuses, appelées les motoneurones, qui contrôlent les muscles volontaires et entraîne leur destruction. SMA est causée par l'absence ou la mutation du gène SMN1. Toutefois, les mécanismes qui entraînent la perte spécifique des motoneurones demeurent inconnus, et la SMA est donc une maladie incurable.

Hypothèse : La pathogenèse de la SMA est due à la perte de fonction de la protéine Smn1 spécifiquement dans les motoneurones.

Méthodologie : À l'aide d'une technologie de « knockdown » utilisant des microARNs chez le poisson zèbre, nous avons développé un système permettant un contrôle de l'expression spatio-temporelle du gène smn1.

Résultats : L'utilisation des microARNs qui ciblent la partie 3'UTR du gène smn1 en diminue son expression. L'élimination de l'expression de smn1 dans les motoneurones est suffisante pour reproduire les caractéristiques de la SMA, comme un développement anormal des motoneurones, la perte de la fonction motrice, l'atrophie musculaire et la mort prématurée. La morphologie des jonctions neuromusculaires dans ces poissons est en cours d'évaluation.

Conclusion : En somme, nous avons développé un système permettant un contrôle de l'expression spatio-temporelle du gène smn1 dans le poisson zèbre. À l'aide de ce nouveau modèle, nous pourrions maintenant approfondir notre compréhension de la pathogenèse de la SMA et effectuer un criblage de médicaments.



80 - Criblage de fragments par RMN afin de découvrir des molécules ciblant la galectine-7

Yann Ayotte¹, Jayadeepa Rajamani Murugesan¹, Marlène Fortier¹, Yves St-Pierre¹, Steven Laplante¹

¹INRS - Institut Armand-Frappier

L'industrie pharmaceutique subit présentement des changements importants. Une conséquence importante est que la responsabilité de découverte de nouvelles entités chimiques pour l'initiation de programmes de découverte de médicaments repose de plus en plus sur les épaules de plus petites institutions. Toutefois, ces institutions ne possèdent pas les infrastructures, les larges librairies de composés et la main-d'œuvre traditionnellement employée par les grandes pharmaceutiques. Heureusement, le criblage par fragments représente un moyen potentiel pour ces institutions d'identifier des pistes thérapeutiques pour de futurs médicaments. Cette méthode est une stratégie validée ayant mené plusieurs composés à la clinique et sur le marché, mais des améliorations doivent être faites afin de rendre cette stratégie plus pratique. Nous présentons nos nouvelles approches rationalisées qui incluent l'introduction de méthodes simplifiées et sensibles de criblage par RMN, notre logiciel qui aide à automatiser l'identification de ligands et des stratégies de suivi permettant de filtrer les composés plus problématiques. Dans l'ensemble, le temps de criblage est réduit, les efforts de déconvolution sont automatisés et les chimistes médicaux peuvent se concentrer sur des molécules plus prometteuses. Ces méthodes sont démontrées dans le contexte de la découverte de composés liants la galectine-7 qui représente une cible prometteuse pour la thérapie oncologique. La galectine-7 est un produit du gène 1 induit par p53 (PIG 1) et est impliquée dans la régulation de l'apoptose par l'activation de JNK et la libération de cytochrome c. Par conséquent, l'inhibition de la galectine a un certain potentiel pour le traitement de plusieurs types de cancer.



81 - Implication de l'oligomérisation du récepteur ut dans la sélectivité fonctionnelle de l'urotensine ii et de l'urotensin ii-related peptide

Mustapha Iddir¹, Myriam Letourneau¹, Terry Hébert², David Chatenet¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²McGill University

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont impliqués dans le contrôle d'un large éventail de fonctions physiologiques. Alors que l'on croyait que ces derniers existaient et fonctionnaient en tant qu'espèces monomériques, des preuves irréfutables et multiples ont clairement démontré l'existence de complexe oligomérique capable de moduler leurs fonctions. Le système urotensinergique composé de l'urotensine II (UII), de l'urotensine II-related peptide II (URP) et d'un RCPG appelé UT est impliqué dans le développement des maladies cardiovasculaires incluant l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque. Bien que les deux ligands partagent le même récepteur, ces derniers sont capables d'exercer des actions physiologiques divergentes; chaque peptide déclenchant probablement son propre ensemble de second messagers. Étant donné que l'oligomérisation des RCPG semble être impliqué dans leur diversité pharmacologique, nous avons émis l'hypothèse que les divergences observées entre les deux ligands sont dues à une oligomérisation de UT.

