

Table des matières

Membres du comité organisateur.....	2
Mot de la présidente du comité organisateur	3
Mot du directeur de l'INRS-Institut Armand-Frappier	4
Mot du directeur général et du directeur scientifique de l'INRS.....	5
Remerciements	6
Programme abrégé du Congrès Armand-Frappier 2011	7
Programme détaillé du Congrès Armand-Frappier 2011	8
Informations générales	12
Directives pour les présentations par affiches	12
Résumés des conférences	13
Résumés des présentations orales.....	17
Session 1 : Toxicologie et Pharmacologie	18
Session 2 : Immunologie I et Épidémiologie	20
Session 3 : Microbiologie.....	22
Session 4 : Virologie.....	24
Session 5 : Immunologie II et Biochimie	29
Résumés des affiches.....	32
Session 1 : Immunologie	33
Session 2 : Virologie	37
Session 3 : Microbiologie.....	48
Session 4 : Biologie, Pharmacologie et Toxicologie	51
Index des auteurs.....	57
Partenaires financiers du Congrès Armand-Frappier 2011.....	61

Membres du comité organisateur

Karine Trudeau

Présidente



Stéphane Beauchamp

Vice-président



Pierre-Alexandre Rochette

Trésorier



Matthieu Daugan

Responsable des communications



Mélanie Turgis

Adjointes aux commandites



Aude NDoti-Nembe

Responsable des affaires publiques



Ronan N. Rouxel

Responsable de la logistique

Mot de la présidente du comité organisateur

Bonjour à tous,

C'est avec grand plaisir que je vous souhaite la bienvenue à cette septième édition du Congrès Armand-Frappier. Cette année encore, étudiants-chercheurs, stagiaires post-doctoraux, professeurs et professionnels de laboratoire sont réunis en grand nombre dans le but de valoriser les travaux réalisés par ces-derniers et d'échanger sur des sujets traitant des récents avancements dans la recherche biomédicale et biotechnologique. Depuis sa création par des étudiants en 1999, celui-ci s'est imposé comme un des rassemblements majeurs en Amérique du nord pour les chercheurs francophones en biologie. Ce succès démontre, une fois de plus, la vivacité et l'importance de la recherche québécoise et comment celle-ci revêt un rôle central dans le développement de notre société.

Le Congrès Armand-Frappier représente une plateforme permettant le partage des connaissances et la formation de réseaux au sein de la communauté scientifique québécoise. Ce rapprochement nous permettra de mieux s'imposer dans la communauté scientifique internationale et ainsi faire valoir les résultats de nos recherches. La solidarité entre chercheurs est essentielle et devrait être au cœur de cette démarche.

En ce sens, il apparaît nécessaire de souligner le rôle des étudiants-chercheurs et l'importance de leurs travaux et de leur dévouement dans l'avancement de la recherche au Québec. Le Congrès Armand-Frappier constitue un excellent vecteur de cette reconnaissance et ne peut que souhaiter un accroissement de cette valorisation. Ainsi, à l'image de l'INRS, le Congrès Armand-Frappier évolue grâce à la participation de plusieurs étudiants étrangers.

Je tiens à remercier chaleureusement tous les gens qui ont participé à l'organisation de cet événement, particulièrement l'INRS-Institut Armand-Frappier et la Fondation Armand-Frappier qui ont été des partenaires majeurs depuis la création du Congrès Armand-Frappier. Votre support est précieux pour la réalisation d'un projet de cette envergure.

Chers congressistes, je vous souhaite à tous un excellent congrès, rempli de rencontres et de discussions enrichissantes.

Karine Trudeau, B.Sc.

Présidente du comité organisateur du Congrès Armand-Frappier 2011

Mot du directeur de l'INRS-Institut Armand-Frappier

Chers collègues professeurs, étudiants et autres participants,

C'est avec joie que je vous souhaite la bienvenue à cette 7e édition du Congrès Armand-Frappier. Plusieurs étudiants de notre centre ont consacré leur temps et énergie dans l'organisation de cet événement et j'appuie fortement leurs efforts et leur souhaite beaucoup de succès pour la réussite de ce congrès.

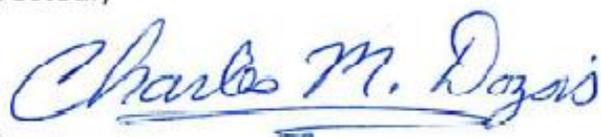
Chaque deux ans depuis 1999, ce congrès est un lieu de rencontre qui favorise l'échange des idées entre étudiants et chercheurs, non seulement de l'INRS–Institut Armand-Frappier, mais également d'autres institutions universitaires. De plus, les sujets de recherche et enjeux sociétaux discutés pendant le congrès permettront à chacun d'élargir leurs connaissances et d'apprécier les aspects de sciences biologiques dans plusieurs domaines de grande importance pour notre société et à l'échelle mondiale.

Ainsi, les travaux qui seront présentés au cours des prochains jours s'inscrivent dans les grands enjeux auxquels est confrontée la société d'aujourd'hui et ils s'intègrent dans la mission de l'INRS. Maladies infectieuses émergentes et zoonoses, résistance aux antibiotiques et détection des agents pathogènes, immunologie, cancer, pharmacologie moléculaire, toxicologie, épidémiologie, et biotechnologies environnementales, pour nommer quelques-uns des sujets parmi ceux qui seront soulignés pendant les prochains jours.

Je profite de cette occasion pour féliciter et remercier les organisateurs de ce congrès, ceux et celles qui présenteront des conférences ou des affiches, les comités d'évaluation, les juges et tous les participants pour leur présence qui contribuera au succès de l'événement.

Je vous souhaite donc un excellent congrès qui vous permettra de mieux connaître vos collègues ainsi que de faire de nouvelles connaissances. Bon congrès et bon séjour au bord du lac Dupuis, entouré de la beauté naturelle des Laurentides.

Le directeur,

A handwritten signature in blue ink that reads "Charles M. Dozois". The signature is fluid and cursive, with a horizontal line underneath the name.

Charles Dozois
Centre INRS-Institut Armand-Frappier
CD/ap

Mot du directeur général et du directeur scientifique de l'INRS



Nous sommes très heureux de souligner la tenue de la 7^e édition du Congrès Armand-Frappier, une initiative étudiante qui mérite d'être saluée à plus d'un titre. En effet, cette rencontre scientifique bisannuelle constitue un temps fort dans la vie étudiante du Centre INRS–Institut Armand-Frappier. Elle témoigne du dynamisme et de la détermination d'étudiants du domaine de la santé désireux d'animer la vie scientifique et de vivre une expérience stimulante.

Le programme offert cette année est encore une fois de grande qualité avec des conférenciers renommés aux expertises complémentaires. Il laisse une grande place aux échanges et aux débats entre étudiants de 2^e et 3^e cycles et chercheurs œuvrant dans différents domaines des biosciences. C'est également une tribune de choix pour développer des habiletés de communication orale.

Le Congrès Armand-Frappier représente également une occasion privilégiée d'établir des liens avec des étudiants provenant d'autres universités et des complicités avec des chercheurs à leurs premières armes et chevronnés. C'est souvent grâce à de telles expériences, rencontres fortuites ou informelles qu'émergent de nouvelles idées et pistes de recherche ou que prennent forme des groupes multidisciplinaires.

Nous félicitons les organisateurs qui, par leur engagement et leur créativité, ont su mener à bien ce projet d'animation scientifique. Nous remercions tous les partenaires pour leur soutien et leurs encouragements. Nous adressons également nos remerciements à tous les étudiants qui ont accepté de communiquer leur science et de partager leurs résultats de recherche.

Avec nos meilleurs vœux de succès!

Daniel Coderre, Ph. D.

Alain Fournier, Ph. D.

Directeur général

Directeur scientifique



Le comité organisateur voudrait remercier toutes les personnes
ayant contribué à ce projet.
Parmi celles-ci :

**Évaluateurs des
Présentations orales**

Dr Nicolas Doucet
Dr Patrick Labonté
Dre Simona Stager
Dr Pierre J. Talbot
Dre Cathy Vaillancourt

Évaluateurs des affiches

Mariam El-Zein
Dominique J. Favreau
Sébastien Houle
Valérie Janelle
Myriam Létourneau
Christine Martineau
Christine Matte
Dr Jonathan Perrault
Dre Marie-Claude Rousseau
Dr Peter Tijssen

Ainsi que pour leur aide :

Dr Jacques Bernier
Dr Mathieu Cellier
Dr Philippe Constant
Dr Eric Déziel
Dr Marc Desforges
Dr Nicolas Doucet
Dr Jean-Francois Laliberté
Dre Isabelle Plante
Dre Simona Stager
Dr Yves St-Pierre
Dre Cathy Vaillancourt

Ainsi que tous nos partenaires financiers regroupés à la fin de ce document
Votre support et votre soutien ont été essentiels à la bonne réalisation de ce
projet, Merci !

Programme du Congrès Armand-Frappier 2011

	Jeudi 17 novembre	Vendredi 18 novembre	Samedi 19 novembre
Déjeuner		7h00 à 8h30	7h30 à 9h00
A.M.		<p>Session III - Microbiologie</p> <p>Présentations orales 8h30 à 9h50</p> <p>Pause 9h50 à 10h20</p> <p>Conférence Michel G. Bergeron, Ph.D 10h20 à 11h20</p> <p>Session IV - Virologie</p> <p>Présentations orales 11h20 à 12h00</p>	<p>Session IV- Immunologie II et Biochimie</p> <p>Présentations orales 9h00 à 10h30</p> <p>Pause 10h30 à 11h00</p> <p>Conférence Michel Bouvier, Ph.D 11h00 à 12h00</p>
Dîner		12h00 à 13h30	12h00 à 13h30
P.M.	<p>Arrivée/Inscription 12h00 à 13h30</p> <p>Cocktail 13h30 à 14h00</p> <p>Session I – Pharmacologie et Toxicologie</p> <p>Présentations orales 14h30 à 16h10</p> <p>Pause café 16h10 à 16h40</p> <p>Session II – Immunologie I et Épidémiologie</p> <p>Présentations orales 16h40 à 18h00</p>	<p>Présentations orales 13h30 à 14h50</p> <p>Pause 14h50 à 15h20</p> <p>Présentations orales 15h20 à 16h00</p> <p>Conférence Melinda Rostal, Ph.D 16h00 à 17h00</p> <p>Session II - Affiches 17h00 à 19h00</p>	<p>Cérémonie de remis des prix et mot de clôture du congrès 13h30 à 14h30</p>
Souper	18h00 à 20h00	19h00 à 21h30	
Soirée	Session I - Affiches 20h00 à 22h00	Soirée dansante	

Jeudi le 17 Novembre 2011

12 : 00 – 13 : 30	Arrivée / Inscription	Hall d'entrée
13 : 30 – 14 : 00	Cocktail de bienvenue Ce cocktail vous est offert par Boréal et Boris	Salle Dupuis
14 : 00 – 14 : 30	Allocution de bienvenue	Salle Dupuis
14 : 30 – 16 : 10	Présentations orales session I : Toxicologie et Pharmacologie	Salle Dupuis
O1-1	<i>Production de novo de sérotonine par le trophoblaste placentaire humain</i> Kathy Deroy	
O1-2	<i>L'encapsulation du curcumin dans des nanoparticules augmente sa perméabilité Neuronale et ses propriétés neuroprotectrices</i> Sihem Doggui	
O1-3	<i>L'acide lithocholic est un composé d'antivieillessement aux propriétés anti-tumoral</i> Alexander Goldberg	
O1-4	<i>Un nouveau modèle de co-culture pour étudier la régulation de la stéroïdogénèse feto-placentaire humaine : cellules trophoblastiques et surrénaliennes fetales</i> Andrée-Anne Hudon Thibeault	
16 : 10 – 16 : 40	Pause-café une gracieuseté de la pâtisserie « La petite bretonne »	Hall Dupuis
16 : 40 – 18 : 00	Présentations orales session II : Immunologie I et Épidémiologie	Salle Dupuis
O2-5	<i>Régulation de l'acidification du phagolysosome par SHP-1 :l'importance des tyrosine phosphatases</i> Carolina Plazas Gómez	
O2-6	<i>La Synaptotagmine XI régule négativement la sécrétion de cytokines et la phagocytose.</i> Guillermo Arango Duque	
O2-7	<i>Altération des régulateurs de la fusion membranaire chez le macrophage lors de l'infection avec des promastigotes de Leishmania</i> Neda Moradin	
O2-8	<i>Vaccination au BCG et l'asthme infantile: établissement d'une cohorte de naissance</i> Mariam El-Zein	
18 : 00 – 20 : 00	Souper	Salle à manger
20 : 00 – 22 : 00	Présentations par affiches session chiffres Impaires – Cocktail Ce cocktail est une gracieuseté de Boréal et Boris	Salon Estérel

Vendredi le 18 Novembre 2011

7 : 00 – 8 : 30	Déjeuner	Salle à manger
8 : 30 – 9 : 50	Présentations orales session III : Microbiologie	Salle Dupuis
O3-9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> utilise les intermédiaires de la β -oxydation comme précurseurs de la biosynthèse des rhamnolipides Ahmad Saleh	
O3-10	Le <i>Quorum sensing</i> est important dans la régulation du répresseur post-transcriptionnel <i>RsmA</i> Mariane Séguin	
O3-11	Régulation de la production des rhamnolipides chez <i>Burkholderia thailandensis</i> Adeline Humery	
O3-12	Caractérisation et régulation des sidérophores produits par <i>Burkholderia thailandensis</i> Tan Sok Gheck	
9 : 50 – 10 : 20	Pause-café	Hall Dupuis
10 : 20 – 11 : 20	Conférence	Salle Dupuis
	Pr. Michel G. Bergeron Centre de recherche en infectiologie de l'Université Laval Révolutionner le diagnostic des maladies infectieuses	
11 : 20 – 12 : 00	Présentations orales session IV : Virologie Cette session est parrainée par Boehringer Ingelheim	
O4-13	Implication de l'excitotoxicité glutamatergique dans le développement d'une neuropathologie paralytique induite par un coronavirus respiratoire humain Élodie Brison	
O4-14	Mouvement intercellulaire du virus de la mosaïque du navet Maxime Agbeci	
12 : 00 – 13 : 30	Dîner	Salle à manger

13 : 30 – 14 : 50	Présentations orales session IV : Virologie Cette session est parrainée par Boehringer Ingelheim	Salle Dupuis
O4-15	<i>Des mutations dans la glycoprotéine du virus de la stomatite vésiculaire : un potentiel en virothérapie oncolytique</i> Valérie Janelle	
O4-16	<i>Le rôle d'UL24 dans la régulation génique du virus de l'herpès simplex 1</i> Carolina Sanabria	
O4-17	<i>Le Coronavirus humain OC43 induit une mort cellulaire programmée qui est Cyclophilin D-dépendante et caspase-indépendante chez le neurone humain</i> Dominique J. Favreau	
O4-18	<i>La protéine VP1 du parvovirus porcine : minoritaire, mais plusieurs fonctions essentielles</i> Maude Boisvert	
14 : 50 – 15 : 20	Pause - Café	Hall Dupuis
15: 20 – 16 :00	Présentations orales session IV : Virologie Cette session est parrainée par Boehringer Ingelheim	Salle Dupuis
O4-19	<i>Imagerie par microscopie optique non-linéaire multimodale de l'infection neuronale par le virus de l'herpès simplex 1</i> Pierre-Alexandre Rochette	
O4-20	<i>Le virus de la mosaïque du navet (TuMV) modifie le réseau endomembranaire et bloque le système de sécrétion de la cellule</i> Romain Grangeon	
16: 00 – 17 :00	Conférence Dr. Melinda Rostal Vétérinaire de terrain, Alliance Ecohealth Ecosystems and Health – Searching for Emerging Viruses	
17 : 00 – 19 : 00	Présentation par affiches session chiffres Paires – Cocktail Ce cocktail est une gracieuseté de Boréal et de Boris	Salon Estérel
19 : 00 – 21 : 30	Super-Banquet	Salon Dupuis
21 : 30	Soirée dansante	Salon Dupuis

Samedi le 19 Novembre 2011

7 : 30 – 9 : 00	Déjeuner	Salle à manger
9 : 00 – 10 : 30	Présentations orales session V : Immunologie II et Biochimie	Salle Dupuis
O5-21	<i>NF-κB et p53 régulent l'expression de la Galectine-7 dans le cancer du sein</i> Carole Campion	
O5-22	<i>Les protéines adaptatrices Dok-1 et Dok-2 régulent la force du signal initié par le TCR dans les thymocytes</i> Mitra Yousefi	
O5-23	<i>S100A8 et S100A9 induisent une production de cytokines pro-inflammatoires via une activation de NF-κB dans les cellules mononuclées du sang périphérique</i> Jean-Christophe Simard	
O5-24	<i>Comparaison de la dynamique fonctionnelle chez les ribonucléases pancréatiques humaines.</i> Donald Gagné	
10 : 30 – 11 : 00	Pause-café	Hall Dupuis
11 : 00 – 12 : 00	Conférence	Salle Dupuis
	Pr. Michel Bouvier Département de Biochimie, Institut de Recherche en Immunologie et cancérologie, Université de Montréal Des récepteurs, de la Lumière et des Médicaments	
12 : 00 – 13 : 30	Dîner	Salle à manger
13 : 30 – 14 : 15	Cérémonie de remise des prix et clôture du congrès	Salon Estérel

Le prix pour la troisième meilleure affiche est gracieusement offert par **NEB**

Boehringer Ingelheim offre gracieusement un prix pour la meilleure affiche en virologie et la meilleure présentation en virologie

Informations générales

Les bourses pour les meilleures présentations orales et par affiches seront décernées lors de la clôture de l'événement, samedi le 19 novembre.

Les récipiendaires des prix doivent être présents à la remise des prix afin de recevoir les bourses qui leur seront attribuées.



La compagnie Boehringer-Ingelheim décernera également une bourse pour la meilleure présentation orale de la session de virologie, lors du banquet le vendredi le 18 novembre.



Les chambres doivent être libérées avant 11:00, samedi le 19 novembre

Directives pour les présentations par affiches

Les affiches au numéro **impair** seront présentées **jeudi**, de 20:00 à 22:00

Les affiches au numéro **pair** seront présentées **vendredi**, de 17:00 à 19:00

Vous devez être présent devant votre affiche pour toute la durée de la session.

Chaque affiche sera évaluée par 3 évaluateurs.

La présentation de votre affiche doit être d'une **durée maximale de 5 minutes**.

Les affiches doivent être installées jeudi le 17 novembre, avant 19h30
et doivent être retirées vendredi 19 novembre, avant 21h

Conférences

Révolutionner le diagnostic des maladies infectieuses

Professeur Michel G. Bergeron,

C.M., O.Q., M.D., FRCPC, FCAHS, FIDSA

Directeur et fondateur

Centre de recherche en infectiologie (CRI) de l'Université Laval

2705, boul. Laurier, RC-709, Québec (Québec), Canada G1V 4G2

Courriel : michel.g.bergeron@crchul.ulaval.ca



En 2011, les maladies infectieuses demeurent la principale cause de mortalité à l'échelle mondiale. Comme à l'époque de Louis Pasteur il y a plus d'un siècle, il faut au moins 48 heures avant de pouvoir identifier les microbes responsables des infections. Les médecins doivent donc traiter leurs patients sans information adéquate. Cette absence de diagnostic rapide a pour conséquence une surprescription d'antibiotiques à large spectre, l'accroissement rapide de la résistance bactérienne, des coûts de santé galopants et l'impossibilité de contrôler des épidémies telles que la grippe, les infections au staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM) ou les diarrhées dues au *Clostridium difficile*. Pour assurer un système de santé efficace, les résultats de microbiologie devraient être disponibles au plus 1 heure après le prélèvement. Présentement, il n'existe sur le marché que cinq tests rapides (< 1 h) d'identification bactérienne à base d'ADN approuvés par Santé Canada et la FDA. Ces tests diagnostiques mis au point dans mon laboratoire permettent de détecter le streptocoque du groupe B chez la femme enceinte lors du travail pour prévenir la méningite chez les nouveau-nés et plusieurs microbes responsables d'infections hospitalières sévères dues à des microbes tels que le SARM, le *Clostridium difficile*, l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) et les staphylocoques responsables d'infections sanguines. Par exemple, le test SARM nous permet de reconnaître les patients porteurs de ce microbe très contagieux et de les isoler rapidement évitant ainsi la dissémination de ce microbe virulent dans l'hôpital. La sensibilité et la spécificité de ces tests sont aussi bonnes que celles obtenues par identification phénotypique classique à base de culture microbienne qui prennent au moins 48 heures.