Pour confirmer notre hypothèse, nous aurons recours à quatre techniques complémentaires à savoir le photomarquage, le TR-FRET, la technique du FIAsh-walk et des essais de liaison. Les techniques de photomarquage et de TR-FRET nous permettront de démontrer la présence de formes dimériques de UT alors que les essais de liaison nous ont permis de déterminer que UII affiche une coopérativité dite négative alors que URP affiche une coopérativité positive. Ce résultat démontre les effets divergents des deux ligands sur les deux protomères formant le dimère. La technique du FIAsh-walk nous permettra quant à elle de faire une cartographie des mouvements dynamiques au niveau de UT impliqué dans la formation du complexe. Les informations récupérées à travers ce projet vont sans aucun doute mener à une meilleure compréhension de la pharmacologie complexe de ce système et à la caractérisation de nouveaux oligomères pharmacologiques / thérapeutiques potentiellement pertinents.



82 - Synthèse totale de glycolipide d'origine marine d'intérêt biologique

Kevin Muru¹, Charles Gauthier¹

¹INRS-IAF

Une équipe néo-zélandaise est parvenue à isoler, en quantités réduites, les agminosides A-E à partir d'une éponge marine endémique de la Nouvelle-Zélande : *Raspailia agminata*. Les agminosides sont une nouvelle famille de glycolipides qui présentent des particularités structurales uniques telles qu'une chaîne oligosaccharidique branchée composée de six dérivés d-glucopyranose liés par des liaisons β -(1 \rightarrow 4) et β -(1 \rightarrow 2), une chaîne lipidique glycosylée sur la chaîne oligosaccharidique et une acétylation partielle des groupements hydroxyyles. Les agminosides diffèrent par la proportion d'acétylation de la chaîne oligosaccharidique. Au vu des activités biologiques déjà reportées de glycolipides dérivés d'éponges marines, nous posons l'hypothèse selon laquelle les agminosides et leurs dérivés pourraient présenter une puissante activité biologique. Ainsi, l'objectif du projet est de développer une synthèse totale des agminosides A-E via une méthode de protection-glycosylation one-pot innovante afin d'en obtenir une quantité suffisante pour effectuer des tests biologiques. Cela permettra également de déterminer l'impact de la distribution des groupements acétyles sur la bioactivité du glycolipide et de ses dérivés.

Ce projet de recherche peut être mené à bien en quatre étapes : synthèse des unités glycosidiques par protection monotope, synthèse stéréosélective de la chaîne lipidique, glycosylation monotope des différentes unités afin d'obtenir le glycolipide, et étude in vitro pour déterminer les activités biologiques du composé.



83 - L'effet des nanoparticules d'argents de 2 nm sur les granulocytes

Pascal Chhay¹, Denis Girard¹

¹INRS Institut Armand-Frappier

Le cytosquelette est une structure dynamique composée de nombreuses protéines impliquées dans différentes, voir toutes les fonctions cellulaires. Cela est particulièrement vrai pour les neutrophiles humains, soit les leucocytes les plus abondants dans le sang, agissant comme acteurs clés des cellules de l'inflammation. Par exemple, ces cellules ont recours à une réorganisation de leur cytosquelette afin d'effectuer diverses fonctions telles que la chimiotaxie, la phagocytose, la dégranulation, ainsi qu'entrer en phase apoptotique, une mort cellulaire programmée suite à l'ingestion de pathogènes. Dût au fait que la résolution de l'inflammation est possible en grande partie grâce à l'élimination des neutrophiles apoptotiques par les phagocytes professionnels, il est important de comprendre le mode d'action des agents pro-apoptotiques connus parallèlement à la découverte de nouveaux agents pro-apoptotiques pour ainsi élucider la façon dont ils modifient le cytosquelette. Comme notre programme de recherche évolue au fil du temps, nous avons récemment démontré que certaines nanoparticules (NP) correspondent à de nouveaux agents qui peuvent également induire l'apoptose des neutrophiles, ainsi qu'un réarrangement du cytosquelette. Les nanoparticules sont d'un intérêt grandissant considérant leur exploitation en tant qu'agent antimicrobiens. Cependant, la toxicité de ces agents sur les granulocytes demeure une interrogation. Les études portant sur les NPs ont été effectuées auprès des cellules AML 4D10 afin de déterminer le profil modulateur de ceux-ci. De surcroît, il a été démontré que les NPs d'argents de 2 nm induisent une mort cellulaire rapide et efficace chez les AML, ainsi qu'une activation des voies signalétiques ERK et P38. La polymérisation d'actine a été effectuée auprès de celles-ci, révélant une activation accrue en présence de ces NPs. Les résultats seront d'une grande portée et très utiles dans diverses disciplines comme en biologie cellulaire, en biochimie et en immunologie pour ne nommer que celles-ci.



84 - Étude du mécanisme de toxicité induit par l'hexachlorobenzène causant un dimorphisme sexuel au niveau des jonctions communicantes dans le foie

Christine Kirady¹, Isabelle Plante¹, Daniel G. Cyr¹

¹Laboratoire de toxicologie et de la reproduction, Institut National de la Recherche Scientifique-Institut Armand-Frappier, Laval, QC

L'hexachlorobenzène (HCB) est un contaminant environnemental persistant ayant été banni en 1970 pour ces effets potentiellement cancérogènes chez l'humain. Une exposition à ce carcinogène augmente la sensibilité au développement de tumeur hépatique, uniquement chez les rats femelles. Des études antérieures démontrent qu'une exposition à court terme au HCB (100mg/kg/jour) induit une dérégulation de la communication cellulaire par les jonctions communicantes au niveau des hépatocytes. Les jonctions communicantes sont formées par la connexine 32 et la connexine 26 dans les hépatocytes. Des études antérieures rapportent une diminution significative de l'ARNm de ces deux connexines suite à un traitement au HCB, uniquement chez les rats femelles. Notre hypothèse est que le dimorphisme sexuel observé au niveau des jonctions communicantes est responsable du développement de tumeur hépatique spécifique au sexe induit par le HCB. Les objectifs sont de : (1) Déterminer si le dimorphisme au niveau des connexines s'établit au cours du développement ou s'il s'établit en réponse au HCB, en regardant les niveaux protéiques de la Cx32 et Cx26, à différents stades de développement, (2) Effectuer une exposition au HCB par gavage sur des rats à différents stades clés du développement afin de faire l'analyse génomique complète de rat femelles et mâles traités ou non à l'HCB, par l'utilisation de microréseaux. Les résultats obtenus jusqu'à présent démontrent que le dimorphisme sexuel observé au niveau des connexines est un effet spécifique du HCB. De plus, l'expression de CYP1A1 est dix fois plus élevée chez les femelles traitées au HCB par rapport aux contrôles ce qui confirme l'efficacité du traitement. Actuellement, la localisation et l'expression de la Cx32 et de la Cx26 sont en cours. Ce projet nous permettra de déterminer les mécanismes responsables de la réponse spécifique au sexe induite par le HCB et ainsi de mieux comprendre les différences mâle-femelle en réponse aux organochlorés.



85 - L'infection virale avec Réovirus modifie l'épissage alternatif de la cellule-hôte

Simon Boudreault¹, Guy Lemay², Martin Bisailon¹

¹Université de Sherbrooke, ²Université de Montréal

Problématique : Les virus sont des experts pour modifier l'homéostasie cellulaire. Récemment, plusieurs groupes ont démontré que quelques virus pouvaient modifier l'épissage alternatif (ÉA) de certains transcrits cellulaires. Plusieurs processus cellulaires peuvent être régulés via l'ÉA d'effecteurs-clés participant à ces processus.

Hypothèse : Puisque l'ÉA possède un rôle important de régulation, nous avons émis l'hypothèse que les changements d'ÉA causés par des virus pourraient être beaucoup plus importants et toucher de nombreux gènes suite à l'infection. Ces changements auraient pu passer inaperçu jusqu'à présent vu l'absence de techniques permettant de voir l'ÉA global de la cellule.

Méthodologie : Pour étudier la modulation de l'ÉA de tous les transcrits cellulaires, les ARNm de cellules L929 contrôles et infectées avec réovirus ont été analysées par séquençage d'ARN à haut-débit pour caractériser l'ensemble des événements d'ÉA de la cellule-hôte.