Je crois que pour mieux préparer et gérer les mesures d'urgence en cas de pandémie ou de crise, il ne faudra pas se limiter à des tests de diagnostic rapides uniquement faits dans des laboratoires spécialisés, mais mettre à la disposition des médecins, des pharmaciens, du personnel médical, des organismes de santé publique, des environnementalistes, des policiers, des militaires et même des citoyens eux-mêmes des outils diagnostiques révolutionnaires qui permettront à des gens sans aucune expertise spécialisée d'identifier les microbes qui menacent l'équilibre mondial. Nous développons actuellement dans mon laboratoire des disques compacts (CD) microfluidiques combinant biosenseurs, nanotechnologie et puces à ADN qui pourront détecter simultanément les microbes responsables de la plupart des infections en moins d'une heure. Ces «Smart CD» ou «Laboratoires sur puces d'ADN» vont révolutionner la pratique médicale et donner aux autorités de santé publique les outils du futur pour reconnaître rapidement les épidémies telles que le SRAS, la grippe aviaire ou la grippe H1N1, pour mieux contrer des menaces bioterroristes tel l'anthrax ou pour assurer une eau potable dans les villes et les campagnes. Ces nouvelles technologies de diagnostic rapide au point de service (point-of-care) sont des outils de médecine personnalisée puissants qui vont non seulement accélérer la prise en charge des malades dans les hôpitaux, mais dans les cabinets des médecins ou les dispensaires, dans le nord du Canada ou même en Afrique. L'impact social et financier de ces nouvelles approches que nous sommes à développer sera gigantesque. Cependant, pour implanter ces nouvelles technologies et cette nouvelle philosophie, il faudra un «changement de culture, sans culture». En somme, il faudra décentraliser la médecine pour qu'elle se rapproche du citoyen, libérant ainsi nos hôpitaux qui pourront concentrer leurs énergies aux malades nécessitant des soins hospitaliers. Depuis l'avènement des antimicrobiens il y a plus de 75 ans, la thérapeutique domine la pratique médicale. L'impact de nos tests rapides à base d'ADN se fait déjà sentir en diminuant les infections néonatales et la dissémination des infections hospitalières tout en réduisant le taux de mortalité et les coûts de santé associés à ces maladies.

Références :

Bergeron *et al.*, *New Engl J Med* **343**:175-179, 2000, Ho *et al.*, *Angew Chem. Int. Ed.* **41**:1548-1551, 2002, Huletsky *et al.*, *Journal of Clinical Microbiology*. **42**: 1875-1884, 2004, Bergeron *et al.*, *Nature*. **430**:141, 2004, Peytavi *et al.*, *Clinical Chemistry*. **51**:1836-1844, 2005, Ho *et al.*, *J Am. Chem. Soc* **127**:12673-6, 2005, Bergeron *et al.*, *Clin Invest Med* **3**: 265-271, 2008, Zhengshan *et al.*, *J Clin Microbiol* **46**: 3752-3758, 2008, Isabel *et al.*, *J Bacteriol* **190**: 7548-7558, 2008, Picard *et al.*, *J Clin Microbiol* **47**: 751-7, 2009, Siegrist *et al.*, *IVD Technology* **15(a)**: 26-33, 2009, Siegrist *et al.*, *Lab-on-a-chip* **10**: 363-371, 2010, Peterson *et al.*, *J Clin Microbiol* **48**: 683, 2010



Ecosystems and Health – Searching for Emerging Viruses **Melinda K. Rostal**

EcoHealth Alliance, New York, NY USA

True health depends on the integration of human, animal and environmental health. Human and domestic animal health is frequently documented through surveillance and disease reporting. However, there are fewer such surveillance systems for wildlife. It has been reported that 75% of emerging infectious diseases are of animal origin, and of that is 75% those zoonoses have wildlife origins. Surveillance data can be used to prevent human outbreaks, better describe the ecology and epidemiology of zoonotic diseases and help define the pool of pathogens that may emerge in the future. This presentation will describe how modeling can be used to target surveillance for emerging infectious diseases in wildlife by using global hotspots for emergence and targeting high-risk wildlife species at human-livestock-wildlife interfaces.

Le Dr. Melinda Rostal, vétérinaire de terrain de l'alliance EcoHealth a accepté de participer au congrès Armand-Frappier 2011 à titre de conférencière dans l'axe virologie. Le Dr. Melinda Rostal est une vétérinaire de terrain, spécialiste dans les maladies infectieuses émergentes. Elle a obtenu un baccalauréat en Écologie et Biologie Évolutive à l'université de Princeton. Elle a ensuite complété un diplôme bi-disciplinaire à l'université du Minnesota où elle a gradué avec un Ph.D. en médecine vétérinaire, ainsi qu'une maîtrise en Santé Publique. La thèse de sa maîtrise portait sur les activités de la fièvre de la vallée du rift, une zoonose virale au Kenya. Elle a étudié l'interaction de cette maladie avec la faune sauvage, le bétail et les personnes. Son rôle au sein de l'alliance est de contribuer à l'identification de zone à risque de maladies émergentes, ainsi que de pousser la recherche sur la surveillance virale à travers le monde.

L'alliance EcoHealth est une organisation internationale de scientifiques dédiée à la conservation de la biodiversité. De multiples laboratoires de recherche sur les maladies infectieuses mettent l'emphase sur les maladies affectant le bétail ou les animaux domestiques. Cependant, nous faisons face à un manque flagrant de connaissances quant à l'interaction entre l'humain, la flore sauvage, et l'implication sur la santé en lien avec les maladies émergentes. Ainsi, depuis plus de 35 ans, l'alliance a concentré ses efforts sur la conservation de la biodiversité. De nos jours, cette organisation est reconnue pour ses approches innovatrices de recherche sur les relations intimes entre l'écosystème, la faune et la flore, ainsi que la santé humaine. La présence internationale de l'alliance dans plus de 20 pays et le travail d'excellence des spécialistes sur le terrain font de cette organisation un outil essentiel à la protection de la santé humaine et faunique.

L'alliance EcoHealth a contribué de façon significative à l'identification des facteurs contribuant à l'émergence de maladies dans certaines régions. Leurs spécialistes de terrain étudient la faune sauvage en échantillonnant la faune pour surveiller l'incidence de pathogènes. Présentement, cette alliance est impliquée dans la surveillance de plusieurs maladies au potentiel épidémique et pandémique tel que le SRAS, le virus Nipah, le virus du Nile, et plusieurs autres zoonoses d'à travers le monde. Le but de cette alliance est de pouvoir prédire les prochaines pandémies avant même que l'agent infectieux ne passe de la faune à l'humain.

Des récepteurs, de la Lumière et des Médicaments

MICHEL BOUVIER, PH.D.

Département de Biochimie,
Institut de Recherche en Immunologie et cancérologie,
Université de Montréal



NOTES BIOGRAPHIQUES

Tout au long de sa carrière de chercheur, Michel Bouvier s'est efforcé de concilier recherche fondamentale et recherche appliquée, tentant de comprendre les processus complexes de la signalisation cellulaire dans l'espoir d'en tirer des bénéfices pour la santé humaine.

Après des études en biochimie, il obtient un doctorat en sciences neurologiques au cours duquel il s'intéresse au contrôle présynaptique de la relâche des catécholamines, neurotransmetteurs des systèmes nerveux central et périphérique, et à son rôle dans l'hypertension artérielle et la défaillance cardiaque. Lors de son stage postdoctoral effectué à l'Université Duke auprès de Robert Lefkowitz, il entame une réflexion, ininterrompue depuis, sur les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), qui représentent plus de la moitié des cibles pharmacologiques des médicaments prescrits aujourd'hui. Durant son séjour américain, il étudie des modifications post-traductionnelles des RCPG et participe à plusieurs découvertes majeures en "première mondiale": première expression des RCPG dans un système cellulaire mammifère hétérologue; première découverte de la palmylation d'un RCPG, première découverte des sites de phosphorylation responsable de la désensibilisation des RCPG.

De retour à l'Université de Montréal en 1989, Michel Bouvier poursuit ses travaux, au Département de biochimie dont il devient directeur en 1997, sur la phosphorylation, la palmylation, puis sur l'ubiquitination. Parmi les travaux marquants qu'il effectue avec ses collaborateurs, on compte la première démonstration de l'existence d'une activité constitutive et spontanée des RCPG, la découverte de l'agonisme inverse pour ces mêmes récepteurs, ainsi que leur oligomérisation, prometteuse en termes de nouvelles cibles pharmacologiques et pour laquelle il a développé une expertise en techniques de transfert d'énergie de résonance de bioluminescence (BRET), pour étudier les dynamiques de signalisation en temps réel dans des cellules vivantes.

En collaboration avec le docteur Daniel Bichet, Michel Bouvier s'est également penché sur les mécanismes moléculaires d'une maladie orpheline, le diabète néphrogénique congénital, pour laquelle il a réussi à offrir, en peu de temps, une solution expérimentale testée en essai clinique.

Conscient du rôle social que doit jouer la recherche académique, Michel Bouvier favorise, en partenariat avec le secteur privé, la recherche et le développement de nouvelles thérapies, et dirige à cet effet le Groupe de recherche universitaire sur le médicament (GRUM). En 2005, il s'est joint à l'Institut de recherche en immunologie et en cancérologie (IRIC) de l'Université de Montréal et compte exploiter, dans le cadre d'une culture d'échange, les ressources et infrastructures de grande qualité mises au service de la recherche. D'octobre 2009 à mars 2011, il a occupé le poste de directeur général adjoint aux affaires administratives à l'IRIC. Depuis avril 2011, il est actuellement président directeur général de IRICoR : Institut de Recherche en Immunologie et Cancer – Commercialisation de la Recherche.

Présentations orales

Session I : Toxicologie et Pharmacologie

O1.1

PRODUCTION DE NOVO DE SÉROTONINE PAR LE TROPHOBLASTE PLACENTAIRE HUMAIN

Kathy Deroy, J. Thomas Sanderson et Cathy Vaillancourt - INRS-Institut Armand-Frappier

Des niveaux de sérotonine maternelle altérés sont observés lors de grossesses avec certaines complications associées avec des altérations du trophoblaste, ce qui suggère que cette neuro-hormone joue un rôle dans les fonctions et le développement placentaires. La sérotonine, ses récepteurs de type 5-HT₂ et sont transporteur ont été localisé au sein de trophoblastes des villosités placentaires. Pourtant, la production de sérotonine par le placenta et/ou sa dépendance envers la sérotonine maternelle circulante n'ont jamais été étudiées. Nous proposons que le placenta humain produit de la sérotonine *de novo*. Pour vérifier cette hypothèse, l'expression et l'activité de la tryptophane hydroxylase (TPH), l'enzyme limitante dans la synthèse de la sérotonine, ont été déterminées. Les placentas de grossesses sans complications ont été obtenus par consentement éclairé suite à des accouchements vaginaux (terme) ou des avortements thérapeutiques (1^{er} trimestre). Des analyses immunohistochimiques ont permis la localisation tissulaire des TPH. Des cultures primaires de trophoblastes de 1^{er} trimestre de grossesse (villeux et extra-villeux) et de terme (villeux) ont été isolées et purifiées à l'aide d'un trieur de cellules magnétique. L'expression de TPH1 et TPH2 a été quantifiées par RT-PCR en temps réel et des immunoblot de type Western. La sécrétion de sérotonine par les cellules trophoblastiques a été mesurée par LC-MS/MS. Les analyses immunohistochimiques ont montrées que les cytotrophoblastes villeux, le syncytiotrophoblaste, les capillaires fœtaux (provenant à la fois des grossesses de 1^{er} trimestre et de terme) et les cytotrophoblastes extra-villeux expriment TPH1 et TPH2. L'expression (ARNm et protéines) des deux isoformes de la TPH par les cytotrophoblastes villeux et extra-villeux et le syncytiotrophoblaste a été confirmée en utilisant des lysats de trophoblaste en culture primaire. De plus, la sécrétion *de novo* de sérotonine par les cultures primaires de trophoblastes augmente lors de la différenciation des cytotrophoblastes villeux de terme ($68.9 \pm 6,3$ pg/h/ μ g protéines) en syncytiotrophoblaste ($461.2 \pm 22,2$ pg/h/ μ g protéines). Cette étude démontre pour la première fois que le trophoblaste humain exprime à la fois la TPH1 (périphérique) et la TPH2 (spécifique du système nerveux central) en plus de produire de la sérotonine *de novo*. La production de sérotonine par le trophoblaste humain suggère un rôle autocrine/paracrine important pour cette neuro-hormone dans le développement ainsi que les fonctions placentaires et, conséquemment, pour le bon déroulement de la grossesse et le bien-être du fœtus.

O1.2

L'ENCAPSULATION DU CURCUMIN DANS DES NANOPARTICULES AUGMENTE SA PERMÉABILITÉ NEURONALE ET SES PROPRIÉTÉS NEUROPROTECTRICES.

S Doggui, JK Sahni, M Arseneault, C Ramassamy (INRS-IAF)

L H Dao (INRS-EMT)

La maladie d'Alzheimer (MA), est une maladie neurodégénérative, caractérisée par une perte progressive de la mémoire, du champ lexical et d'une désorientation spatiale et temporelle. L'étude post mortem de cerveaux de patients atteints de la MA a permis de mettre en évidence deux types de lésions : les plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires. Par ailleurs, il est maintenant clairement établi que le stress oxydatif (SO) via l'action des radicaux libres peut causer des dommages irréparables aux cellules nerveuses et entraîner leur mort. De plus, les études animales et épidémiologiques indiquent que le SO n'est pas seulement une conséquence de la maladie mais semble également contribuer à la physiopathologie de façon précoce. Nous nous intéressons à l'effet neuroprotecteur du curcumin sur les cellules SK-N-SH issues d'un neuroblastome humain. Le curcumin est un polyphénol caractérisé par sa très forte capacité antioxydante et anti-inflammatoire. Cependant, le curcumin est peu soluble dans l'eau ce qui est l'une des causes de sa faible absorption et biodisponibilité dans l'organisme limitant ainsi ces applications cliniques. Dans cette étude, nous avons synthétisé et caractérisé des nanoparticules encapsulant du curcumin (Nps-Cur) qui sont biodégradables et biocompatibles. L'objectif de nos recherches est de montrer que les Nps-Cur peuvent protéger contre la toxicité induite par le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), qui est largement utilisé comme modèle in vitro de SO. De plus, c'est un sous-produit du peptide amyloïde- β , principal composant des plaques séniles. Les cellules SK-N-SH ont été co-traitées avec du curcumin, des nanoparticules vides (Nps) et des Nps-Cur avec de l'H₂O₂. La mort et la survie cellulaire ont été mesurées respectivement à l'aide des tests LDH et Résazurin et la production des espèces réactives à l'oxygène a été mesurée par le test DCF-DA. L'absorption cellulaire a été observée par microscopie à fluorescence et confocale. Nos résultats démontrent que la perméabilité neuronale et l'effet neuroprotecteur des Nps-Cur est supérieur à celui du curcumin seul. En conclusion, l'encapsulation du curcumin représente une stratégie prometteuse pour protéger les neurones contre les dommages oxydatifs tels qu'observés dans la MA.

Session I : Toxicologie et Pharmacologie

O1.3

L'ACIDE LITHOCHOLIC EST UN COMPOSÉ D'ANTIVIEILLISSEMENT AUX PROPRIÉTÉS ANTI-TUMORALE.

AA Goldberg, A Beach, GF Davies, TAA Harkness, A LeBlanc, VI Titorenko, T Sanderson.
INRS-Institut Armand Frappier et Centre de recherche BioMed-UQAM-INRS-UQTR.

Le vieillissement dans la levure est régulé par seulement quelques voies de signalisation qui détectent la quantité d'aliment et d'énergie disponible. Ces voies sont conservées à travers les phylums, il s'agit de la voie de la protéine activée d'AMP kinase/cible de la rapamycine (AMPK/TOR) et la voie de la cAMP/protéine kinase A (cAMP/PKA). Nous avons conçu un criblage d'élément chimique génétique (« chemical genetics screen ») pour des petites molécules qui augmentent la durée de vie de levure sous CR en ciblant le métabolisme des lipides et en modulant les « housekeeping longevity pathways » qui régulent la longévité sans tenir compte du nombre de calories disponibles. Notre criblage a identifié l'acide lithocholic (LCA) comme une de ces molécules. Nous constatons que le LCA peut réguler la vitesse de vieillissement dans la levure par deux mécanismes: 1) la modulation indépendante de la disponibilité des calories des « housekeeping longevity pathways » qui ne chevauchent pas avec les voies de signalisation modulable TOR ou cAMP/PKA; et 2) dans des conditions non-CR, la libération du potentiel anti-vieillissant de PKA. De plus, parce que le vieillissement est un des facteurs de risque importants du cancer, nous avons évalué le potentiel des LCA comme composant anti-cancéreux et nous avons constaté que le LCA peut de manière sélective tuer des lignées de cellule neuroblastome humaines BE(2)-m17, SK-n-SH, SK-n-MCIXC et Lan-1 à des concentrations qui ne sont pas cytotoxiques pour des neurones primaires humains. Nous avons constaté qu'il induisait l'apoptose par les voies intrinsèques et extrinsèques en activant les caspases 8, 9, 3 et 6, et en inhibant la caspase-1 pro-inflammatoire. De plus, le LCA élimine de manière sélective des cultures de cancer du sein humaine et les cellules de gliome de rat, induisant un large effet anti-tumoral des LCA sur de multiples tissus cancéreux de différents organismes.

O1.4

UN NOUVEAU MODELE DE CO-CULTURE POUR ETUDIER LA REGULATION DE LA STEROÏDOGENESE FOETO-PLACENTAIRE HUMAINE: CELLULES TROPHOBLASTIQUES ET SURRENALIENNES FŒTALES.

A-A Hudon Thibeault, C Vaillancourt et T Sanderson

INRS-Institut Armand Frappier et Centre de recherche BioMed-UQAM-INRS-UQTR

Une bonne communication placenta-fœtus est primordiale pour la régulation de la stéroïdogénèse, essentielle au bon déroulement de la grossesse. La production d'estrogènes placentaires dépend des précurseurs androgéniques du cortex surrénal foetal qui sont ensuite convertis en estrogènes par la CYP19 (aromatase) placentaire. Le but de cette étude est de développer un système in vitro, co-culture de cellules BeWo (modèle de trophoblaste placentaire humain) et H295R (modèle de surrénale foetale humaine), pour étudier la régulation des fonctions stéroïdogéniques de l'unité foeto-placentaire. Les objectifs spécifiques sont de déterminer l'effet de la co-culture sur 1) le phénotype des cellules BeWo et H295R ; 2) l'activité de l'aromatase et la capacité de production des estrogènes. Les cellules H295R (puit) et BeWo (insert de culture) ont été mises en culture dans des plaques avec support de polycarbonate transwell (0,4 µm) dans un milieu de co-culture modifié : DMEM/F-12 HAM sans rouge de phénol, contenant 1,2 g/L NaHCO₃, 2 mg/L pyridoxine-HCl, 1% FBS, 2,5% Nu-serum et 1% ITS+1. La prolifération en temps réel des cellules BeWo évaluée avec le système xCELLigence™ de Roche, n'est pas modifiée par le milieu de co-culture. Par contre, le temps de doublement des cellules H295R est réduit dans le milieu de co-culture (29,6 ± 0,7 h) par rapport au milieu de base (34,4 ± 1,2 h). L'activité de l'aromatase qui a été déterminée par essai radioenzymatique, est quatre fois plus élevée dans les cellules BeWo que dans les cellules H295R, mais n'est pas affectée par le milieu de co-culture. Les cellules BeWo conservent leur capacité de production du hCG (hormone chorionique gonadotrophine; indicateur de la différenciation biochimique trophoblastique), déterminée par ELISA, dans le milieu de co-culture. Ces résultats démontrent que la co-culture de cellules BeWo et H295R est adéquate pour l'étude de la régulation de la production d'estrogènes par l'unité foeto-placentaire. Ce modèle fournit donc un outil de recherche unique pour évaluer les effets des médicaments et de composés toxiques sur la stéroïdogénèse et conséquemment sur la grossesse et le développement foetal.