Résultats : Nos résultats ont permis d'identifier 240 événements d'ÉA modifiés de manière significative ($Q < 0,05$) touchant 194 gènes suite à l'infection avec réovirus. Ces gènes sont enrichis dans les processus liés à la maturation des ARN pré-messager et à l'ÉA. Ensuite, nous avons investigué la cause de ces changements. Tout d'abord, nous avons regardé l'expression des facteurs d'épissage et remarqué la forte surexpression d'ESRP1 suite à l'infection. Une expérience de co-culture a permis de déterminer que la surexpression d'ESRP1 ne nécessite pas la présence de réovirus, mais plutôt la réponse immunitaire cellulaire liée à l'infection virale. Cependant, des cellules non-infectées cultivées en présence de cellules infectées ne présentent pas de modification de l'ÉA pour 10 événement d'ÉA précédemment identifiés.

Conclusion : Nous avons démontré que Réovirus induit des changements d'ÉA et module l'expression de facteur d'épissage chez la cellule-hôte. Les expériences de co-culture semble indiquer un rôle de la réponse antivirale dans la surexpression d'ESRP1. Cependant, ceci ne semble pas suffisant pour moduler l'ÉA.



86 - Épreuve de force moléculaire pour la formation et transit des usines de réplication virale du Turnip mosaic virus

Daniel Garcia Cabanillas¹, Jun Jiang¹, Jean-François Laliberté¹

¹INRS - Institut Armand-Frappier

Les virus à ARN positifs remodelent les membranes d'une cellule pour édifier de novo des quasi-organites contenant le complexe de réplication virale. Ces structures membranaires prennent le nom d'usines virales de réplication. Dans le cas du Turnip mosaic virus (TuMV), la protéine virale transmembranaire 6K₂ joue un rôle essentiel dans la formation et le transport des usines de réplication à partir du réticulum endoplasmique (RE). Nous avons démontré que la protéine 6K₂ contenait un motif GxxxG dans son domaine transmembranaire et qu'il était vital lors de l'infection par le TuMV. Le remplacement des résidus glycines du motif GxxxG par des valines a inhibé la réplication virale du fait de la relocalisation de la protéine virale 6K₂ vers l'appareil de Golgi et la membrane plasmique. Cette information indique que le passage des vésicules de réplication virale par l'appareil de Golgi constituait une voie sans-issue pour l'infection virale. La perturbation du processus de fusion des vésicules transitant entre le RE et l'appareil de Golgi en réponse à la surexpression de la protéine SNARE Sec22, s'était traduite par une augmentation dans la colonisation intercellulaire du TuMV. De même, une augmentation du mouvement intercellulaire a été observée lors de l'utilisation de synaptotagmines du Golgi non fonctionnelles. Par ailleurs, nous avons aussi montré que la protéine 6K₂ co-purifiait avec la protéine SNARE du compartiment prévacuolaire Vti11. De plus, des plantes déficientes en Vti11 soumises à l'infection du TuMV s'étaient révélées être complètement résistantes. Pris ensemble, ces résultats indiquent que les usines virales du TuMV contournent l'appareil de Golgi et empruntent une voie non conventionnelle de transport qui potentiellement implique les compartiments prévacuolaires durant l'infection.



87 - Conséquences neurologiques des clivages de la glycoprotéine S du coronavirus neuroinvasif humain OC43

Alain Le Coupanec¹, Marc Desforbes¹, Mathieu Dubé^{1,2}, Pierre Talbot¹

¹Institut Armand-Frappier, ²CRCHUM

Les coronavirus humains (HCoV) sont des pathogènes respiratoires pouvant envahir le système nerveux central (SNC) et y infecter les cellules résidentes en étant potentiellement associés au développement de maladies neurologiques. La glycoprotéine virale S est un des facteurs de virulence majeurs pour plusieurs coronavirus, incluant le HCoV-OC43. Afin d'étudier le rôle de cette protéine dans la neuroinvasion et dans la propagation virale au SNC et d'identifier les acides aminés associés à cette fonction, nous avons comparé la séquence du gène S de la souche de référence du laboratoire à celles de virus détectés à partir d'isolats cliniques des voies respiratoires humaines. Bien que la séquence du site de clivage potentiel S2' situé en amont du peptide de fusion reste inchangée, nous avons pu mettre en évidence que l'ensemble des virus provenant des isolats cliniques possédait (parmi 7 mutations prépondérantes), une mutation dans le gène S favorisant la création d'un site de clivage pour la furine nommée S1/S2. À l'aide de clones infectieux nous permettant d'obtenir des virus mutants au niveau des sites S1/S2 (G758R) et à S2' (R903A), nous avons mis en évidence que les propriétés neuroinvasives de ces variants sont altérées. De plus, nous avons observé une diminution de la propagation des variants G758R et R903A dans des lignées de cellules neurales, ainsi qu'une dissémination réduite à l'intérieur du SNC associée à une neurovirulence atténuée, voire inexistante chez la souris. Nous avons pu démontrer que le HCoV-OC43 envahit le SNC principalement par le nerf olfactif et l'ensemble de nos résultats suggère un rôle important des différents clivages (S1/S2 et S2') de la glycoprotéine S au sein d'une interaction hôte-pathogène. (Subventionné : IRSC (III) / Chaire de recherche du Canada-PJT, bourse Fondation Universitaire Armand-Frappier de l'INRS - ALC).

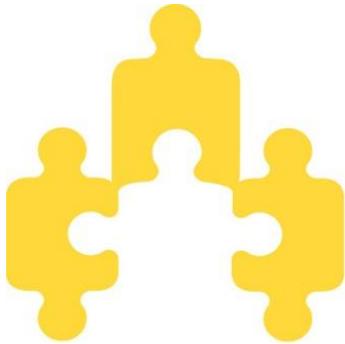


Commanditaires

INRS

UNIVERSITÉ DE RECHERCHE





Association francophone pour le savoir

A c f a s





FONDATION
UNIVERSITAIRE
ARMAND-FRAPPIER
INRS



**Éducation,
Enseignement
supérieur**

Québec



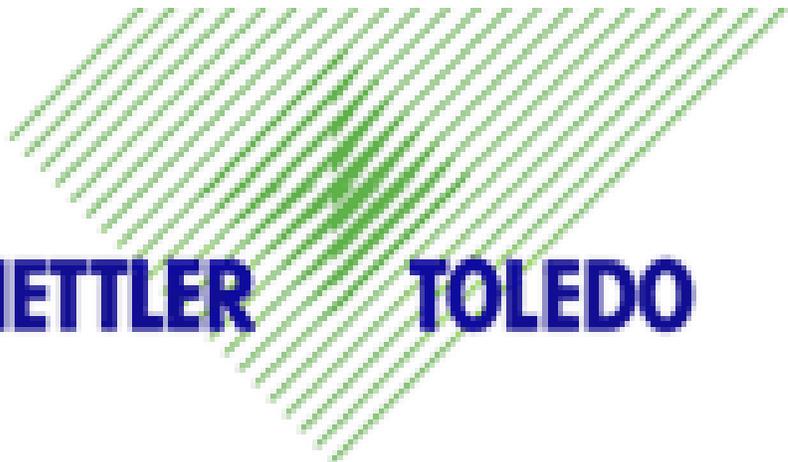
**Fonds de recherche
Santé**

Québec





GA INTERNATIONAL



METTLER TOLEDO



SERVIER



**Relations
internationales
et Francophonie**

Québec 



musée armand·frappier
centre d'interprétation des biosciences







CEDARLANE[®] 



Grilles d'évaluation pour les présentations orales

Structure et contenu de la présentation

La présentation correspond aux informations retrouvées dans le résumé.

0 1 2 3 4 5

La mise en contexte est bien définie et appropriée à la compréhension des travaux de recherche.

0 1 2 3 4 5

La problématique, les objectifs et les hypothèses de recherches sont clairement présentés.

0 1 2 3 4 5

La méthodologie est brièvement mais clairement présentée.

0 1 2 3 4 5

Les résultats de recherche sont adéquatement présentés et discutés (qualité versus quantité);

0 1 2 3 4 5

La conclusion met en perspective les hypothèses et objectifs tout en apportant un message clair et une ouverture du projet.

0 1 2 3 4 5

Le langage écrit est de qualité, soit usant de termes scientifiques appropriés et exempts de fautes d'orthographe.