Session II : Immunologie I et Épidémiologie

O2.5

RÉGULATION DE L'ACIDIFICATION DU PHAGOLYSOSOME PAR SHP-1 : L'IMPORTANCE DES TYROSINE PHOSPHATASES.

Carolina P.Gómez¹, Marina Shio², Martin Olivier², Albert Descoteaux¹,

1Institut National de la Recherche Scientifique- Institut Armand Frappier, 2McGill University.

Le processus de la phagocytose et de la maturation du phagosome implique le recrutement de protéines effectrices qui participent à la formation du phagosome et à son acidification, ainsi qu'à la fusion avec des vésicules endocytaires. Parmi ces protéines, le rôle des phosphatases lors de ces processus est bien connu (p. ex. PTP-MEG2) et dans certains cas, elles sont exploitées par des agents pathogènes pour échapper ou moduler le processus de maturation à leur avantage (p. ex. *M. tuberculosis*). Le rôle de la protéine tyrosine phosphatase contenant le domaine SH2 1 (SHP - 1) dans ce processus est inconnu. En utilisant des macrophages murins dérivés de la moelle osseuse (BMMs), nous avons démontré que SHP-1 est recrutée au phagosome en formation et colocalise avec la protéine associée à la membrane lysosomale 1 (LAMP-1), un marqueur de la maturation du phagosome. Pour évaluer l'impact de SHP-1 dans la biologie du phagosome, nous avons utilisé des lignées cellulaires de macrophages déficients en SHP-1 (*motheaten* [*me SHP-1*/-]), et la lignée sauvage (LM) comme témoin. Nous avons étudié les cinétiques de recrutement des marqueurs des différentes étapes de la maturation du phagosome par microscopie confocale ainsi que par immunobuvardage de type Western. Notamment, en absence de SHP-1, nous avons observé un défaut au niveau du recrutement des marqueurs du phagosome tardif, tels que LAMP-1 et cathepsine D (CathD), ainsi que le marqueur de l'acquisition de membrane, flotilline 2 (Flot2). Cependant, le recrutement de l'antigène des endosomes précoces 1 (EEA1), un marqueur d'étapes précoces de la biogenèse du phagosome, est similaire entre les deux lignées cellulaires utilisées. Nous avons aussi démontré une diminution du taux d'acidification chez les macrophages *me SHP-1*/- . De façon similaire, le recrutement de l'ATPase de type vacuolaire (*v*-ATPase) ainsi que celui de la petite GTPase Rab7, deux marqueurs des dernières étapes de la maturation du phagosome, sont affectés en absence de SHP-1. Ensemble, nos données suggèrent un rôle pour SHP-1 dans la régulation dans la signalisation ou dans les événements de fusion membranaire faisant partie de la biogenèse du phagolysosome.

O2.6

LA SYNAPTOTAGMINE XI RÉGULE NÉGATIVEMENT LA SÉCRÉTION DE CYTOKINES ET LA PHAGOCYTOSE.

Guillermo ARANGO DUQUE (1), Mitsunori FUKUDA (2), et Albert DESCOTEAUX (1)

(1) INRS-IAF et Centre de recherche sur les interactions hôte-parasite.

(2) Department of Developmental Biology and Neurosciences, Tohoku University.

Les Synaptotagmines (Syts) forment un groupe de protéines membranaires qui régulent l'amarrage et la fusion de vésicules dans des processus tels que l'exocytose et la phagocytose. Toutes les Syts possèdent un domaine transmembranaire conservé et deux domaines C2 en tandem qui lient le calcium (Ca^{2+}) et les phospholipides. Cependant, les Syts IV et XI possèdent un résidu sérine conservé dans leur domaine C2A qui empêche leur liaison au Ca^{2+} et aux phospholipides. Étant donné l'importance du contrôle du trafic vésiculaire chez le macrophage, l'objectif de cette recherche était d'élucider le rôle de la Syt XI dans la sécrétion de cytokines et dans la phagocytose. Nous montrons aussi l'impact de *Leishmania major*, un parasite intracellulaire, sur la fonction de la Syt XI.

Nous démontrons que la Syt XI est exprimée dans les macrophages murins. La Syt XI colocalise avec le récepteur de la transferrine 1 dans les endosomes de recyclage et est aussi recrutée aux phagosomes précoces. L'inhibition de l'expression de la Syt XI par des petits ARN interférants (siRNA) révèle que l'absence de Syt XI résulte en l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, soit le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6), et de la phagocytose. En revanche, la surexpression de la Syt XI mène à une diminution marquée de la sécrétion de ces cytokines ainsi que de la phagocytose.

En outre, la Syt XI n'est pas recrutée aux phagosomes contenant les promastigotes de *L. major*. Nous démontrons que la Syt XI est dégradée par les promastigotes de *L. major*, et que la métalloprotéase gp63 est responsable de cette dégradation. Nous observons que le relargage de TNF- α et d'IL-6 induit par *L. major* est contrôlé par la gp63, de tel sorte que des mutants déficients en gp63 induisent faiblement ces cytokines. Ce résultat suggère que la dégradation de la Syt XI contribue à l'augmentation de la sécrétion de TNF- α et d'IL-6 suite à une infection par *L. major*.

Somme toute, nos données illustrent que la Syt XI est un régulateur négatif du trafic vésiculaire et joue un rôle dans le relâchement de cytokines induites par *L. major*.

Session II : Immunologie I et Épidémiologie

02.7

ALTERATION DES REGULATEURS DE LA FUSION MEMBRANAIRE CHEZ LE MACROPHAGES LORS DE L'INFECTION AVEC DES PROMASTIGOTES DE LEISHMANIA.

Neda Moradin¹, Diana Matheoud², Mitsunori Fukuda³, Cheng-Chun Wang⁴, Michel Desjardins², Albert Descoteaux¹

1) INRS- Institut Armand Frappier, 2) Université de Montréal, 3) Tohoku University, 4) Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore

Durant l'infection des macrophages, la forme promastigote du parasite protozoaire *Leishmania* inhibe la biogenèse du phagolysosome. Cette inhibition est modulée par les lipophosphoglycan glycolipidique virulent de surface du promastigote, qui cause l'exclusion de la synaptotagmine V dans la membrane du phagosome et qui nuit à l'acidification du phagosome. Les synaptotagmines font partie d'une large famille des protéines qui régulent le trafic des membranes et l'activité des protéines SNAREs (soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor). Dans notre étude, nous avons investigué l'impact des promastigotes de *Leishmania* dans le devenir des protéines de type t-SNAREs et v-SNAREs sélectionnées lors de l'infection des macrophages. Des macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMMs) ont été infectés avec des parasites de *Leishmania major* et la localisation ainsi que les niveaux des SNAREs sélectionnés ont été évalués par immunofluorescence en microscopie confocale et par analyse d'immunobuvardage de type Western. Des expériences pour détecter une présentation croisée de l'antigène ont été faites avec des macrophages et des cellules dendritiques (DCs). Lors de l'infection avec des promastigotes de *L. major*, nous avons observé une dégradation de VAMP8, VAMP3 et syntaxin 4 chez les BMMs. Cette dégradation est strictement dépendante de la présence à la surface de *Leishmania* de la métalloprotéase zinc-dépendante gp63, considérant que nous n'avons pas vu de dégradation lors d'une infection avec un mutant gp63^{-/-} de *L. major*. Nous nous sommes concentrés ensuite sur l'impact de la dégradation de VAMP8 dans les fonctions de la cellule hôte. En utilisant des BMMs et des DCs de souris déficients en VAMP8 (VAMP8KO), nous avons montré que VAMP8 est un composant essentiel dans la voie de la présentation croisée de l'antigène. De manière concordante, l'infection des BMMs et DCs avait comme effet une inhibition de la présentation croisée de l'antigène de façon dépendante de gp63. Aussitôt que les promastigotes de *L. major* sont internalisés, la métalloprotéase gp63 dégrade des SNAREs de la cellule hôte en incluant VAMP8. Cette dégradation entraîne une inhibition de la présentation croisée de l'antigène chez les BMMs et DCs infectées. Ce résultat peut représenter un nouveau mécanisme d'échappement de cet agent pathogène à la réponse immune de l'hôte.

02.8

VACCINATION AU BCG ET L'ASTHME INFANTILE: ÉTABLISSEMENT D'UNE COHORTE DE NAISSANCE

M. El-Zein,¹ F. Conus,¹ M-E. Parent,¹ R. Menzies,² A. Benedetti,² M-C. Rousseau¹

1 INRS-Institut Armand Frappier 2 Université McGill

INTRODUCTION: Les études épidémiologiques portant sur la relation entre la vaccination au BCG et l'asthme infantile ont généré des résultats équivoques. Lors d'une méta-analyse de ces études, nous avons montré un effet protecteur du vaccin BCG sur le développement d'asthme infantile. Entre 1949 et 1974, un programme de lutte contre la tuberculose par la vaccination au BCG a été mis en place au Québec. Le registre de ce programme est conservé à l'INRS-#8722;Institut Armand-Frappier.

OBJECTIF: Établir et décrire une cohorte de naissance visant à vérifier si l'administration du vaccin BCG en tout jeune âge est associée à la survenue d'asthme infantile. **MÉTHODOLOGIE:** Une cohorte composée d'individus nés au Québec en 1974 et couverts par la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) a été établie, par appariements probabilistes, à partir de 4 sources: 1) Registres des naissances et décès de l'Institut de la Statistique du Québec; 2) Fichiers d'inscription des personnes assurées (FIPA) et des services médicaux de la RAMQ; 3) Registre de vaccination au BCG du Québec; 4) Fichiers des données d'hospitalisation. Les données périnatales, le statut de vaccination au BCG et les demandes de paiement pour services médicaux, hospitalisations et visites à l'urgence pour cause d'asthme ont été obtenues pour la période 1974-1994. **RÉSULTATS:** Parmi les 91 675 individus nés au Québec en 1974 et les 101 263 nés en 1974 et présents au FIPA, l'appariement probabiliste a généré une cohorte de 83 658 sujets. Après critères d'exclusion, 81 497 sujets ont été retenus dans la cohorte, dont des proportions comparables de sexe masculin (51%) et féminin (49%). Les sujets vaccinés au BCG constituaient 46% de la cohorte, la majorité (92%) ayant été vaccinée durant la première année de vie. Les sujets ayant au moins 2 services médicaux ou une hospitalisation associés à un diagnostic d'asthme ont été identifiés comme asthmatiques; ils représentaient 7% de la cohorte. **CONCLUSION:** Les appariements entre les différentes sources de données ont été un succès. À ce jour, la cohorte de naissance ainsi créée constitue la plus vaste étude portant sur ce sujet et présente une forte proportion d'individus vaccinés en jeune âge, ce qui permettra d'investiguer la relation entre la vaccination au BCG et l'asthme infantile.

Session III : Microbiologie

O3.9

PSEUDOMONAS AERUGINOSA UTILISE LES INTERMÉDIAIRES DE LA β -OXYDATION COMME PRÉCURSEURS DE LA BIOSYNTHÈSE DES RHAMNOLIPIDES.

Ahmad M. Abdel-Mawgoud et Eric Déziel

INRS- Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada.

Rhamnolipids (RL) sont des biodétergents glycolipidiques sécrétés principalement par le pathogène omniprésent et opportuniste, *Pseudomonas aeruginosa*. Les trois dernières étapes dans la biosynthèse RL sont effectuées par RhlA qui dimérise β -hydroxy acides gras pour former 3,3'-R-hydroxyalkanoyloxyalkanoic (HAA), RhlB et RhlC, catalysant l'addition de la première et deuxième molécule de rhamnose pour former le mono-RL et di-RL respectivement. β -hydroxyacyl-ACP, intermédiaires de la synthèse d'acide gras II (FAS II), sont rapportés d'agir comme substrats pour la biosynthèse de RL et aussi de polyhydroxyalkanoates (PHA), détournés via RhlA et PhaG, respectivement.

Nos enquêtes biochimiques et génétiques révèlent une contribution significative de la β -oxydation d'être la source métabolique des substrats acide gras pour la biosynthèse RL chez *P. aeruginosa* PA14, lorsque glycérol est utilisé comme la seule source de carbone dans le milieu minimal (MSM-glycérol). Parmi les inhibiteurs chimiques de la β -oxydation étudiés, l'acide 2-bromooctanoic cause une réduction dramatique dans la production de HAA et des RL. D'autre part, les différents inhibiteurs de FAS II n'ont pas montré un changement significatif dans la production des RL. Ces observations confirment l'engagement central de la β -oxydation dans la biosynthèse des RL; cela a été plus corroboré par la nourriture des substrats d'acides gras marqués au deutérium. De façon intéressante, les mutations dans certains gènes codant de hydratases d'enoyle-CoA et de thioestérase d'acyl-CoA ont causé des réductions significatives dans la production de HAA et RL. Ces hydratases et thioestérases spécifiques pourraient représenter la route possible de canalisation d'intermédiaires de β -oxydation, enoyle-CoA, pour la biosynthèse RL. Curieusement, une délétion des opérons connus d'être liés à la régulation et à la biosynthèse de PHA (*phaC1*, *phaD*, *phaC2D*, *phaIF*) était effectuée dans *P. aeruginosa* PA14. Cela n'a pas abouti à un changement appréciable aux niveaux totaux de HAA ou RL. Pourtant, le niveau des homologues mono-RL accru remarquablement. En outre, le mutant *phaG* (PA14_54830) n'a pas montré de changement dans la production de RL. Cette observation nous permet d'inclure le β -hydroxyacyl-CoA et l'acide β -hydroxyacyl libre comme substrats pour la biosynthèse de RL.

O3.10

LE QUORUM SENSING EST IMPORTANT DANS LA RÉGULATION DU RÉPRESSEUR POST-TRANSCRIPTIONNEL RsmA.

Mariane Séguin et Eric Déziel,

INRS-Institut Armand-Frappier

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif qui est en mesure de croître dans une vaste gamme d'environnement. Cependant, son métabolisme varié lui permet aussi d'être un pathogène opportuniste responsable d'infections graves chez les personnes immunodéficientes. Ces infections peuvent être chroniques ou aiguës. *P. aeruginosa* utilise des systèmes de quorum sensing (QS) complexes pour réguler l'expression de la grande majorité de ses gènes de virulences. Le régulateur post-transcriptionnel RsmA est un des facteurs importants influençant le QS chez *P. aeruginosa*. Cette protéine agit en liant une région spécifique de certains ARNm cibles, ce qui empêche la traduction de ces ARNm. RsmA contrôlerait le passage entre les différents modes d'infections soit, aigu et chronique, en réprimant des gènes impliqués dans les infections chroniques comme l'opéron *hcnABC* et le système de sécrétion de type VI. RsmA peut aussi avoir un effet positif, mais seulement de façon indirecte, telle la régulation du système de sécrétion de type III et les pili de type IV. L'activité de RsmA est régulée au niveau post-traductionnel par deux petits ARN non codants, RsmZ et RsmY, qui peuvent séquestrer RsmA et affecter la concentration de protéines actives. Bien que les cibles de RsmA soient en partie identifiées, aucune information n'est disponible sur la régulation même de cette protéine aux niveaux transcriptionnel et traductionnel. Afin de caractériser les voies de régulation de RsmA, nous avons développé deux fusions de promoteur-lacZ, créant ainsi deux rapporteurs, un transcriptionnel et un traductionnel. Nous avons mesuré l'expression des rapporteurs dans différents mutants codant pour d'important régulateur du QS, identifiant ainsi un lien certain entre le QS et la régulation de *rsmA*. De plus, pour identifier de nouveaux régulateurs de *rsmA*, nous avons effectué une mutagenèse aléatoire par transposon dans la souche sauvage *P. aeruginosa* PA14. Nos résultats démontrent que *rsmA* est régulé au niveau transcriptionnel ainsi qu'au niveau traductionnel par de multiples facteurs. De plus, la régulation traductionnelle semble particulièrement importante. Le régulateur global MvaT ainsi que le régulateur du QS LasR jouent un rôle important dans la régulation de *rsmA*.

Session III : Microbiologie

O3.11

RÉGULATION DE LA PRODUCTION DES RHAMNOLIPIDES CHEZ BURKHOLDERIA THAILANDENSIS.

Adeline Humery, Pr Éric Déziel
INRS-Institut Armand Frappier

Les rhamnolipides sont des molécules amphiphiles possédant d'excellentes propriétés tensio-actives. Ils ont été exhaustivement étudiés chez *Pseudomonas aeruginosa* dû à leurs rôles dans les comportements multicellulaires de cette bactérie et à leur potentiel comme surfactants alternatifs. Chez *Burkholderia thailandensis*, nous avons découvert des gènes orthologues à *rhIA*, *rhIB* et *rhIC*, qui sont responsables de la production de rhamnolipides chez *P. aeruginosa*. Contrairement à cette dernière, *B. thailandensis* contient les trois gènes au sein d'un même opéron qui existe en deux copies paralogues et fonctionnelles (quoiqu'une copie semble contribuer davantage à la production totale de rhamnolipides). L'objectif de mon projet est d'investiguer les facteurs régulant la transcription des opérons *rhl* chez *B. thailandensis*. Puisque la communication intercellulaire (quorum sensing ou QS) est connue pour activer la production des rhamnolipides chez *P. aeruginosa*, je vérifie l'hypothèse qu'un tel système opère aussi chez *B. thailandensis* en testant différents mutants du QS pour leur production de rhamnolipides (caractérisés et quantifiés par LC/MS). Curieusement, il semblerait que la communication cellulaire de *B. thailandensis* réprime la production de rhamnolipides car certains mutants réussissent à en produire jusqu'à dix fois plus que la souche sauvage. Cependant, la régulation ne semble pas directe. Grâce à la construction de différents rapporteurs transcriptionnels de type fusion *lacZ* transférés dans la souche sauvage et dans les mutants intéressants du QS, j'étudie également la régulation de chaque opéron à partir des promoteurs *rhIA1* et *rhIA2* et leur implication respective dans la production totale de rhamnolipides. Les premiers résultats confirment que l'un des opérons est davantage exprimé. Afin d'identifier le(s) régulateur(s) direct(s), deux axes de recherche sont investigués : (1) par mutagenèse aléatoire de ces souches avec rapporteurs via un transposon suivi du criblage de mutants, (2) en utilisant les régions promotrices ciblées (identifiées par la technique du 5'RACE) pour piéger les éventuelles molécules régulatrices. Jusqu'à présent, le 5'RACE a révélé des régions promotrices bien plus courtes que prévu et ne supportant pas l'hypothèse d'une régulation transcriptionnelle différentielle des deux opérons.

O3.12

CARACTÉRISATION ET RÉGULATION DES SIDÉROPHORES PRODUITS PAR BURKHOLDERIA THAILANDENSIS.