0 1 2 3 4 5

On retrouve un fil conducteur du début à la fin de la présentation

0 1 2 3 4 5

Aspect novateur de la méthodologie et du projet en général

0 1 2 3 4 5

Support visuel

Les diapositives sont attrayantes visuellement;

La taille des caractères est adéquate pour permettre une lecture agréable, le jeu de couleurs est harmonieux

0 1 2 3 4 5

Les diapositives sont bien organisées :

Les figures contiennent titres, axes et légendes et l'usage de tableaux est limité. Les diapositives ne sont pas surchargées.

0 1 2 3 4 5

Le support visuel apporte un soutien approprié à la présentation orale.

0 1 2 3 4 5

Qualité d'orateur

Ton dynamique et débit approprié (ni trop rapide, ni trop lent).

0 1 2 3 4 5

L'orateur est en contact constant avec l'auditoire et démontre de l'assurance envers ses travaux.

0 1 2 3 4 5

L'orateur gère bien son temps.

0 1 2 3 4 5

Limite l'utilisation de jargon et mise sur un vocabulaire scientifique accessible à un public hors de son domaine de recherche.

0 1 2 3 4 5

Réponse aux questions

L'orateur apporte des arguments valides et pertinents afin de répondre (ou de mener vers des pistes de réponse) aux questions

0 1 2 3 4 5

L'orateur apporte des idées novatrices lors de la réponse aux questions

0 1 2 3 4 5

	1	2	3	4	5
Ne réponds pas aux attentes	Réponds avec difficultés aux attentes	Réponds partiellement aux attentes	Réponds aux attentes	Réponds aux attentes sans difficultés	Surpasse les attentes



Grilles d'évaluation pour les présentations affiches

Structure et contenu

Le contenu de la présentation et de l'affiche correspond aux informations retrouvées dans le résumé.

0 1 2 3 4 5

La mise en contexte est bien définie et appropriée à la compréhension des travaux.

0 1 2 3 4 5

La problématique, les objectifs ainsi que les hypothèses de recherches sont clairement définis.

0 1 2 3 4 5

La méthodologie est succincte et clairement présentée.

0 1 2 3 4 5

Les résultats de recherche (ou résultats attendus) sont adéquatement présentés et discutés.

0 1 2 3 4 5

Le langage écrit est de qualité, soit usant de termes scientifiques appropriés et exempts de fautes d'orthographe ou de jargon non défini.

0 1 2 3 4 5

On retrouve un fil conducteur du début à la fin de la présentation

0 1 2 3 4 5

Support visuel

L'affiche est visuellement attrayante :

Fond contrastant avec le texte; taille de police adéquate même à 1-2 mètres de distance; dimensions de l'affiche respectées;

Affiche aérée (c'est-à-dire pas surchargée en texte ou figures) et usant d'une gamme de couleurs harmonieuse.

0 1 2 3 4 5

L'affiche est bien organisée :

Les figures contiennent titres, axes et légendes. L'usage de tableaux se limitent strictement à l'essentiel.

Les organismes subventionnaires ainsi que 2-3 références pertinentes pour approfondir le sujet sont mentionnés.

0 1 2 3 4 5

L'affiche sert de soutien approprié à la présentation orale.

0 1 2 3 4 5

Qualité d'orateur

Ton dynamique et débit approprié (ni trop rapide, ni trop lent).

0 1 2 3 4 5

L'orateur est en contact avec l'auditoire et démontre de l'assurance envers ses travaux.

0 1 2 3 4 5

L'orateur limite l'usage de jargon et mise sur un vocabulaire scientifique accessible à un public hors de son domaine de recherche.

0 1 2 3 4 5

Réponse aux questions

L'orateur apporte des arguments valides et pertinents afin de répondre (ou de mener vers des pistes de réponse) aux questions

0 1 2 3 4 5

L'orateur apporte des idées novatrices lors de la réponse aux questions

0 1 2 3 4 5

BONUS : Gestion du temps (4 minutes)

0 1

0	1	2	3	4	5
Ne réponds pas aux attentes	Réponds avec difficultés aux attentes	Réponds partiellement aux attentes	Réponds aux attentes	Réponds aux attentes sans difficultés	Surpasse les attentes



Grilles d'évaluation pour les présentations Bref, mon projet

Structure et contenu de la présentation

La mise en contexte du projet est bien définie

0 1 2 3 4 5

Le support visuel est bien conçu et utilisé.

Support pas trop chargé en termes de texte, de tableaux et de figures; Tableaux et figures pertinents, de bonne qualité/résolution; Support accrocheur/original

0 1 2 3 4 5

Les figures/tableaux à l'écran sont effectivement utilisés et présentés.

0 1 2 3 4 5

Emphase sur l'utilité du projet (débouchés potentiels ou impact sur l'amélioration des connaissances)

0 1 2 3 4 5

Limite l'utilisation de jargon propre à son domaine et mise sur un vocabulaire scientifique accessible au public.

0 1 2 3 4 5

Des exemples et/ou des analogies sont utilisés afin de permettre à l'auditoire de mieux saisir des concepts spécifiques/complexes

0 1 2 3 4 5

Ton dynamique et débit approprié (ni trop rapide, ni trop lent).

0 1 2 3 4 5

L'orateur parle à l'auditoire, c'est-à-dire qu'il a un contact visuel avec lui et évite de lui faire dos.

0 1 2 3 4 5

L'orateur démontre de l'assurance et de l'intérêt vis-à-vis son projet de manière à transmettre cette passion à l'auditoire.

0 1 2 3 4 5

Originalité de la présentation

0 1 2 3 4 5

L'orateur respecte le temps alloué (3 minutes)

0 1 2 3 4 5

Total _____ /55

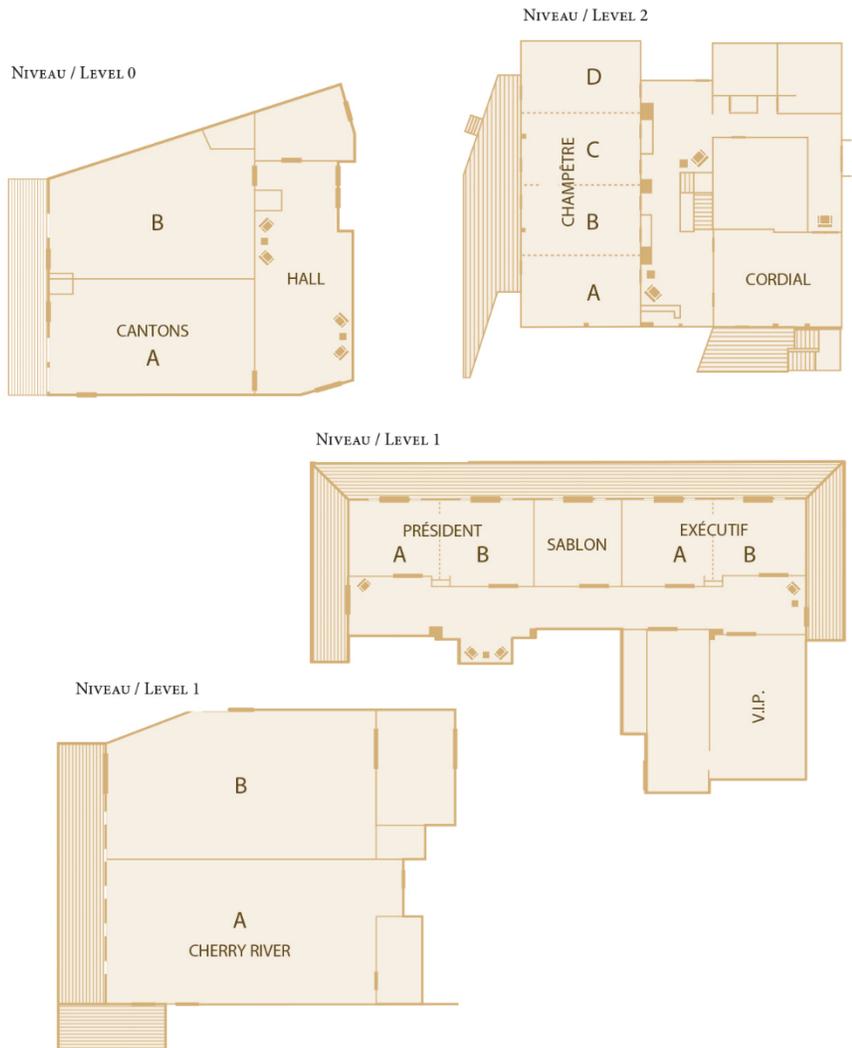
Commentaires :