Sok Gheck Tan, Pr François Lépine, Pr Éric Déziel
INRS-Institut Armand-Frappier

Les sidérophores sont des molécules chélatrices présentant une très haute affinité pour le Fe^{3+} , un élément essentiel à la survie de la plupart des organismes. Ces molécules sont produites et sécrétées entre autres par les bactéries en conditions limitantes en fer disponible. Les sidérophores sont des facteurs de virulence puisqu'ils compétitionnent avec les protéines de l'hôte pour l'acquisition du fer permettant ainsi la survie d'un pathogène. Ce projet s'intéresse principalement aux sidérophores produits par la bactérie *Burkholderia thailandensis*, un bacille à Gram négatif utilisé comme modèle alternatif pour le pathogène *Burkholderia pseudomallei*, l'agent causatif de la mélioiïdose, une maladie endémique en Asie du Sud-est et au nord de l'Australie. *B. thailandensis* est une espèce avirulente phylogénétiquement et phénotypiquement très similaire à *B. pseudomallei*. La production de sidérophores par *B. pseudomallei* a déjà été confirmée, mais très peu d'informations sont disponibles concernant les types de sidérophores produits ainsi que les gènes impliqués dans la régulation et la synthèse de ces molécules. Les objectifs principaux de ce projet sont d'identifier les sidérophores produits par *B. thailandensis*, d'identifier les gènes impliqués dans la régulation et la synthèse de ceux-ci et finalement de confirmer une régulation de ces sidérophores par le quorum sensing, un système de communication des microorganismes basé sur la signalisation intercellulaire. Un criblage par mutagenèse aléatoire a permis d'identifier des gènes de régulation de l'ornibactine, un sidérophore de la famille des hydroxamates. La production de ce sidérophore par *B. thailandensis* a été confirmée par chromatographie liquide couplée au spectromètre de masse (LC-MS). Le LC-MS a également permis de déterminer qu'il s'agit du sidérophore majoritairement produit et qu'il existe au moins trois formes différentes de l'ornibactine.

Session IV : Virologie

04.13

IMPLICATION DE L'EXCITOTOXICITÉ GLUTAMATERGIQUE DANS LE DÉVELOPPEMENT D'UNE NEUROPATHOLOGIE PARALYTIQUE INDUITE PAR UN CORONAVIRUS RESPIRATOIRE HUMAIN.

Élodie BRISON, Hélène JACOMY, Marc DESFORGES, Pierre J. TALBOT

Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec.

L'étiologie des maladies neurologiques est souvent multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux, notamment les infections virales pendant l'enfance. Les coronavirus humains sont des pathogènes respiratoires très répandus, causant notamment le rhume. Notre laboratoire a démontré que la souche HCoV-OC43 est neurotrope, neuroinvasive et neurovirulente, et que l'apparition d'une mutation (Y241H) dans la protéine virale de surface (S), suite à une infection persistante de cellules neurales humaines, provoque une modification de neuropathologie viro-induite chez la souris suite à l'infection des neurones. Tandis que l'infection par la souche virale de référence mène à une encéphalite, les souris infectées par le virus portant la mutation Y241H dans sa protéine S (rOC/US241) présentent des problèmes moteurs pouvant conduire à une paralysie totale des membres postérieurs accompagnée d'une démyélinisation éventuelle. L'excitotoxicité est un processus pathologique par lequel le glutamate, un neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC), peut induire la mort de neurones par une entrée massive d'ions calcium suite à une hyper-stimulation des récepteurs ionotropes AMPA et/ou NMDA, responsables de la majorité de la transmission excitatrice rapide dans le SNC. Le traitement de souris par un inhibiteur spécifique des récepteurs AMPA (GYKI-52466) diminue les problèmes moteurs et la paralysie des souris infectées par rOC/US241 en atténuant les dysfonctionnements neuronaux. De plus, une diminution de l'expression du transporteur glial du glutamate (GLT-1), essentiel à la régulation de l'homéostasie du glutamate dans le SNC, est aussi observée suite à l'infection et le traitement par le GYKI-52466 rétablit l'expression de ce transporteur à un niveau quasi physiologique (Brison et al. 2011. J. Virol. Sep. 28 e-Pub). Cette étude contribue à une meilleure compréhension des interactions entre un virus respiratoire humain ayant des propriétés neuroinvasives avec le SNC conduisant à une neuropathologie. (Subventionné par l'IMII des IRSC, Chaire de recherche du Canada et bourse Société Canadienne de la Sclérose en Plaques à EB).

04.14

MOUVEMENT INTERCELLULAIRE DU VIRUS DE LA MOSAÏQUE DU NAVET.

Maxime Agbeci, Romain Grangeon, Jun Jiang et Jean-François Laliberté.

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

Pour la majorité des virus de plante, le mouvement de cellule en cellule se fait par l'entremise du plasmodesme. Cette structure est un tunnel à travers la paroi pecto-cellulosique des cellules végétales qui met en relation les membranes plasmiques et les cytoplasmes des cellules. Dans le cas du virus de la mosaïque du navet (TuMV), la nature de l'entité virale et la voie par laquelle elle transite des cellules infectées vers les cellules voisines ne sont pas connues. Cette étude a pour but de clarifier les processus entourant le mouvement intercellulaire du TuMV. La réplication du TuMV se déroule dans des vésicules cytoplasmiques dérivées du réticulum endoplasmique et induites par la protéine virale 6K2. Ces vésicules sont mobiles et nous avons remarqué que celles-ci se dirigeaient vers la membrane plasmique. En utilisant la microscopie confocale, nous avons observé que certaines vésicules colocalisaient avec des plasmodesmes, ce qui évoque cette structure comme voie de passage du virus. Pour savoir si ces vésicules cytoplasmiques migrent d'une cellule à l'autre, nous avons construit deux plasmides nous permettant de distinguer les infections suite à l'agroinfiltration (sites primaires) des infections secondaires. Ces plasmides contiennent tous deux un gène codant pour la protéine GFP ciblée au réticulum endoplasmique. L'un exprime le clone infectieux du TuMV dont les vésicules induites par 6K2 sont étiquetées en rouge et l'autre la protéine 6K2-VPg-Pro fusionnée à mCherry. Ainsi, les sites d'infections primaires sont marqués à la fois par les protéines GFP et mCherry contrairement aux sites secondaires qui le sont seulement par la mCherry. Nos observations nous indiquent que les vésicules cytoplasmiques induites par la 6K2 pourraient passer de cellule en cellule seulement en conditions d'infection. Nous avons déjà montré que les vésicules se déplacent dans la cellule le long des microfilaments. Nous nous sommes alors intéressés à l'action du cytosquelette dans la propagation virale du TuMV. L'utilisation de drogues tels que la Latrunculine B et l'oryzaline qui respectivement dépolymérise les microfilaments et désassemble les microtubules, nous ont permis de constater que contrairement aux microtubules, les microfilaments d'actine étaient indispensables au mouvement intercellulaire du TuMV. Ces résultats indiquent que le TuMV a besoin des microfilaments pour rejoindre la membrane plasmique et passer par les plasmodesmes afin d'aller infecter d'autres cellules. Nous investiguons en ce moment l'implication du système endosomal de la plante dans le mouvement intercellulaire virale.

Session IV : Virologie

O4.15

DES MUTATIONS DANS LA GLYCOPROTÉINE DU VIRUS DE LA STOMATITE VÉSICULAIRE: UN POTENTIEL EN VIROTHÉRAPIE ONCOLYTIQUE.

Valérie Janelle^{1,2}, Frédéric Brassard², Pascal Lapierre¹, Laurent Poliquin^{1,2}, et Alain Lamarre^{1,2}

¹Laboratoire d'immunovirologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada.

²Centre de recherche Biomed, Département de Biologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada.

L'utilisation de virus pour détruire préférentiellement les cellules cancéreuses a récemment suscité beaucoup d'intérêt. Le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) possède de multiples propriétés intéressantes pour des applications en virothérapie oncolytique en ciblant spécifiquement la perte de mécanismes de défense antivirale de la majorité des cellules tumorales. Des mutants de la protéine de la matrice (M) ont été préférés dans les études en oncolyse de par leur habilité à induire de l'interféron dans les cellules normales malgré leur induction plus faibles d'effets cytopathiques. Un fait marquant ressortant de ces études provient de l'idée qu'un traitement efficace contre une multitude de cancers requerra une grande variété d'agents viraux. Le développement de divers mutants du VSV contribuera donc à notre connaissance des mécanismes impliqués dans la régression tumorale médiée par les virus. C'est dans cette optique que nous avons caractérisé de nouveaux mutants de la glycoprotéine d'enveloppe (G) du VSV qui peuvent se répliquer efficacement tout en induisant de forts effets cytopathiques comme l'inhibition de la transcription et traduction des cellules infectées. En plus d'être hautement cytopathique, le mutants G6R peut également induire une forte production d'interféron de type-I dans les fibroblastes murins L929. De plus, nous avons établi que ces mutants de G sont particulièrement efficaces à induire la mort cellulaire de plusieurs types de cellules tumorales in vitro principalement par apoptose. Finalement, des essais en modèle murin confirment la possibilité de ralentir la progression des tumeurs suite au traitement par les différents virus, ce qui semble également corrélér avec la génération plus faible d'anticorps antiviraux. Mis ensembles, nos résultats suggèrent que les mutants de la protéine G du VSV pourrait s'avérer très prometteurs pour le développement de stratégies efficaces et sécuritaires en virothérapie oncolytique contre plusieurs types de cancer.

O4.16

LE RÔLE D'UL24 DANS LA RÉGULATION GÉNIQUE DU VIRUS DE L'HERPÈS SIMPLEX 1.

Carolina Sanabria¹, Luc Bertrand¹, Yves Langelier² et Angela Pearson¹

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

(2) Centre de Recherche, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada

Le virus de l'herpès simplex 1 (VHS-1) est un virus neurotrope qui affecte environ 80 % de la population mondiale. Il peut causer des feux sauvages, des kératites et parfois des encéphalites virales. Chez des patients immunosupprimés et les nouveaux nés, la maladie peut devenir plus sévère, et l'apparition de plaques herpétiques peut survenir. Le gène codant pour la protéine virale UL24 est conservé parmi tous les Herpèsviridae. Cette protéine possède des domaines d'homologie hautement conservés dans sa partie N-terminale. En culture cellulaire, un virus déficient en UL24 (UL24X) démontre une diminution des titres viraux. In vivo, il y a une diminution drastique des titres viraux dans les ganglions trigéminaux (TG) ainsi qu'une réduction sévère de l'efficacité de réactivation virale à partir de la latence. UL24 est donc un déterminant important de la pathogenèse virale. Récemment, le laboratoire a identifié une interaction entre UL24 et la grande sous unité de la ribonucléotide réductase virale (R1), une protéine impliquée dans la synthèse d'ADN viral en réduisant les ribonucléotides en déoxyribonucléotides. Nous avons découvert en contexte de co-transfection que l'expression de la protéine virale UL24 diminue le niveau d'accumulation de la protéine R1. Des études sur l'orthologue d'UL24, UL76 du cytomégalovirus humain, ont suggéré une fonction de régulation génique pour cette protéine par des mécanismes méconnus. Notre premier objectif est de déterminer à quel(s) stade(s) de l'expression génique UL24 agit pour réguler l'accumulation de la protéine R1. D'une part au niveau protéique, nous avons démontré que la diminution de la quantité de R1 est indépendante de la dégradation de la R1 via le protéasome ainsi que via le lysosome. D'autre part, au niveau transcriptionnel, nous avons observé qu'en présence de la protéine UL24 il y a une diminution de 50 % de la quantité des transcrits de R1 en contexte de co-transfection. Ces résultats révèlent une nouvelle fonction d'UL24 du VHS-1, au niveau de la régulation génique.

Session IV : Virologie

O4.17

LE CORONAVIRUS HUMAIN OC43 INDUIT UNE MORT CELLULAIRE PROGRAMMÉE QUI EST CYCLOPHILIN D-DÉPENDANTE ET CASPASE-INDÉPENDANTE CHEZ LE NEURONE HUMAIN.

Dominique J. FAVREAU, Mathieu MEESEN-PINARD, Marc DESFORGES and Pierre J. TALBOT
Laboratoire de Neuroimmunovirologies, INRS-Institut Armand-Frappier,
531 boulevard des Prairies, Laval (Québec), Canada H7V 1B7

Les Coronavirus humains (HCoV) sont des pathogènes respiratoires reconnus. Certaines souches de HCoV, dont HCoV-OC43, possèdent des propriétés neuroinvasives, neurotropes et neurovirulentes. Nous avons précédemment démontré que HCoV-OC43 peut infecter les neurones humains, activer la Unfolded Protein Response et la caspase-3 et induire la mort cellulaire, processus dans lesquels la glycoprotéine virale de surface (S) est impliquée. Nous démontrons à présent les mécanismes associés avec l'induction de la mort cellulaire programmée (PCD) chez le neurone humain suite à l'infection par le virus de référence HCoV-OC43 (rOC/ATCC) et un variant de HCoV-OC43 plus neurovirulent et cytotoxique, possédant des mutations dans la glycoprotéine S (rOC/US183-241). Les caspases 3 et 9 sont activées suite à l'infection, cependant l'utilisation d'inhibiteurs de caspases ne permet pas l'inhibition ou le délai de la PCD induite par les deux virus, suggérant que les caspases ne sont pas essentielles dans ce processus. En contrepartie, les protéines pro-apoptotiques BAX, cytochrome C (CytC) et apoptosis-inducing factor (AIF) sont respectivement relocalisées vers la mitochondrie, le cytosol et le noyau, suite à l'infection par les deux virus. De plus, les neurones traités à la Cyclosporine A (CsA), un inhibiteur du pore de perméabilisation mitochondrial (mPTP), ou les neurones dont l'expression du gène Cyclophilin D (CypD) a été abolie, sont complètement protégés de la PCD induite par le virus rOC/ATCC, établissant ainsi un rôle important de la CypD dans ce processus de mort cellulaire. De plus, une diminution de la translocation de AIF au noyau corrèle avec la réduction de la mort cellulaire induite par rOC/ATCC. Cependant, le traitement à la CsA, ou l'inhibition d'expression du gène CypD, ne réduit que partiellement la PCD induite par le virus plus neurovirulent et cytotoxique rOC/US183-241. En conclusion, nos résultats indiquent que les protéines AIF et CypD sont centrales dans le processus de mort cellulaire induite chez le neurone humain par le virus HCoV-OC43, alors que les caspases apparaissent comme non-essentielles.

O4.18

LA PROTÉINE VP1 DU PARVOVIRUS PORCIN: MINORITAIRE, MAIS PLUSIEURS FONCTIONS ESSENTIELLES.

Maude Boisvert, Véronique Bouchard-Lévesque, Peter Tijssen
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

Le parvovirus porcin (PPV) cause des problèmes de reproduction chez les porcs. À ce jour, plusieurs aspects de sa réplication demeurent peu connus. Ce petit virus possède un génome d'ADN simple brin de seulement 5kb, recouvert d'une capsidie icosaédrique. Cette capsidie est composée de 60 copies des protéines VP1 et VP2, dans un ratio 1:10. La séquence de la protéine VP2 est entièrement comprise dans la séquence de la protéine VP1 qui contient en plus une partie unique (VP1up) de 150 acides aminés. VP1up est située à l'intérieur de la capsidie lors de l'assemblage du virus, et sera externalisée lors des premières étapes de l'infection. Ce changement conformationnel lors du passage dans la voie endosomale permet l'exposition du motif de phospholipase qui est essentielle à l'infection. Cette enzyme permet l'évasion du virus de la voie endosomale. VP1up contient aussi plusieurs régions riches en acides aminés basiques (BR) pouvant correspondre à des motifs de localisation nucléaires (NLS) qui pourraient être importants pour transporter le virus au noyau lors de l'infection précoce. Ces régions ont été mutées individuellement et en combinaisons afin d'identifier lesquelles possèdent une activité NLS fonctionnelle. Nous avons ainsi déterminé que deux des BRs possèdent une importante activité NLS. De plus, ces BRs sont importants dans le cadre de l'infection puisque la mutation de ces régions dans le clone infectieux le rend incapable de compléter le cycle de réplication virale. De plus, nous avons observé que la protéine VP1up de type sauvage se localise naturellement au noyau, mais en plus, elle se concentre au nucléole. Nous avons démontré que VP1up interagit avec la protéine nucléolaire nucléophosmin et que VP1up peut relocaliser celle-ci au cytoplasme. Le rôle du nucléole dans le cycle de réplication virale pourrait se situer au niveau du contrôle du cycle cellulaire, d'une inhibition des réponses de stress, ou participer à des événements tardifs de la réplication tels que l'assemblage des nouvelles particules virales. La signification de l'interaction entre le PPV et le nucléole dans le cadre de l'infection virale est un aspect de sa réplication très intéressant puisque le PPV est le premier parvovirus autonome pour qui une interaction avec le nucléole est démontrée.

Session IV : Virologie

O4.19

IMAGERIE PAR MICROSCOPIE OPTIQUE NON-LINÉAIRE MULTIMODALE DE L'INFECTION NEURONALE PAR LE VIRUS DE L'HERPÈS SIMPLEX 1.

Rochette, P.-A.¹, Grenier, A.², Laliberté, M.², Légaré, F.², Pearson, A.¹
1.INRS-IAF, Laval, Qc, Canada, 2.INRS-EMT, Varenne, Qc, Canada.

Le virus de l'herpès simplex 1 (VHS-1) est un virus neurotrope qui établit une infection latente dans les nerfs sensoriels du ganglion trégiminal (TG). Dans un modèle murin d'infection oculaire, la réplication virale au niveau de la cornée permet au virus d'accéder au TG via les neurones sensitifs innervant cette région. Nous nous intéressons à la neuropathogenèse associée à l'infection par le VHS-1. L'impact d'une infection virale sur un tissu peut difficilement être étudié via des méthodes traditionnelles sans avoir recours à la fixation et au sectionnement des échantillons et à leurs marquages chimiques ou immunologiques. Chacun de ces traitements peuvent entraîner des modifications à l'échantillon. De plus, la production de coupes histologiques signifie la perte du contexte tridimensionnel dans lequel les cellules résident dans un tissu.

Le but de ce projet est de développer un système pour étudier la neuropathogenèse du VHS-1 et de développer et optimiser de nouvelles stratégies de microscopie optique multimodale à cette fin. Nous avons généré un virus exprimant une protéine fluorescente rouge (RFP) pour visualiser des foyers infectieux dans un tissu non-sectionné. Le virus vUs7-8mCherry exprime la RFP mCherry de façon stable et se comporte comme un virus de type sauvage. Ce virus nous a permis de visualiser des cellules infectées dans des coupes histologiques de TG en microscopie confocale. Pour regarder l'infection dans un TG complet non-fixé, nous avons mis au point un microscope multiphoton nous permettant de détecter la fluorescence due à mCherry, à l'autofluorescence des corps neuronaux, ainsi que les signaux de type Coherent Anti-stokes Raman Scattering (CARS). Ces derniers sont générés par certaines structures riches en groupe CH₂, telle la gaine de myéline entourant les axones. Des structures cellulaires ont été visualisées de façon spécifique grâce à ce système. De plus, ce microscope nous a permis de générer une image tri-dimensionnelle d'un foyer infectieux dans un TG non coupé. En somme, ces résultats ouvrent la porte à l'utilisation de cette plateforme d'imagerie afin de visualiser des changements tissulaires et cellulaires dans des échantillons intacts suite à une infection virale.

O4.20

LE VIRUS DE LA MOSAÏQUE DU NAVET (TUMV) MODIFIE LE RÉSEAU ENDOMEMBRANAIRE ET BLOQUE LE SYSTÈME DE SÉCRÉTION DE LA CELLULE.

Romain Grangeon, Jun Jiang, Maxime Agbeci, Huan-Quan Zheng, et Jean-François Laliberté.
INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Qc

Comme tous les virus à ARN positifs, le virus de la mosaïque du navet (TuMV) induit des réarrangements membranaires dans la cellule hôte pour conduire à la formation d'organites spécialisés dans la réplication virale, appelés « usines virales ». Ce projet de recherche a donc pour but de mesurer l'impact de la formation des usines virales sur le réseau endomembranaire et le système sécrétoire de la cellule hôte.

Premièrement, nous avons observé que le TuMV bloque la voie de sécrétion de la cellule. Normalement, la protéine secGFP, (un marqueur soluble de la sécrétion) s'accumule dans l'apoplasme (continuum extracellulaire formé par les parois cellulaires et les espaces vides entre les cellules végétales). Cependant, la secGFP est retenue dans le réticulum endoplasmique (RE) lors de l'infection, une indication qu'il y a un blocage du système sécrétoire quelque part entre le RE et l'appareil de Golgi. Nous avons également observé la formation d'une structure globulaire autour du noyau contenant des usines virales et dans laquelle se retrouvent plusieurs marqueurs du RE et du Golgi. La protéine sec24, qui est impliquée dans l'export des protéines du RE vers le Golgi, est également présente dans les structures globulaires observées. Nous avons ensuite investigué la dynamique de cette structure par la technique du FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching). Nous avons constaté que cette structure est constamment renouvelée par les composantes du Golgi et probablement du RE. Cependant, les composantes virales ne sont pas remplacées, une indication que les protéines virales sont produites exclusivement à l'intérieur d'une usine virale, et qu'il n'y a pas d'apports de facteurs viraux de l'extérieur de celle-ci. L'observation des cellules infectées en microscopie électronique confirme que les usines virales proviennent du RE. Certaines usines virales adoptent la forme de « sacs vésiculaires » contenant plusieurs vésicules de tailles hétérogènes entourées de microfilaments d'actine et délimitées par une membrane. Actuellement nous vérifions si le virus a besoin d'un système endomembranaire intacte pour se répliquer, en utilisant des mutants d'arabidopsis thaliana dans lesquels le système endomembranaire est altéré.

NOTES

Session V- Immunologie II et Biochimie

05.21

NF-kB ET p53 RÉGULENT L'EXPRESSION DE LA GALECTINE-7 DANS LE CANCER DU SEIN.

Carole G. Campion et Yves St-Pierre.

INRS-Institut Armand-Frappier, 531 Boul. des Prairies, Laval, Québec, Canada, H7V 1B7.

La galectine-7 est une protéine spécifiquement exprimée dans les épithéliums stratifiés, notamment au niveau des kératinocytes. Hors, nous avons démontré que les lymphomes agressifs expriment de façon anormalement élevée cette protéine. Des résultats d'autres équipes de recherche et les nôtres ont également démontré que la galectine-7 était exprimée de façon anormalement élevée dans les tissus des cancers mammaires de hauts grades. Les mécanismes de signalisation qui contrôlent l'expression anormale de la galectine-7 dans les cancers sont cependant inconnus. Afin de déterminer les éléments essentiels régulant l'expression de la galectine-7, nous avons caractérisé son promoteur et identifié plusieurs sites consensus de fixation pour les facteurs de transcription NF-kB et p53. La galectine-7 a tout d'abord été identifiée comme l'un des 14 gènes régulé par p53 (PIG1, p53 induced gene). D'autres études suggèrent que la galectine-7 serait aussi induite par Ras, notamment via les sous-unités de NF-kB, p65 et c-Rel. L'objectif général de notre projet est donc de déterminer quels mécanismes sont responsables de l'expression de la galectine-7 dans les cellules cancéreuses agressives. En utilisant plusieurs modèles cellulaires in vitro, nos expériences démontrent que les facteurs de transcription p53 et NF-kB semblent être fortement impliqués dans l'activation de la régulation de ce gène dans les cellules cancéreuses. En effet, en transfectant un vecteur d'expression de p53 ou en traitant à la doxorubicine des lignées cellulaires de cancer du sein, l'expression endogène de la galectine-7 est fortement induite après 24h. De même, la transfection de sous-unités de NF-kB ou un traitement au TNF α dans ces mêmes cellules, induisent aussi une augmentation de l'expression endogène de la galectine-7. A l'inverse, l'expression de la galectine-7 a pu être inhibée en utilisant plusieurs inhibiteurs spécifiques de la voie NF-kB. Plusieurs études associent l'expression de ces facteurs à la tumorigénèse et l'invasion tumorale dans le cancer du sein. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que ces deux facteurs pourraient être impliqués dans l'expression anormale de la galectine-7 dans les cellules tumorales mammaires.

05.22

Les protéines adaptatrices Dok-1 et Dok-2 régulent la force du signal initié par le TCR dans les thymocytes.

Mitra Yousefi^a, Gilles Besin^a, Ingrid Saba^a, Pier Paolo Pandolfi^b et Pascale Duplay^a

^a Institut National de la Recherche Scientifique-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, Québec, Canada

^b Cancer Genetics Program, Beth Israel Deaconess Cancer Center, Departments of Medicine and Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

Dans les cellules hématopoïétiques les protéines adaptatrices Dok sont impliquées dans la régulation négative des réponses qui ont lieu via des récepteurs de facteurs de croissance, de cytokines, de chimiokines et des immunorécepteurs. Deux membres de la famille Dok, Dok1 et Dok2, sont exprimés dans les cellules T. Les études réalisées avec des cellules primaires humaines et murines déficientes pour l'expression de Dok1 et Dok2 démontrent clairement l'implication de ces protéines dans la signalisation via le TCR puisque la sécrétion de cytokines et la prolifération de cellules Dok1/Dok2^{-/-} est supérieure à celle de cellules sauvages. Étant donné que les protéines Dok modulent la signalisation initiée par le TCR et que la force du signal régule le développement des thymocytes, nous avons évalué le rôle des protéines Dok dans la différenciation des thymocytes. À cet effet, nous avons généré des souris transgéniques surexprimant la protéine Dok1 sous le contrôle du promoteur CD2. Nous montrons que la surexpression de Dok1 entraîne un bloc partiel de la transition des thymocytes du stade CD4⁻CD8⁻ à CD4⁺CD8⁺. De plus, il y a accumulation de thymocytes TCR $\gamma\delta$ non conventionnels qui possèdent des propriétés de type inné telles que l'expression de CD44 et la sécrétion d'IL-4 lorsqu'ils sont activés *ex-vivo*. De plus, nous montrons que la surexpression de Dok1 diminue la signalisation induite par la stimulation du TCR. Au contraire, l'absence des protéines Dok augmente la sensibilité des thymocytes à une stimulation via le TCR.

Session V- Immunologie II et Biochimie

05.23

S100A8 ET S100A9 INDUISENT UNE PRODUCTION DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES VIA UNE ACTIVATION DE NF-KB DANS LES CELLULES MONONUCLÉES DU SANG PÉRIPHÉRIQUE.

Jean-Christophe Simard¹, Philippe A. Tessier² et Denis Girard¹

1 INRS - Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval (Qc), Canada

2 Centre de Recherche en Infectiologie, CRCHUL, Université Laval, Québec (Qc), Canada

S100A8 et S100A9 sont des protéines pro-inflammatoires abondamment exprimées dans le cytosol des neutrophiles et des monocytes. De grandes concentrations extracellulaires de ces protéines corrèlent avec les épisodes inflammatoires retrouvées dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Des études antérieures nous suggèrent un rôle important de S100A8 et S100A9 dans la pathogénèse et/ou l'exacerbation de ces maladies inflammatoires chroniques. Dans cette étude, nous avons examiné le rôle des protéines S100A8 et S100A9 dans la production de cytokines chez les neutrophiles (PMN) et les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC). Nos résultats démontrent que S100A8 et S100A9 induisent une production de cytokines pro-inflammatoires chez les cellules mononuclées mais pas chez les neutrophiles. Nous avons ensuite observé une activation de NF-kB chez les PBMC en présence de S100A8 et S100A9. De surcroît, ces dernières ont causé une phosphorylation des kinases IKK-Alpha/Beta et IKK-Gamma, ce qui a mené à la dégradation de IκB, le facteur d'inhibition de NF-kB. Finalement, la production d'interleukine-6 et d'interleukine-8 induite par S100A8 et S100A9 s'est avéré dépendre de NF-kB basé sur des expériences avec inhibiteurs. Mis ensemble, nos résultats démontrent que S100A8 et S100A9 représentent une source importante de cytokines pro-inflammatoires possiblement impliquées dans le développement et/ou l'exacerbation de maladies inflammatoires chroniques. Conséquemment, ces protéines représentent une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de désordres inflammatoires chroniques.

05.24

COMPARAISON DE LA DYNAMIQUE FONCTIONNELLE CHEZ LES RIBONUCLÉASES PANCRÉATIQUES HUMAINES.

Donald Gagné & Nicolas Doucet

INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec. 531 Boul. des Prairies, Laval, QC Canada

La dynamique moléculaire est essentielle à la fonction des protéines. En effet, des fluctuations atomiques sont observées à différentes échelles de temps et agissent de concert avec les activités biologiques des protéines, telles la fixation d'un ligand, la catalyse, le repliement et la réorganisation de structures secondaires. À ce jour, des mouvements fonctionnels de ce genre ont été démontrés chez plusieurs systèmes enzymatiques tels la dihydrofolate réductase (DHFR), la trisphosphate isomérase (TIM) et la protéine kinase A (PKA). Depuis quelques années, des techniques de résonance magnétique nucléaire (RMN) nous permettent d'étudier les motions moléculaires qui se produisent à l'échelle de temps de la milliseconde, une vitesse qui démontre un intérêt particulier en raison de son chevauchement avec la vitesse de la réaction catalysée par les enzymes. La technique RMN de Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) est ainsi parfaitement adaptée à l'identification de résidus flexibles dont le mouvement est potentiellement impliqué dans l'activité biologique d'une protéine, fournissant ainsi des informations atomiques détaillées sur le mode de fonctionnement moléculaire de ces biocatalyseurs. Nous avons utilisé cette méthode pour étudier le comportement dynamique de ribonucléases pancréatiques humaines, une large famille d'enzymes dont les membres sont impliqués dans une variété de pathologies, incluant la sclérose latérale amyotrophique, le diabète, le cancer et l'inactivation du VIH. Bien que les ribonucléases pancréatiques partagent toutes une structure et une activité ribonucléolytique similaires, différents membres de la famille se sont évolutivement diversifiés et ont acquis des activités pathogéniques, antivirales ou antibactériennes. Nous présentons ici des résultats visant la comparaison dynamique et fonctionnelle de ribonucléases pancréatiques d'intérêt clinique, en concentrant particulièrement nos efforts sur l'impact que peuvent avoir les motions moléculaires sur l'activité ribonucléolytique de ces ribonucléases humaines. La caractérisation fonctionnelle de leur dynamique moléculaire permettra potentiellement le développement d'inhibiteurs allostériques ciblant particulièrement cette famille d'enzymes à forte incidence thérapeutique.

NOTES

Affiches

Session I : Immunologie

A1.1

IMPACT DES MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DE TYPE O-N-ACETYLGLUCOSAMINE LORS DE L'APOPTOSE.

Bruno Johnson et Jacques Bernier.
INRS-Institut Armand Frappier

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée nécessaire à l'élimination des cellules sénescents ou endommagées. Les modifications post-traductionnelles permettent de réguler les voies de signalisation pro-apoptotiques et anti-apoptotiques impliquées. L'objectif de notre programme de recherche est d'évaluer l'implication des modifications de type O-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) lors de l'apoptose chez les lymphocytes T. Ce type de glycosylation demeure peu étudié, bien qu'il soit en compétition avec la phosphorylation pour la modification des résidus sérines et thréonines et pourrait affecter diverses voies apoptotiques. L'analyse du cycle cellulaire des cellules HPBALL par cytométrie en flux et la visualisation de la fragmentation de l'ADN par gel d'agarose révèle une association entre le niveau d'O-glycosylation total et une protection face à l'induction de l'apoptose par le tributylétain (TBT). Les patrons d'O-GlcNAcylation lors de l'apoptose induite par le TBT ont été déterminés par immunobuvardage de type western, révélant une augmentation globale de l'O-glycosylation lors de l'apoptose. Une immunoprécipitation des protéines O-GlcNAcylées à l'aide de la lectine sWGA, suivi d'immunobuvardages de type Western ont permis de déterminer que le facteur de fragmentation de l'ADN de 40 kDa (DFF40/CAD) et son inhibiteur le DFF45/ICAD sont O-GlcNAcylés. Ces deux protéines forment le complexe DFF, le DFF40 étant l'endonucléase majoritairement impliquée dans la fragmentation oligonucléosomale de l'ADN lors de l'apoptose. Elle est activée lorsque son inhibiteur, le DFF45, est clivé par les caspases effectrices lors de l'apoptose. Nos résultats démontrent que l'O-glycosylation du DFF fournirait une protection face au clivage du DFF45 par les caspases et pourrait affecter la localisation cellulaire du DFF40. L'O-GlcNAcylation aurait ainsi un rôle à jouer dans la régulation de l'apoptose nucléaire en ciblant directement les protéines du DFF.

A1.2

EFFET DES NANOPARTICULES SUR LA PROLIFÉRATION IL-2 DÉPENDANTE CHEZ LES LYMPHOCYTES T CD2+

Guillaume CÔTÉ-MAURIS et Jacques BERNIER
INRS- Institut Armand Frappier

La nanotechnologie a des applications diverses tant en pharmacologies, en nutrition et pour l'élaboration de matériaux de structure. Comprendre l'effet des nanoparticules sur le système immunitaire représente énormément d'intérêt devant l'explosion de cette technologie. La majorité des études en nanotoxicologie utilisent des lymphocytes quiescents. La réponse proliférative des cellules T CD4+ est possible grâce à l'action d'interleukine. L'interleukine 2 (IL-2) est une cytokine importante pour la prolifération et le maintien de l'homéostasie des populations de lymphocytes T CD4+. Le présent projet a pour but d'évaluer l'effet de quatre différents types de nanoparticules, soit celles d'argent, de dioxyde de titane, d'oxyde de zinc et de fullerène sur la réponse des lymphocytes T CD4+ à l'IL-2. Les expériences furent effectuées in vitro à l'aide d'une lignée de lymphocytes T CD4+ IL-2 dépendante (WE 17/10). L'effet des différentes nanoparticules fut analysée en mesurant le cycle cellulaire, le niveau d'espèces réactives d'oxygène (ROS), la réponse proliférative à l'IL-2 et, par immunobuvardage, le niveau de phosphorylation sur les résidus tyrosines des protéines. On observe, pour les concentrations testées, que l'exposition aux nanoparticules a peu d'effet sur le niveau de mortalité. Une augmentation significative des niveaux de ROS, notamment après 48h d'incubation, a été observée. La mesure de la prolifération montre que les nanoparticules d'argent inhibent fortement la prolifération, alors que les autres nanoparticules, principalement les fullerènes, augmentent la prolifération à de faibles concentrations. Finalement, l'analyse par immunobuvardage démontre que les nanoparticules diminueraient le niveau de protéine phosphorylée sur les résidus tyrosine en fonction de la durée de l'incubation. Globalement, les quatre types de nanoparticules utilisés dans ce projet semblent affecter la réponse des lymphocytes T à l'IL-2. Ce résultat diffère selon le type de nanoparticule et résulterait d'un effet au niveau de la signalisation cellulaire. Des analyses à l'aide de microréseaux d'anticorps seront effectuées pour identifier les voies de signalisation impliquées.

Session I : Immunologie

A1.3

DÉVELOPPEMENT D'UN SYSTÈME GÉNÉTIQUE POUR ÉTUDIER LA LEISHMANIA MAP KINASE LMAMPK4 IMPLIQUÉE DANS LA VIRULENCE PARASITAIRE

Mariko Dacher¹, Miguel A. Morales¹, Albert Descoteaux² and Gerald F. Späth¹

1)Unité de Parasitologie moléculaire et Signalisation, Institut Pasteur, CNRS URA 2581, Paris, France

2)Centre de recherche sur les interactions hôte-parasite, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Nous avons établi un système de knock-out (KO) conditionnel de *Leishmania major* MAP kinase 4 (LmaMPK4) basé sur le vecteur pXNG exprimant une version modifiée du gène de la thymidine kinase, qui rend les parasites transgéniques sensibles à la drogue antivirale ganciclovir (GCV). En présence du GCV, les parasites contrôles perdent pXNG-LmaMPK4, alors que le KO conditionnel de la LmaMPK4 maintient un grand nombre de copies de GFP. Des expériences de croissance sur milieu solide ont montré qu'une sélection prolongée de passages dans le GCV fait disparaître complètement pXNG-MPK4 chez le contrôle, tandis qu'il est maintenu chez les mutants KO de la LmaMPK4. Ces résultats prouvent génétiquement que LmaMPK4 est essentielle à la survie des promastigotes de *L. major*. Nous avons exploité ces mutant KO pour une analyse de structure détaillée afin d'étudier la pertinence de plusieurs sites actifs dans la régulation de l'activité kinase en appliquant la technique du «plasmid shuffle». Pour cette expérience, les mutants KO de la LmaMPK4 exprimant pXNG-MPK4 ont été super-transfectés par un épisode supplémentaire portant des formes mutées de la LmaMPK4. La capacité de ces constructions pour compenser la perte de pXNG-MPK4 lors de la sélection négative a été suivie. Par mutagenèse dirigée, j'ai créé des mutants LmaMPK4 (i) sur le domaine de fixation de l'ATP pour établir une kinase inactive (K59R), (ii) sur le motif TXY pour tester la pertinence de trois acides aminés conservés dans l'activation de la LmaMPK4 et (iii) la suppression du domaine N-terminal. Les résultats obtenus ont montré que Thr190 et Tyr192 du motif TXY et que le domaine N-terminal sont essentiels pour la viabilité du parasite, tandis que la Lys59 semble être non-essentielle. En effet, la sélection à long terme au GCV a conduit à une perte complète de pXNG-MPK4 établissant des mutants KO qui survivent dans l'unique présence de la K59R kinase mutante. Nous testons à présent la conséquence de cette mutation dans la capacité de ces parasites à établir une infection intracellulaire dans des macrophages.

A1.4

L'INTERLEUKINE-21 AUGMENTE LA PHAGOCYTOSE DES MACROPHAGES.

Francis Vallières et Denis Girard

INRS-Institut Armand-Frappier

L'interleukine (IL)-21 est un membre de la famille des cytokines utilisant la composante commune de récepteur (R), le CD132 (ou chaîne γ -c). Cette cytokine est connue pour jouer un rôle dans le développement de plusieurs maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite rhumatoïde. Récemment, l'expression du IL-21R a été rapportée chez des fibroblastes et macrophages synoviaux de patients atteints d'arthrite rhumatoïde. Les macrophages sont importants dans la résolution de l'inflammation en participant à l'élimination des cellules apoptotiques. Par conséquent, notre recherche s'est attardée à évaluer l'effet de cette cytokine sur ces cellules. Dans cette étude, nous démontrons que les macrophages différenciés au GM-CSF, au M-CSF ou issus de la lignée cellulaire THP-1 expriment les deux composantes du récepteur à l'IL-21, l'IL-21R, soit la chaîne γ c et l'IL-21R α ; De plus, nous avons observé que la stimulation des macrophages humains à l'IL-21 augmente leur capacité à phagocyter non seulement des globules rouges de moutons, mais également des PMNs apoptotiques humains. Les mêmes résultats ont été obtenus pour la lignée cellulaire THP-1. Chez ces cellules, la stimulation à l'IL-21 active la kinase SYK reconnue pour être impliquée dans la phagocytose. De plus, la kinase ERK-1/2 est également activée par l'IL-21. Ces résultats suggèrent que ces kinases pourraient être responsables de l'augmentation de la phagocytose observées en réponse à l'IL-21. Globalement, ces résultats tendent à démontrer certaines propriétés anti-inflammatoires de l'IL-21 en participant à l'élimination plus efficace des PMNs apoptotiques.