0	1	2	3	4	5
Ne réponds pas aux attentes	Réponds avec difficultés aux attentes	Réponds partiellement aux attentes	Réponds aux attentes	Réponds aux attentes sans difficultés	Surpasse les attentes



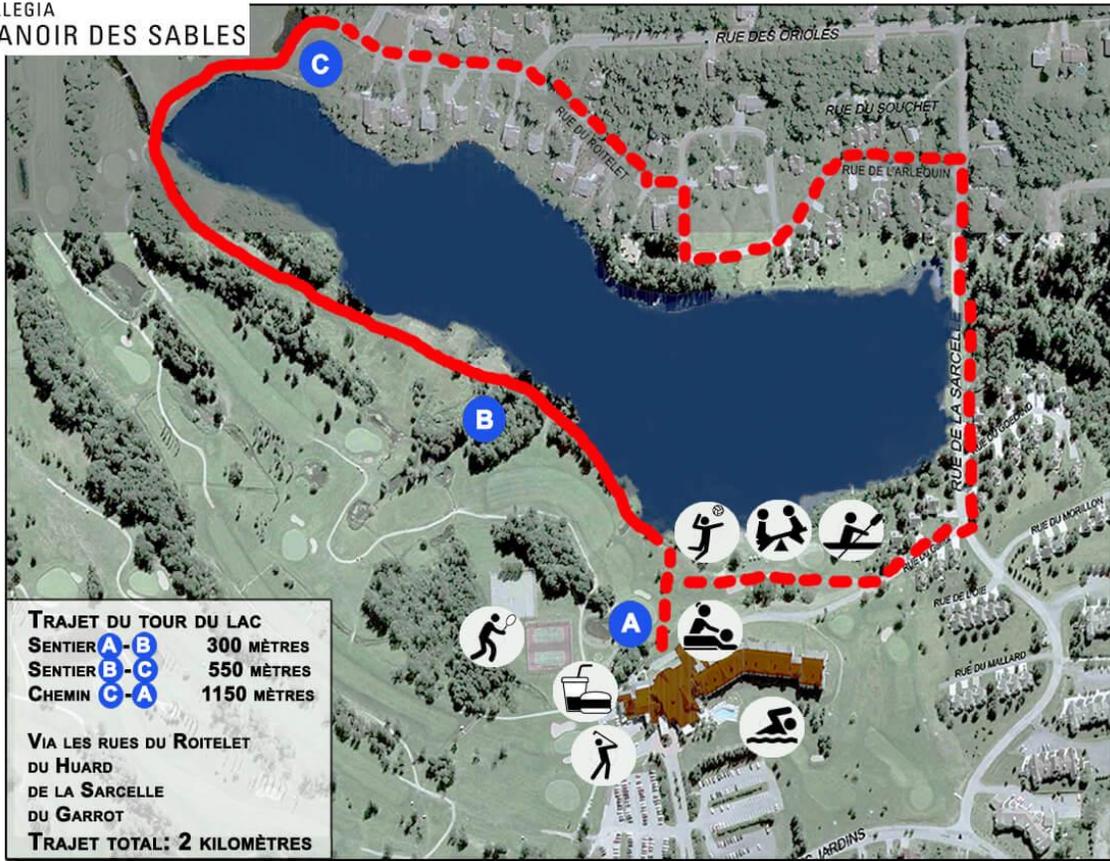
Plan des salles du Manoir des sables

DISPOSITION DES SALLES TYPES OF ROOMS ARRANGEMENTS



Carte du Site

VILLEGIA
MANOIR DES SABLES



TERRAIN DE TENNIS (G)

TERRAIN DE VOLLEYBALL (G)

JEUX POUR ENFANTS (G)

LAC L'ÉCLUSE
 (CANOTS (G), KAYAKS (G),
 PÉDALOS (G), PADDLEBOARD (\$))

SPA VILLEGIA (\$)
 ACCÈS PAR LA RÉCEPTION DE L'HÔTEL

BAR ALBATROS (\$)

GOLF VILLEGIA (\$)

PISCINE EXTÉRIEURE (G)

(G) = ACTIVITÉ GRATUITE