Session I : Immunologie

A1.5

RÉGULATION DU GÈNE PRO-MÉTASTATIQUE MMP-9 PAR MÉTHYLATION DE NFKB VIA LA MÉTHYLTRANSFÉRASE SET7/9.

Nathalie Bibens Lulan, Marie-Ann Archambault et Yves St Pierre,
INRS-Institut Armand-frappier

Les membres de la famille des métalloprotéinases (MMP) jouent un rôle clé dans la progression tumorale. Ainsi, une expression anormalement élevée de MMP-9 par les cellules tumorales ou péricellulaires favorisent la croissance de la tumeur et la dissémination des métastases. Les mécanismes moléculaires qui régulent l'expression anormalement élevée de MMP-9 demeurent toutefois peu connus. Des résultats antérieurs suggèrent que la voie Nf-kB pourrait être impliquée. Dans le travail qui suit, nous avons étudié l'importance de Set7/9, une méthylase de la lysine récemment impliquée dans la modulation de la voie Nf-kB. Pour ce faire, nous avons traité les cellules de fibrosarcomes HT1080 ainsi que des lignées de lymphomes avec un inhibiteur pharmacologique de Set7/9, le 5-deoxy-5' (méthylthio) adénosine (MTA). Nous avons par la suite comparé les niveaux d'expression MMP-9. Nous avons également porté une attention particulière à l'expression de TGF- β , un modulateur reconnu pour interférer avec la voie NF-kB. De façon parallèle, nous avons mesuré l'activité transcriptionnelle NF-kB-dépendante en fonction des différents traitements au MTA avec l'aide de vecteurs rapporteurs luciférase. L'implication de Set7/9 a également été étudiée par l'utilisation de vecteurs d'expression codant pour la méthyltransférase. Nos résultats démontrent que le traitement des cellules HT1080 avec MTA module à la baisse l'expression du gène MMP-9. Cette baisse corrèle avec une baisse de l'expression de TGF- β ; et de l'activité NF-kB. De plus, la surexpression de la méthyltransférase Set7/9 induit une augmentation de l'expression de MMP-9, et ce en corrélation avec une augmentation d'expression de TGF- β ; . L'ensemble de ces observations indique que Set7/9 joue un rôle important dans la régulation de MMP-9, possiblement via TGF- β ; . Ces résultats supportent l'hypothèse que la méthylation du facteur de transcription NF-kB par Set7/9 module directement l'activité transcriptionnelle de certains gènes pro-métastatiques.

A1.6

ÉVALUATION DES FONCTIONS INFLAMMATOIRES CHEZ LES NEUTROPHILES HUMAINS MAINTENUS EN CULTURE IN VITRO PROLONGÉE.

Théo Stafford et Denis Girard
INRS-Institut Armand-Frappier

Les granulocytes polymorphonucléaires (PMNs) ou neutrophiles représentent environ 70% des leucocytes en circulation et forment la pierre angulaire de l'immunité innée. Ce sont des cellules de courte durée de vie puisqu'elles meurent majoritairement dans les 24 heures suivant leur mise en culture in vitro; un phénomène nommé "apoptose spontanée" qui est cruciale pour le maintien de l'homéostasie immunitaire et pour le renouvellement de la population de PMNs, mais dont les mécanismes en cause demeurent obscurs à ce jour. Des données dans la littérature suggèrent que les PMNs subissent des modulations phénotypiques à mesure qu'ils se dirigent vers leur destin apoptotique. Ainsi, nous avons évalué le comportement, en terme de fonctions inflammatoires, des PMNs humains isolés de donneurs sains cultivés ou non pour des périodes de 24 à 72 heures. Nos résultats démontrent que les PMNs maintenus 24 heures en culture in vitro peuvent encore répondre aux signaux pro-inflammatoires, adhérer à l'endothélium et produire des espèces réactives oxygénées (ROS). Au terme de 48 heures de culture, les PMNs conservent une activité résiduelle de la flambée respiratoire et maintiennent une capacité d'adhérence basale similaire à celle des cellules fraîchement isolées, mais ne répondent plus aux cytokines potentialisant cette fonction; suggérant une perte de l'expression de leur récepteurs. Si il est bien connu que les neutrophiles apoptotiques ne sont plus fonctionnels et qu'il est possible de préserver les fonctions effectrices de ces cellules en les cultivant en présence de signaux anti-apoptotiques; il s'agit des premiers résultats démontrant le maintien des fonctions inflammatoires des PMNs cultivés en absence de signaux de survie.

A1.7

LES EFFETS DU CURCUMIN SUR LES NEUTROPHILES ET LEURS RÔLES EN INFLAMMATION.

Francis Antoine et Denis Girard,
INRS-Institut Armand-Frappier

L'inflammation chronique se caractérise par la persistance de l'inflammation. Les vertus médicales du curcumin sont largement reconnues depuis des millénaires, et ses effets anti-inflammatoires ont été démontrés par de nombreux modèles d'inflammation in vivo. Les neutrophiles polymorphonucléaires (PMNs) sont d'importantes cellules immunitaires impliquées en inflammation. À cause de leur nombre élevé et des produits toxiques qu'ils synthétisent, ils représentent un dangereux potentiel inflammatoire. Une de leur particularité principale est qu'ils possèdent le plus court temps de demi-vie. Ils sont régulés par une importante fonction biologique, l'Apoptose. Ce phénomène bien connu est crucial et essentiel pour la santé d'un individu car la suppression (ou le délai) de leur Apoptose peut être délétère durant l'inflammation, car les PMNs peuvent perpétuer des dommages tissulaires importants par les produits toxiques qu'ils sécrètent. Conséquemment, l'Apoptose des PMNs durant les processus inflammatoires représente une avenue de recherche très pertinente pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant les maladies inflammatoires chroniques. Récemment, il a été découvert que le curcumin est un agent pro-apoptotique des PMNs. Il induit leur apoptose d'une manière étonnamment efficace. Notre hypothèse principale est que le curcumin possède des propriétés anti-inflammatoires notamment à cause qu'il induit l'Apoptose des PMNs. Le curcumin induit, entre-autres, la nouvelle voie apoptotique du stress du réticulum endoplasmique (RE). En plus d'influencer le devenir des PMNs, le curcumin affecte plusieurs fonctions biologiques de ces derniers, i.e. la Phagocytose, la Dégranulation et la Production de cytokines et de réactifs oxygénés. Aussi, le curcumin affecte la voie de signalisation de NF- κ B et inhibe la Synthèse de novo des protéines. Finalement, l'étude que nous effectuons sur le curcumin et les PMNs s'inclue dans un spectre plus large en santé, puisque celui-ci peut être utilisé en combinaison avec des agents chimiothérapeutiques de manière à réduire les effets secondaires de ces derniers, le curcumin étant un agent pro-apoptotique puissant utilisé en cancérologie. Son utilisation courante aiderait au mieux-être de millions d'individus souffrant de maladies inflammatoires chroniques.

A1.8

RÉGULATION TRANSCRIPTIONNELLE DE LA GALECTINE-7 DANS LES LYMPHOMES.

Marilyne Labrie et Yves St-Pierre

INRS-Institut Armand-Frappier, 531 Boul. des Prairies, Laval, Québec, Canada, H7V 1B7.

Étant spécifiquement exprimée dans les épithéliums stratifiés, notamment au niveau des kératinocytes, la galectine-7 (gal-7) a un rôle important à jouer dans la régénération de l'épithélium. Une expression anormale de gal-7 est observée dans plusieurs types de cancer, notamment dans les lymphomes. Notre laboratoire a démontré qu'une expression anormale de gal-7 dans les lymphomes favorise la croissance tumorale ainsi que la formation de métastases. L'étude du promoteur de gal-7 a permis de découvrir plusieurs facteurs de transcription qui auraient un rôle potentiel à jouer dans la régulation transcriptionnelle de ce gène. Parmi ceux-ci se trouvent p53, NF- κ B et C/EBP. Le but de ce projet de recherche est donc de déterminer quels sont les facteurs de transcriptions impliqués dans la régulation transcriptionnelle de la gal-7 dans les lymphomes. Nos résultats préliminaires indiquent que l'activité transcriptionnelle de p53 et de NF- κ B n'est pas essentielle à l'expression du gène gal-7. Il y aurait cependant une corrélation entre le niveau d'expression de C/EBP α ; et de C/EBP β ; et la présence de gal-7 dans des lignées cellulaires provenant de lymphomes de souris. De façon intéressante, la dérégulation de l'expression des facteurs de transcription C/EBP est souvent associée à la leucémie et aux lymphomes. Cette étude permettra d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques contre les lymphomes.

Session I : Immunologie

A1.9

ÉTUDE DES MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS L'APPARITION TARDIVE DES ANTICORPS NEUTRALISANTS CONTRE LE VIRUS DE LA CHORIOMÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE.

Matthieu Daugan et Alain Lamarre
INRS-Institut Armand-Frappier

Les infections virales persistantes sont un réel problème de santé publique. À l'échelle mondiale, les seuls virus du SIDA et des hépatites B et C représentent plus de 500 millions de cas. Une des particularités de ces infections et de présenter, contrairement aux infections aiguës, une apparition très tardive des anticorps neutralisants normalement là pour empêcher la dissémination des particules virales dans tout l'organisme. Le but de mes travaux est d'étudier les mécanismes impliqués dans ce retard dans le cadre d'une infection par un virus murin modèle des infections humaines persistantes : le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV).

L'hypothèse de mon projet est que LCMV provoquerait un défaut de la maturation d'affinité, entraînant ainsi le retard dans l'apparition des anticorps neutralisants.

La démarche scientifique repose sur une analyse parallèle de l'affinité des anticorps dans le cadre d'infections à deux virus : LCMV et VSV (virus de la stomatite vésiculaire, aigu). Des souris sont infectées avec l'un ou l'autre des virus puis immunisées quelques jours après infection par une injection de nitrophenyl (NP). La réponse humorale montée contre le NP sera ensuite analysée à différents moments post-immunisation par prélèvement de sang sur lequel sera pratiqué un test ELISA contre le NP. Un retard et une quantité plus restreinte d'anticorps anti-NP ont été mis en évidence dans le cadre de l'infection par LCMV par rapport à VSV mais leur affinité semblait par contre similaire.

L'origine de ce défaut de fabrication des anticorps est ensuite étudiée. Pour cela les populations cellulaires spléniques sont étudiées par cytométrie en flux et des coupes de rates sont effectuées pour déceler des différences d'architecture. Un test ELISPOT est aussi effectué sur les cellules de rate et de moelle osseuse.

NOTES

Session II : Virologie

A2.1

LES DÉTERMINANTS MOLÉCULAIRES DE LA PROTÉINE 6K2 DU VIRUS DE LA MOSAÏQUE DU NAVET DANS LA FORMATION DES USINES VIRALES

Jun Jiang, Romain Grangeon, Maxime Agbeci, Jean-François Laliberté
Institut National de la Recherche Scientifique (INRS), Institut Armand-Frappier, 531 Boulevard des Prairies, Laval, Québec, Canada H7V 1B7

Le virus de la mosaïque du navet (TuMV) est un virus à ARN simple brin de polarité positive. Lors de l'infection, le TuMV induit une réorganisation du réseau endomembranaire de la cellule hôte et induit la formation de vésicules. Ces vésicules abritent le complexe de réplication et sont désignées sous le nom d'usines virales. La protéine virale 6K2 est responsable à elle seule de la formation de ces vésicules. Cependant, les déterminants moléculaires de cette protéine dans la biogénèse des usines virales ne sont pas connus. Nous avons montré par la technique de flottaison des membranes et la microscopie confocale que 6K2 est une protéine membranaire associée au RE. Un domaine trans-membranaire composé de 23 acides aminés est responsable de cette association. Une expérience de complémentation de fluorescence bimoléculaire nous a permis de constater que 6K2 est capable d'interagir avec elle-même, et que le domaine transmembranaire joue un rôle important dans cette interaction. La substitution d'un acide aminé dans le domaine transmembranaire par un autre acide aminé de polarité différente change de façon drastique la distribution de la protéine dans la cellule infectée. La queue N-terminale de 6K2 qui est située dans le cytoplasme joue également un rôle dans la formation des vésicules. Lorsque la queue cytoplasmique est déléguée partie par partie, la protéine s'accumule progressivement dans un compartiment périnucléaire. Le changement d'un seul acide aminé dans la queue cytoplasmique a le même effet, ce qui affecte la réplication virale et l'infection systémique. Ces résultats indiquent que 6K2 contient plusieurs motifs d'export du RE et que lorsque ces motifs ne sont plus présents la protéine s'accumule dans un compartiment autour du noyau. Nous investiguons en ce moment quels sont les déterminants moléculaires responsables de cet export du ER, et nous nous intéressons aussi aux partenaires protéiques de la cellule hôte qui participent à ce processus de biogénèse des usines virales.

A2.2

DÉCOUVERTE ET CARACTÉRISATION DE DEUX ITERAVIRUS (*DENSOVIRINAE*) À PARTIR DE LARVES *PAPILIO POLYXENES* ET *SIBINE FUSCA*

Qian Yu et Peter Tijssen
INRS— Institut Armand-Frappier, Université du Québec, 531 boulevard des Prairies, Laval, Québec, Canada H7V 1B7

Le genre *Iteravirus*, de la sous-famille *Densovirinae*, de la famille *Parvoviridae* comprend à ce jour trois densovirus, soit *Casphalia extranea* Densovirus (CeDENV), *Dendrolimus punctatus* Densovirus (DpDENV) et *Bombyx mori* Densovirus (BmDENV). Lors de nos travaux, nous avons utilisé la méthode SISPA (Sequence-Independent Single-Primer Amplification) pour identifier les pathogènes de deux insectes différents (*Papilio polyxenes* et *Sibine fusca*). Ces insectes avaient été retrouvés morts, et la cause n'était pas connue. La méthode SISPA utilise des nucléases (DNase et RNase) qui permettent de retirer le matériel de l'hôte, alors que celui de potentiel virus est protégé par la capsid. Ensuite, l'ADN purifié des capsides est soumis à une digestion enzymatique, permettant la ligation de séquence spécifique d'amorces. Ces amorces sont utilisées pour amplifier le matériel obtenu par PCR, et le séquençage permet d'identifier le pathogène. L'analyse des séquences obtenue par « BLAST » a permis de déterminer que ces densovirus n'étaient pas connus à ce jour. Nous les avons nommés provisoirement *PpDENV* et *SfDENV* selon les insectes qu'ils infectent. Nous avons pu déterminer la séquence de ses deux virus à l'exception des séquences terminales en épingle à cheveux (ITR). Les deux virus possèdent une grande identité, d'environ 75% avec CeDENV et BmDENV. L'organisation de génome étant identique pour les nouveaux virus et ceux connus suggère que *PpDENV* et *SfDENV* soient classés dans le genre *Iteravirus*. Ces travaux ont aussi démontré l'efficacité de la méthode SISPA pour identifier des virus à partir d'échantillons tels que des insectes morts. Nos travaux se concentrent présentement sur l'identification du profil de transcription des *iteravirus* puisqu'aucun de ses virus n'ont été étudiés à ce sujet. Les données préliminaires suggèrent que les *iteravirus* utilisent une stratégie nouvelle non connue pour les densovirus. Le matériel génétique serait monosens, avec des unités transcriptionnelles indépendantes pour les gènes NS et VP, ainsi qu'une stratégie unique pour l'expression différentielle des gènes NS1 et NS2.

Session II : Virologie

A2.3

CARACTÉRISATION DE LA MORT NEURONALE INDUITE PAR UN CORONAVIRUS RESPIRATOIRE HUMAIN : IMPORTANCE DE LA GLYCOPROTÉINE VIRALE DE SURFACE S.

Mathieu M. PINARD, Dominique J. FAVREAU, Marc DESFORGES, Pierre J. TALBOT
Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Québec

Les coronavirus humains (HCoV) sont des pathogènes causant des maladies respiratoires des voies supérieures et inférieures. Notre laboratoire a démontré que la souche OC43 cible les neurones chez la souris et dans des cultures primaires murines provenant du système nerveux, de même qu'en co-cultures de neurones et d'astrocytes humains. De plus, ce virus induit une dégénérescence neuronale chez la souris, suggérant un rôle de ce pathogène dans certaines maladies neurodégénératives humaines. La dégénérescence des neurones infectés semble être induite par l'activation de l'apoptose, une forme de mort cellulaire programmée (PCD). En effet, les protéines pro-apoptotiques BAX et AIF sont respectivement activées et relocalisées lors d'une infection par le virus HCoV-OC43 de cultures de neurones différenciés, tel que démontré par la localisation mitochondriale de BAX et le relargage de protéines intra-mitochondriales, dont AIF. Cette dernière migre au noyau cellulaire, provoquant une fragmentation nucléaire, impliquée dans la PCD. La nécroptose, une autre forme de mort cellulaire programmée, peut aussi être impliquée dans la mort neuronale. La nécroptose est habituellement activée par la liaison d'un ligand (FasL, TNF α) à des récepteurs de mort à la surface cellulaire et fait principalement intervenir deux protéines, RIP1 et RIP3. La présence de différents inhibiteurs de la nécroptose ciblant les protéines RIP (Nec-1, 5, 7 et IM-54) semble induire une diminution de la réplication et de la dissémination virale sur des neurones infectés par le coronavirus HCoV-OC43. Bien que certains facteurs viraux, telle la glycoprotéine de surface S, semblent être impliqués dans la régulation de cette mort cellulaire, les mécanismes sous-jacents restent à être élucidés. Cette étude tente donc de clarifier les mécanismes impliqués dans la mort des neurones infectés par le coronavirus humain HCoV-OC43, de comprendre l'importance de la protéine virale S dans ces mécanismes et d'établir un lien entre l'infection et la dégénérescence de neurones infectés. (Subventionné par l'IMII des IRSC et Chaire de recherche du Canada à PJT, bourse FRSQ à DJF, et bourse de la Fondation Armand-Frappier à MMP).

A2.4

LE RÔLE LA RELOCALISATION DE LA PROTÉINE UPSTREAM BINDING FACTOR DANS L'INFECTION PAR LE VIRUS HERPÈS SIMPLEX 1.

Gabriel Ouellet-Lavallée, Amélie Bourget et Angela Pearson.
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc

Il est de plus en plus rapporté que le nucléole est un joueur important dans les infections virales pour plusieurs familles de virus et le virus de l'herpès simplex 1 (VHS-1) n'y fait pas exception. Lorsque le VHS-1 infecte une cellule épithéliale, le nucléole de cette dernière subit plusieurs modifications. Le nucléole est un sous-compartiment fonctionnel du noyau et le rôle qui lui est principalement attribué est celui de la biogenèse des ribosomes. Le nucléole et les protéines qu'il contient participent également à une variété de fonctions qui comprend entre autres la division cellulaire, l'apoptose et la réponse à certains stress. Notre laboratoire a montré que certaines protéines nucléolaires étaient relocalisées lors du cycle de réplication viral; B23 et la nucléoline perdent leur localisation et sont dispersées dans le noyau. De plus, UBF, un facteur de transcription de l'ARN polymérase I, est recruté aux compartiments de réplication virale. Il a été montré que la réplication virale est nécessaire pour la relocalisation de UBF, car un virus UV-inactivé n'induit pas de redistribution. Notre hypothèse de départ était que UBF est recruté aux compartiments de réplication pour aider à la réplication virale. Jusqu'à maintenant, peu d'évidences permettaient d'attribuer cette relocalisation à une fonction particulière. À l'aide d'une technique de transfection de siRNA, la quantité de UBF a été diminuée dans des cellules épithéliales humaines. La diminution de l'expression de UBF a été vérifiée par immunobuvardage de type western. Un test de viabilité a permis de démontrer que les conditions de transfection n' affectaient pas la viabilité des cellules. Un essai de réplication virale sur les cellules traitées avec des siRNA spécifiques contre UBF a ensuite montré une plus forte réplication du VHS-1 par rapport au témoin négatif traité avec des siRNA ne ciblant aucun gène humain ni du VHS-1. Les cellules diminuées en UBF ont produit en moyenne dix fois plus de particules infectieuses que les cellules témoins. Ces résultats suggèrent donc un rôle antiviral pour la relocalisation de UBF aux compartiments de réplifications viraux.

Session II : Virologie

A2.5

COMPARAISON DE LA STRATÉGIE D'EXPRESSION DE DEUX BREVIDENSOVIRUS, PENAUS STYLIROSTRIS DENSOVIRUS ET AEDES ALBOPICTUS DENSOVIRUS

Thi Hanh. Pham(1), Françoise-Xavière Jousset(2), Hiroko Shike(3), Jozsef Szelei(1), Hanh T. Van (4), Jane C. Burns(3), Max Bergoin(2) and Peter Tijssen(1)*

(1) INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, H7V 1B7, Canada

(2) Laboratoire de Pathologie Comparée, Université Montpellier II, 34095 France

(3) Department of Pediatrics, University of California at San Diego School of Medicine, La Jolla 92093-0830

(4) Institute of Tropical Biology, Ho Chi Minh City, Vietnam

Le densovirus *Penaus stylirostris* (PstDNV), infectant les crevettes et *Aedes albopictus* (AalDNV), infectant les moustiques, sont similaires en taille, en organisation de séquences codantes et en structure des extrémités 5'- et 3'- de leurs génomes. Ils sont classés dans le genre *Brevidensovirus*, de la sous-famille *Densovirinae* (Tijssen et al., sous presse). Notre projet comprend: la détermination de la structure de ces virus aux rayons X, l'obtention de clones du génome complet, l'élucidation de leurs stratégies d'expression et l'élaboration d'antiviraux. Nous avons identifié et comparé la stratégie de transcription de PstDNV et d'AalDNV. Nous rapportons ici une carte de transcription révisée du PstDNV qui montre que les trois ARNm co-terminent en aval du signal de polyadénylation droite (extrémité 3'). Nous avons aussi démontré que le génome code pour deux protéines non structurales (ORF gauche et mi-ORF) et des protéines de capsid (ORF droit). Un profil de transcription similaire a été trouvé pour l'AalDNV. Par contre, ces deux densovirus diffèrent par leurs stratégies de transcription: (i) PstNDV utilise un mécanisme d'épissage résultant en une extension N-terminale pour exprimer la protéine NS1 comparativement à NS2, (ii) AalDNV utilise les promoteurs chevauchés P7 et P7.4 pour exprimer les protéines NS1 et NS2, respectivement. Par ailleurs, l'expression des protéines NS du PstDNV est sous le contrôle de deux promoteurs très espacés (P2 et P12). Pour compléter les résultats des cartes de transcription, l'activité de leurs promoteurs a été mesurée en utilisant la luciférase comme gène rapporteur. Les promoteurs viraux sont fonctionnels dans les lignées cellulaires d'insectes et d'humains. Il est intéressant de noter que les promoteurs du PstDNV, dans les cellules HeLa, se sont avérés plus forts que ceux de l'AalDNV ou du promoteur SV40.

A2.6

DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN CONTRE LE VIRUS D'INFLUENZA BASÉ SUR UN VECTEUR MORBILLIVIRAL.

Ronan N. Rouxel, Louis-Étienne Bastien & Veronica von Messling

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

Les vaccins contre le virus d'influenza nécessitent un renouvellement annuel pour faire face à sa versatilité génétique. La présentation de protéines virales ou d'épitopes immunogéniques conservés dans un contexte d'infection par un vecteur viral réplicatif pourrait induire une réponse humorale et cellulaire vigoureuse. En plus de conférer une protection contre des souches antigéniquement apparentées, la plus grande amplitude de cette réponse mènera à une protection contre différentes souches du même sous-type voir d'autres sous-types. Pour évaluer le potentiel de cette approche, nous avons construit des virus de la maladie de Carré (CDV) recombinants exprimant la protéine de l'hémagglutinine (HA), cible de la majorité des anticorps neutralisants, et la nucléoprotéine (NP), fortement conservée entre les virus d'influenza. Tous les virus recombinants répliquent efficacement et l'expression des protéines HA et NP est limitée aux cellules infectées indiquant que ces protéines ne sont pas incorporées. Afin d'évaluer l'efficacité de ce vaccin, nous allons effectuer une étude vaccinale chez le furet, un hôte naturellement susceptible aux deux virus. Les animaux seront immunisés et leurs réponses immunitaires cellulaires et humorales contre le virus d'influenza seront suivies pour deux mois avant un défi avec soit le virus correspondant aux protéines virales utilisées soit un virus antigéniquement différent. Afin de quantifier l'apparition de la réponse immunitaire cellulaire, nous avons établi un test ELISpot pour la détection de l'interféron gamma (IFN γ) produit par les cellules immunitaires du furet en réponse à la stimulation avec des peptides chevauchants en utilisant des anti-IFN-g; canin, mais sa sensibilité était limitée. Afin d'améliorer ce test, nous avons produit de l'IFN-g; du furet chez les bactéries et immunisé des lapins. Les anti-IFN-g; ont été purifiés sur une colonne d'affinité puis biotinylés. La sensibilité du test a ainsi été augmentée d'un facteur d'au moins dix fois comparativement à l'anticorps commercial. Outre le développement de ce nouvel outil d'évaluation de la réponse immunitaire, nous pensons que l'utilisation d'un vecteur morbilliviral en combinaison avec des antigènes conservés permettra l'induction d'une protection à long-terme contre le virus d'influenza.

Session II : Virologie

A2.7

L'IMPACT DE LA PROTÉINE VIRALE UL24 SUR LA FUSION MEMBRANAIRE LORS DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HERPÈS SIMPLEX 1.

N. Ben Abdeljelil et A. Pearson.

INRS-Institut Armand-Frappier, 531 boul. des Prairies, Laval, Québec, H7V 1B7.

Le virus de l'herpès simplex 1 (VHS-1) est responsable de la plupart des herpès labiaux, et plus rarement des encéphalites. Suite à l'entrée du virus, le génome est relâché dans le noyau où le virus se réplique. Les nouvelles capsides virales traversent la membrane nucléaire par un mécanisme d'enveloppement et désenveloppement et acquièrent leur enveloppe finale en bourgeonnant dans une vésicule cytoplasmique. La protéine virale UL24 est importante pour la réplication efficace du virus et l'inactivation d'UL24 cause la formation de plages syncytiales. Notre hypothèse est qu'il y a des effets modificateurs d'UL24 sur les constituants cytoplasmiques cellulaires qui interviennent lors de l'enveloppement (appareil de Golgi et réticulum endoplasmique) ainsi sur la localisation des glycoprotéines virales impliquées dans la fusion. Les cellules fibroblastiques humaines du prépuce (HFF1) sont des cellules non-immortalisées. Elles ont été infectées par le virus de type sauvage KOS, et comparées à celles infectées par le mutant déficient en UL24 (UL24X). Nous avons démontré par étude de microscopie confocale que l'absence d'UL24 ne semble pas affecter la structure du réticulum endoplasmique dans les cellules infectées par le VHS-1. Contrairement, les différents compartiments du Golgi qui sont entièrement dispersés et fragmentés suite à l'infection par le virus KOS, montraient un profil de réseau en absence d'UL24. Par contre à 39°C, dans les conditions où le phénotype syncytial associé à UL24X est plus pénétrant, nous avons néanmoins remarqué que le Golgi est devenu fragmenté et dispersé semblable au marquage du Golgi dans les cellules infectées par KOS. Cependant, nous avons découvert que l'absence d'UL24 résulte dans une relocalisation des glycoprotéines virales B et D impliquées dans la fusion membranaire. Ces glycoprotéines virales semblent colocaliser avec le cytosquelette et cette association se perd en absence d'UL24 dans une étape tardive du cycle virale. Ce phénomène pourrait être lié à l'établissement du phénotype syncytial associé à UL24.

A2.8

L'INHIBITION DE LA SITE-1 PROTEASE (S1P) INDUIT UNE FORTE RÉDUCTION DE LA RÉPLICATION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C IN VITRO

Matthieu Blanchet (1), Nabil Seidah(2) et Patrick Labonté (1)

1) INRS-Institut Armand Frappier, 2) IRCM.

CONTEXTE : De nombreuses études ont mis en évidence le lien entre le cycle de réplication du virus de l'hépatite C (VHC) et le métabolisme des lipides. La réplication de l'ARN du VHC dépend de la voie de synthèse du cholestérol, et l'entrée virale et la morphogénèse semblent dépendantes des voies de synthèse du cholestérol et des acides gras. S1P est une protéine convertase qui par clivage protéolytique active plusieurs facteurs de transcription. Elle a un rôle clé dans la régulation de la synthèse du cholestérol et des acides gras par l'activation de SREBP2 et SREBP1c, respectivement. En outre, S1P active ATF6, un régulateur du stress du RE induit par l'infection par le VHC. S1P est donc un régulateur de plusieurs fonctions influant sur différentes étapes du cycle de réplication du VHC.

BUT DE L'ÉTUDE ET RESULTATS : Le but de cette étude est de disséquer les effets de l'inhibition de S1P sur les étapes de la réplication du VHC. Nous avons d'abord vérifié l'efficacité du PF-429424 (Pfizer), un inhibiteur de S1P. Le composé induit une réduction de l'expression des ARNm de HMGCoAR, LDL-R, PCSK9 (cibles de SREBP-2), FASN (cible de SREBP-1C), et BIP. Nous avons par la suite montré que l'inhibition de S1P permet de réduire significativement la réplication du génome du VHC in vitro. Nous avons également observé une forte réduction de la sécrétion de virions lors de l'inhibition de S1P. Nous tentons actuellement de déterminer les raisons de cette inhibition. Deux hypothèses sont à l'étude : i) La maturation des virions est dépendante des gouttelettes lipidiques (LD). La perturbation des LD par inhibition des SREBPs pourrait limiter la production de virus. ii) L'inhibition de S1P pourrait affecter les voies de sécrétion du VHC. Les virions sont sécrétés en association avec les VLDL, suggérant qu'ils utilisent leurs voies de sécrétion. La réduction des concentrations en cholestérol et acides gras par inhibition de S1P pourrait alors bloquer la sécrétion du VHC.

Cette étude nous permettra de mieux comprendre le lien entre les différents composants lipidiques cellulaires et les étapes du cycle de réplication du VHC. Par ailleurs, nous pouvons d'ores et déjà conclure à un fort effet antiviral de l'inhibiteur de S1P PF-429424 in vitro.

Session II : Virologie

A2.9

RÔLE DU COMPLÉMENT DANS LES ÉTAPES PRÉCOCES D'INFECTIONS VIRALES.

Marie-Pierre Langlois et Alain Lamarre
INRS-Institut Armand Frappier

À travers le monde, plus de 500 millions de personnes sont affectées par des infections virales chroniques. Parmi ceux-ci, on dénote le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC). L'infection par le VHC se démarque des autres puisque 20 à 25 % des personnes infectées arrivent à éliminer le virus alors que, la majorité des patients vont développer une infection chronique. Les mécanismes expliquant ce phénomène ne sont pas encore bien connus. Cependant, au cours des dernières années, plusieurs études ont permis de démontrer que l'interaction entre le système immunitaire inné et adaptatif était importante pour le développement d'une réponse immunitaire spécifique efficace.

Les anticorps naturels, que l'on retrouve dans la circulation sanguine d'individus naïfs, représentent des effecteurs importants du système inné. Le rôle majeur attribué aux anticorps naturels est de reconnaître des pathogènes dans les étapes précoces d'une infection. Dans notre laboratoire, il a été démontré qu'un répertoire d'anticorps naturels plus diversifié permettait un recrutement plus efficace des particules virales à la rate et une meilleure capacité de présentation des antigènes viraux par les cellules dendritiques aux lymphocytes T spécifiques au virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV). De plus, les souris possédant un répertoire d'anticorps naturels plus restreint développent une réponse antivirale spécifique moins efficace au sommet de la réponse immunitaire contre LCMV. Bref, en formant des complexes avec les pathogènes, ces anticorps participent à l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Cependant, le rôle du complément dans ce processus est encore inconnu.

Afin d'évaluer le rôle du complément dans les étapes précoces de l'infection par le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) (infection aiguë) et LCMV (infection persistante), des souris seront décomplémentées à l'aide du facteur de venin de cobra (FVC). Le rôle du complément dans le déclenchement de la réponse immunitaire cellulaire, dans la dissémination virale ainsi que sur l'induction de la réponse immunitaire adaptative sera déterminé en déplaçant le complément chez diverses souris et en comparant les résultats avec des souris non décomplémentées.

A2.10

ÉTUDE DE L'IMPLICATION DES PROTÉINES AUTOPHAGIQUES DANS LA FORMATION DU « MEMBRANOUS WEB » CHEZ LE VIRUS DE L'HÉPATITE C.

Christian Duguay et Patrick Labonté
Institut Armand Frappier, Laval QC, Canada

De par le monde, on estime qu'il y a plus de 170 millions de personnes qui sont infectées par le virus de l'hépatite C (HCV), un pathogène qui cause des infections chroniques menant au développement de cirrhose et d'hépatocarcinome. Le seul traitement disponible, qui est une combinaison de deux médicaments, est efficace dans 50 % des cas. Il est alors important de mieux comprendre les mécanismes de la pathogenèse virale afin de mieux lutter contre cet opportuniste.

En plus de ses fonctions d'homéostasies cellulaires, l'autophagie est maintenant reconnue comme un moyen de défense contre différentes infections. Les virus et les bactéries ont évolué de différentes façons afin de contrecarrer cette barrière et même d'en tirer certains avantages. Nos résultats antérieurs et d'autres laboratoires ont clairement indiqué que le HCV induit l'autophagie et est nécessaire au virus alors que certains suggèrent qu'il y a une accumulation de vésicules à doubles membranes.

Nous avons déjà démontré une interaction directe entre la polymérase du virus de l'hépatite C et une protéine importante impliquée dans la formation de vésicules autophagiques (ATG5). Nous nous sommes interrogés à savoir si le virus exploite la machinerie autophagique afin d'établir son complexe de réplication (« membranous web »). Nous démontrons en premier lieu, par des purifications du complexe de réplication dans des gradients de densité, qu'il y a colocalisation entre des protéines autophagiques et des protéines virales. Nous démontrons ensuite que la protéine NS4B, la protéine virale responsable de la formation du « membranous web », lorsqu'elle est exprimée seule, colocalise avec ATG5, induit l'autophagie et colocalise avec le marqueur classique de vésicules autophagiques (LC3). Étonnamment, lors d'un contexte d'infection, la protéine NS4B colocalise toujours avec ATG5, mais elle ne colocalise plus avec LC3. Il semble que le virus réussit à moduler le flux de vésicules autophagiques afin de s'en servir comme charpente pour établir son complexe de réplication.

A2.11

COMPLETE NUCLEOTIDE SEQUENCE AND ORGANISATION OF PIDNV GENOME

Oanh Huynh Thi Hoang and Peter Tijssen

INRS-Institut Armand Frappier, Université du Québec, 531 Boul. des Prairies, Laval, Quebec, Canada.

Pseudoplusia includens densovirus (PiDNV) est un virus isolé des larves infectées (arpenreuse du soja). Pour caractériser le génome et déterminer les stratégies d'expression des gènes viraux, nous avons construit un plasmide recombinant linéaire (pJPI) en insérant le génome complet de ce virus au plasmide pJAZZ. Le génome viral a été entièrement séquencé et a révélé une séquence de 5990 nucléotides (nts). La séquence virale est flanquée par deux longues séquences (540 nts) répétitives inversées aux extrémités (ITRs). Les premiers 120 nucléotides de chaque ITRs se replient pour former une structure d'épingle à cheveux en T, suggérant le mécanisme de réplication de type cercle roulant. Ce mécanisme est commun pour les différents parvovirus, résultant deux orientations alternatives flip ou flop dans l'épingle. Les résultats de BLAST ont démontré une identité de 87 % avec *Junonia coenia* densovirus (JcDNV),. Le génome du virus est ambisense. C'est-à-dire que les cadres ouverts de lecture (ORFs) pour des protéines structurales (VP) et non-structurales (NS) sont dans la moitié 5' des brins opposés. Dans un brin, il y a 3 ORFs (l'ORF3 chevauche l'ORF2) qui codent potentiellement les protéines non-structurales NS1, NS2 et NS3. Par convention, les gènes NS se situent à gauche du génome viral. Dans le brin complémentaire, un large ORF a été trouvé qui semble coder pour des protéines structurales VP1, VP2, VP3 et VP4. La structure 3D prédite de la capsidie démontre peu de différences vis à vis *Galleria mellonella* densovirus (GmDNV), principalement dans les boucles.

A2.12

LES PREMIÈRES ÉTAPES DE L'AUTOPHAGIE SONT REQUISES POUR LA RÉPLICATION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C IN VITRO. .

Ahmed M.Fahmy, Patrick Labonté

INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, H7V 1B7, Canada

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème de santé publique mondiale qui affecte plus 200 millions de personnes. L'infection s'établit de façon chronique et persistante; ce qui va mener au développement de cirrhose et d'hépatocarcinome(HCC). Le seul traitement disponible est une combinaison de deux médicaments, la ribavirin et l'inféron, qui est efficace dans 50 % des cas. Conséquemment, de nouvelles thérapies doivent être développées pour avoir une meilleure compréhension des mécanismes de la photogenèse virale.

L'autophagie est un processus intracellulaire de maintien de l'homéostasie et peut être régulé par des séquences reconnues de pathogénie. Plusieurs études antérieures ont démontré que l'autophagie peut être bénéfique pour certains virus et nuisible pour d'autres. Récemment, il a été démontré qu'une infection par le VHC cause une accumulation des vésicules autophagiques.

Notre laboratoire a récemment démontré que la polymérase du VHC interagît avec une protéine autophagique qui forme un complexe avec ATG12 et ATG16. Ce complexe va contribuer aux premières étapes de formation de vésicules à double membrane (DMV). Nous démontrons ici une colocalisation intéressante entre différentes protéines non structurales (NS) et des protéines autophagiques (ATG5 et ATG16) dans des cellules Huh7 infectées par le VHC. Cela suggère que les protéines autophagiques sont impliquées dans la réplication du VHC. De plus, nous démontrons de nouvelles preuves qui indiquent que l'autophagie induite par le VHC est un procédé incomplet. Ce qui suggère que certaines étapes autophagiques sembleraient requises pour que le VHC se réplique in vitro. Donc, nous fermons le débat qui est de savoir si le flux est complet ou non.

Session II : Virologie

A2.13

ÉTUDE DE L'IMPORTANCE DE LA POLYADÉNYLATION ALTERNATIVE CHEZ LE VIRUS DE L'HERPÈS SIMPLEX 1.

Annie Rochette¹, Donald M. Coen² et Angela Pearson¹

¹ INRS-IAF, Laval, Québec, Canada ² Harvard Medical School, MA, USA

L'expression des gènes du virus de l'herpès simplex 1 (VHS-1) implique une régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle. Plusieurs gènes utilisent le même site de polyadénylation et de la polyadénylation alternative est aussi retrouvée. Pour élucider l'importance de ces mécanismes, le gène UL24 du VHS-1 a été utilisé comme modèle. Ce gène hautement conservé parmi les Herpesviridae est important pour la réplication efficace du virus, ainsi que pour la réactivation dans un modèle d'infection oculaire murin. Durant l'infection, plusieurs transcrits sont issus de la région promotrice du gène UL24. Des transcrits courts, présents dans la phase précoce de l'infection, sont produits suite à l'utilisation du signal de polyadénylation (polyA) du gène UL24. Tandis que des transcrits longs, présents dans la phase tardive, sont produits suite à l'utilisation du signal polyA du gène UL26. L'objectif des travaux présentés était de déterminer l'importance des transcrits courts durant l'infection. Pour réaliser cet objectif des mutants au niveau de la séquence hexamérique du signal de polyA d'UL24 ont été générés grâce au système de chromosomes bactériens artificiels (BAC). Les analyses par Northern blot ont montré une diminution des transcrits courts au profit des transcrits longs chez les mutants comparativement au virus sauvage KOS et ce sans affecter la cinétique d'expression des autres transcrits viraux analysés. Un essai de réplication *in vitro* n'a montré aucun défaut de réplication significatif entre les mutants et KOS. L'infection *in vivo* n'a montré aucune différence au niveau de la réplication, autant au niveau des yeux qu'au niveau des ganglions trijumeaux. L'essai de réactivation *ex vivo*, suite à l'établissement de la latence, ne montrait aucune différence significative entre les mutants et le virus sauvage. Des expériences de 3'RACE ont été effectuées pour analyser les transcrits courts résiduels. Ces expériences ont montré que chez les virus mutants l'ajout de la queue de polyA s'effectuait à la suite de séquences hexamériques inhabituelles. Les résultats de ce projet ont donc révélé de nouveaux mécanismes de régulation génique chez VHS-1 et ont également démontré l'importance des transcrits courts du gène UL24 lors de l'infection.

NOTES

Session III : Microbiologie

A3.1 (Hors-concours)

ÉTUDE DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES IMPLIQUÉS DANS L'ACQUISITION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIOTIOTIQUES CHEZ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* : VERS L'INHIBITION ALLOSTÉRIQUE DE CIBLES ENZYMATIQUES À FORT POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE

Nicolas Doucet

INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, 531 Boul. des Prairies, Laval, Québec, CANADA

nicolas.doucet@iaf.inrs.ca

Malgré la croyance populaire, la tuberculose (TB) demeure à ce jour l'une des infections bactériennes les plus virulentes à affecter les êtres humains, tuant encore entre 1,6 et 2 millions de personnes chaque année partout sur la planète. Ceci est principalement attribuable à l'échec des traitements aux antibiotiques normalement utilisés en milieu clinique, un échec provoqué par l'émergence de bactéries multi-résistantes dans l'environnement. Des études récentes ont toutefois démontré que certaines combinaisons particulières d'antibiotiques classiques peuvent être efficacement utilisées pour traiter l'infection tuberculeuse causée par des souches bactériennes résistantes en laboratoire. Or, il est encore impossible de prédire si ces bactéries vont acquérir d'autres résistances à ces nouvelles combinaisons d'antibiotiques en milieu clinique. Si tel en était le cas, une entrave sérieuse à l'efficacité de ces nouveaux traitements contre la tuberculose se ferait ressentir, tant au niveau de la santé publique qu'au niveau des coûts économiques des essais précliniques. En utilisant des techniques qui imitent l'évolution naturelle en laboratoire et de méthodes de résonance magnétique nucléaire (RMN), notre programme de recherche évalue cette hypothèse dans le but de déterminer si une voie alternative d'inhibition pourrait être utilisée pour contrer l'acquisition potentielle de résistance aux antibiotiques par TB. Nous appliquons également cette méthodologie unique à l'étude d'autres enzymes d'intérêt clinique impliquées notamment dans le cancer et dans l'inactivation du VIH.

A3.2

ÉLUCIDATION DU SITE ACTIF ET INHIBITION MOLÉCULAIRE DE L'HYDROLASE PUTATIVE PQSE PAR APPROCHE MUTATIONNELLE ET STRUCTURALE.

Benjamin Folch, Jean François Pelletier Paquette, Éric Déziel, Nicolas Doucet

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

Pseudomonas aeruginosa est un pathogène opportuniste de l'humain. Les personnes immunodéprimées atteintes de SIDA ou d'un cancer sont particulièrement sensibles aux infections par cette bactérie. Par ailleurs, *P. aeruginosa* est l'agent principal responsable d'infections pulmonaires persistantes, de septicémie chez les patients brûlés, et de la morbidité et mortalité chez les personnes souffrant de fibrose kystique. Ce pathogène réputé pour sa haute résistance aux traitements antibiotiques est également responsable de nombreuses épidémies nosocomiales. Afin de résister aux attaques du système immunitaire de l'hôte, *P. aeruginosa* établit une coopération entre les individus de sa population que l'on nomme « quorum sensing ». L'enzyme PqsE est un facteur essentiel à la régulation de cette coopération conférant la complète virulence de cette espèce bactérienne. En effet, PqsE régule la synthèse de la pyocyanine, un composé toxique produit uniquement par le phénotype virulent de *P. aeruginosa*. Cette enzyme s'avère donc être une cible de choix pour le développement d'inhibiteurs mécanistiques suicides visant à inhiber la virulence de ce pathogène opportuniste de l'humain. En se basant sur ses caractéristiques structurales, nous présentons des résultats préliminaires d'expériences de mutagenèse dirigée visant à modifier la fonction biologique de PqsE de manière à identifier les résidus impliqués dans la fonction moléculaire de l'enzyme. Cette cartographie fonctionnelle sera exploitée pour la conception et la sélection d'inhibiteurs potentiels par discrimination virtuelle parmi un grand nombre de petits composés pharmaceutiques. Les candidats démarqués seront testés sur l'enzyme purifiée afin d'évaluer leur efficacité et de mieux caractériser le rôle et la fonction moléculaire de PqsE chez *P. aeruginosa*. Afin de mieux appréhender ces systèmes de résistance particuliers, une étude comparative sera effectuée sur HmqE, l'homologue de l'enzyme PqsE chez *Burkholderia pseudomallei*, un dangereux pathogène humain. Ces travaux de recherche apporteront de nouvelles perspectives et fourniront de nouveaux moyens permettant de contrer les infections bactériennes.

Session III : Microbiologie

A3.3

RÔLE IMMUNOMODULATEUR DES MOLÉCULES HMAQ (4-HYDROXY-3-MÉTHYL-2-ALKYLQUINOLINES) DE BURKHOLDERIA

Annelise Chapalain, Sylvain Milot, Christine Matte, Albert Descôteaux, François Lépine & Eric Déziel
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie pathogène opportuniste, dont la synthèse de la plupart des facteurs de virulence est contrôlée par le quorum sensing. Celui-ci repose en partie sur des molécules-signal de la famille des 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQ), dont les membres principaux, le *Pseudomonas* Quinolone Signal (PQS) et le 4-hydroxy-2-heptylquinoline (HHQ), non seulement participent à la régulation des facteurs de virulence, mais présentent aussi un effet immunomodulateur. Récemment, les HMAQ, molécules méthylées apparentées aux HAQ, ont été découvertes chez plusieurs espèces, certaines pathogènes, appartenant au genre *Burkholderia*. Nous avons émis l'hypothèse qu'elles puissent, à l'instar des HAQ, intervenir dans l'immunomodulation. Nous avons traité des macrophages murins RAW 264.7 par différentes doses de HAQ et de HMAQ, puis nous avons étudié l'effet du traitement sur la cytotoxicité et la sécrétion d'interleukines. Les premiers résultats indiquent une cytotoxicité dose-dépendante pour les HAQ, qui n'est pas retrouvée pour les HMAQ. Chez des macrophages non induits par une molécule stimulatrice telle que le LPS, le traitement par les HAQ ou les HMAQ ne modifie pas la sécrétion basale d'interleukines 1 β , 6 et 12. Enfin, la sécrétion de TNF- α est fortement et différenciellement modifiée; les HAQ en diminuent la sécrétion, particulièrement à 24 h, tandis que les HMAQ stimulent la sécrétion de cette interleukine pro-inflammatoire, de façon dose-dépendante. Ces résultats préliminaires suggèrent que les HMAQ de *Burkholderia* induisent une immunomodulation différente des HAQ de *P. aeruginosa*, particulièrement axée sur la sécrétion de TNF- α . Les HMAQ pourraient donc être un paramètre important à considérer pour comprendre les interactions entre *Burkholderia* et son hôte eucaryote en contexte infectieux.

A3.4

BIOSYNTHÈSE DES CATÉCHOLATES ET DE LA YERSINIABACTINE CHEZ LES EXPEC : DES VOIES INTERDÉPENDANTES ?

Amélie Garénaux, Sébastien Houle, Sylvain Milot, François Lépine, Charles M. Dozois
INRS Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Les *Escherichia coli* pathogènes extra-intestinaux (ExPEC) sont responsables de nombreuses maladies infectieuses chez l'homme et chez les animaux. Ils sont notamment responsables de septicémies, de méningites néonatales et d'infections urinaires. À l'intérieur de leur hôte, ces pathogènes doivent faire face à un environnement pauvre en fer, élément essentiel à de nombreux processus biologiques. Le fer, principalement sous forme ferrique, y est en effet séquestré par des protéines de l'hôte telles que la transferrine ou les hémoprotéines. Pour récupérer ce fer, de nombreux pathogènes produisent des petites molécules à haute affinité pour le fer ferrique appelées sidérophores. Selon les souches, les ExPEC sont capables d'en produire jusqu'à quatre types différents : l'entérobactine, les salmochélines (formes glycosylées de l'entérobactine), l'aérobactine et la yersiniabactine. La biosynthèse de l'entérobactine et celle de la yersiniabactine nécessitent l'intervention d'une phosphopanthéthéinyltransférase pour l'attachement des précurseurs aux chaînes d'assemblage de type NRPS (Non Ribosomal Peptide Synthetase). Seul le cluster de gènes responsables de la biosynthèse d'entérobactine contient un gène codant pour une telle enzyme, EntD. Cette enzyme est requise pour la biosynthèse d'entérobactine (et donc de salmochélines). Un mutant entD- a été créé chez une souche aviaire produisant les quatre types de sidérophores, de façon à vérifier si elle est également impliquée dans la biosynthèse de yersiniabactine. La production de sidérophores a ensuite été comparée chez la souche sauvage, un mutant entD- et un mutant de synthèse de yersiniabactine (ybts-), de façon à déterminer si l'abolition de la synthèse de yersiniabactine résulte en une surproduction d'entérobactine et de salmochélines. L'interdépendance de ces systèmes pourrait expliquer pourquoi il a été observé dans plusieurs études menées in vivo que l'aérobactine jouait un rôle important dans la virulence. Non seulement la voie de biosynthèse est indépendante des trois autres, mais la molécule est également plus efficace pour capter le fer ferrique et plus disponible dans le sérum où elle n'est pas captée par l'albumine.

Session III : Microbiologie

A3.5

IDENTIFICATION D'UN NOUVEAU FIMBRIAE CHEZ DIFFERENTS PATHOTYPES D'ESCHERICHIA COLI

Romain Coeurt, Katherine Poirier, Sebastien Houle, Charles M. Dozois
INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Quebec, Canada, H7V 1B7

Les *Escherichia coli* pathogènes ont des hôtes et un tropisme cellulaire diversifiés. Elles peuvent provoquer des diarrhées chez le porc (EPEC, ETEC...) ainsi que des infections respiratoires chez la volaille (APEC). Ceci est dû à l'hétérogénéité du génome chez différents pathotypes.

Divers facteurs de virulence sont communs à ces pathotypes. C'est le cas notamment pour les fimbriae. Les bactéries pathogènes expriment plusieurs types de fimbriae, chacun jouant un rôle différent pour établir et maintenir l'infection chez l'hôte. Ils ont un rôle critique, que cela soit d'un point de vue de l'adhésion des bactéries aux tissus ou de l'évasion du système immunitaire.

Grâce à une technique de capture sélective de transcrits exprimés *in vivo*, chez la souche X7122, un nouvel opéron permettant l'expression d'un fimbriae a été découvert: *efoABCD* (exu-linked fimbrial operon).

Le but de cette étude sera de caractériser le fimbriae *Efo* tant sur le plan génomique que fonctionnel.

A3.6

RECHERCHE DE CIBLES RÉGULÉES PAR LE C-DI-GMP CHEZ PSEUDOMONAS AERUGINOSA PA14

Nicastro GG1, 2, Déziel E2, Baldini RL1

1Instituto de Química, Departamento de Bioquímica, Universidade de São Paulo, Brasil

2 INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Pseudomonas aeruginosa est une gamma-protéobactérie qui vit dans le sol, l'eau et agit aussi comme un pathogène opportuniste pour une vaste gamme d'hôtes. La capacité de *P. aeruginosa* à former des biofilms contribue à sa virulence et à l'adaptation aux différents environnements. La formation de biofilms nécessite une reprogrammation du profil d'expression des cellules planctoniques, ce qui dépend de plusieurs mécanismes de régulation. Le 3'-5'-di-guanosine monophosphate cyclique (c-di-GMP) agit comme messager secondaire jouant un rôle important dans cette régulation. Le niveau élevé de c-di-GMP chez les bactéries est lié à la formation de biofilm, tandis que des niveaux faibles sont associés à un mode de vie planctonique, mobile. Le génome de la souche PA14 comprend de nombreux gènes codant pour des protéines liées aux métabolismes du c-di-GMP, ce qui suggère un rôle important dans la régulation de ce di-nucléotide chez *P. aeruginosa*. Le but de ce travail est de rechercher des gènes dont l'expression est régulée par le c-di-GMP. Dans un premier temps, des souches dans lesquelles les niveaux de c-di-GMP peuvent être manipulés par la surexpression d'un diguanylate cyclase GGDEF (gène PA14_72420), impliqué dans c-di-GMP synthèse, ou d'une phosphodiesterase EAL (PvrR), impliqué dans la dégradation du c-di-GMP, ont été construites et caractérisées. L'analyse protéomique de ces deux souches a révélé huit protéines dont les niveaux sont affectés par des concentrations intracellulaires de c-di-GMP, dont cinq étant des protéines membranaires externes. Ce travail révèle une nouvelle voie régulatrice contrôlant la composition des protéines de la membrane externe de *P. aeruginosa*, ce qui pourrait servir comme nouvelle cible thérapeutique.

Soutenu par: FAPESP et du CNPq

NOTES

Session IV : Biologie, Pharmacologie et Toxicologie

A4.1

LES RÉCEPTEURS DE L'UROTENSINE II POSSÈDENT UNE LOCALISATION NUCLÉAIRE DONT LA DISTRIBUTION EST SPÉCIFIQUE AUX TISSUS: RÔLE RÉGIO-SPÉCIFIQUE EN LIEN AVEC L'INITIATION DE LA TRANSCRIPTION

T-T-Mai Nguyen, Myriam Létourneau, David Chatenet et Alain Fournier

Laboratoire d'études moléculaires et pharmacologiques des peptides, INRS – Institut Armand-Frappier, Laval

Les récepteurs couplés aux protéines G(RCPG) sont généralement décrits comme des protéines localisées à la membrane plasmique des cellules. Toutefois, diverses études ont démontré la présence de sites de liaison fonctionnels sur les noyaux des cellules, ce qui suggère leur implication dans la régulation de processus physiologiques. En effet, l'activation de RCPG nucléaires induit une libération de calcium, phénomène qui contribuerait vraisemblablement à l'initiation de la transcription et par conséquent à une modulation de l'expression génique. On conçoit aisément que ces récepteurs nucléaires représentent de nouvelles cibles pharmacologiques et que la compréhension de leur activité cellulaire est essentielle, par exemple dans le cadre du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le système urotensinergique est composé de deux peptides, l'urotensine II (UII) et l'urotensin II-related peptide (URP), dont les actions sont médiées via l'activation d'un récepteur couplé aux protéines G. Nous avons entrepris de vérifier la présence au niveau nucléaire du récepteur de l'UII, un peptide vasoactif considéré comme le plus puissant vasoconstricteur jamais identifié. Nos recherches ont focalisé sur le système nerveux central et divers tissus périphériques, chez le rat et le singe. Cette étude a mis en évidence une régionalisation tissu-dépendante (coeur et système nerveux central) des récepteurs intracellulaires de l'UII. Ces récepteurs, caractérisés comme des sites de liaison spécifique de l'UII et de l'URP, se sont avérés capables, suite à leur activation, d'initier la synthèse de novo d'ARN. Enfin, l'analyse de leur niveau d'expression dans un modèle in vitro d'ischémie cérébrale suggère une participation à la condition pathologique. Nos travaux, qui s'inscrivent dans une meilleure compréhension des rôles physiologiques et pathologiques du système urotensinergique, permettront à terme le développement d'approches thérapeutiques sélectives pour le traitement de pathologies associées à l'activation spécifique de la composante intracellulaire.

A4.2

BIOPRÉSERVATION DES LÉGUMES FRAIS, MINIMALEMENT TRANSFORMÉS, PAR L'UTILISATION D'ANTIMICROBIENS NATURELS EN COMBINAISON AVEC LES ENROBAGES COMESTIBLES, LES RAYONS UV-C ET L'IRRADIATION GAMMA

Pamphile Tawema, Pr. Monique Lacroix

INRS-Institut Armand Frappier

Le marché des légumes frais prêts à manger (PAM), connaît une croissance rapide ces dernières années en raison de la demande de plus en plus forte des consommateurs pour des produits frais sains et pratiques. Les microorganismes sont des contaminants naturels des légumes frais et peu transformés. En effet, en raison de la nature des traitements appliqués à ce type de produit, un environnement favorable et le temps nécessaire pour la prolifération des microorganismes d'altération et d'importance de santé publique est créé. La manutention post-récolte et la transformation peuvent exposer les légumes PAM à une contamination par des microorganismes pathogènes (*E. coli*, *L. monocytogenes*, *S. Typhimurium*), à l'origine de toxi-infections alimentaires susceptibles d'entraîner des pathologies sévères.

La grande majorité des producteurs de légumes PAM utilisent des procédures de décontamination à base de désinfectants chimiques, surtout le chlore. Cependant, la possibilité de formation de dérivés cancérigènes du chlore dans l'eau (chloramines et trichlorométhanes), a remis en question l'utilisation du chlore dans la transformation des aliments. De plus les consommateurs sont de plus en plus critiques quant à l'utilisation de produits chimiques pour la conservation des aliments.

L'exploitation des potentialités offertes par les substances antimicrobiennes naturelles (acides organiques, extraits de plantes etc.) démontre une efficacité prometteuse vis-à-vis les bactéries pathogènes d'origine alimentaire. Les rayons UV-C et l'irradiation gamma, sont également des méthodes à considérer. Le développement de combinaisons permettant l'application de plus faibles doses d'irradiation et d'antimicrobiens, pour les mêmes effets bénéfiques permettrait d'obtenir une stratégie de choix pour la préservation des légumes minimalement transformés.

L'objectif de ce projet sera donc d'identifier et tester l'efficacité de composés naturels seuls ou en combinaisons avec les enrobages comestibles les rayons UV-C et l'irradiation gamma, contre les pathogènes ciblés et l'altération de l'aliment.

Session IV : Biologie, Pharmacologie et Toxicologie

A4.3

ÉTUDE DE POPULATIONS NATURELLES DE FLETS LE LONG D'UN GRADIENT LATITUDINAL : UTILISATION DE BIOMARQUEURS AU NIVEAU CELLULAIRE, BIOCHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE.

C. Dupuy a,b, M Auffret a, I. Calves a, G. Claireaux c, M. Theron c, A. Amerand c, C. Galland a, F. Guérard a, V. Loizeau d, L. Quiniou a, W. Sanchez e, M. Fournier b, J. Laroche a

(a) LEMAR, UMR CNRS/UBO/IRD - Institut Universitaire Européen de la Mer - Place Nicolas Copernic - Technopole Brest Iroise - Plouzané - France (b) Institut Armand-Frappier, INRS - Laval (Québec) - CANADA (c) Laboratoire de physiologie ORPHY - Université de Brest - Brest - France (d) IFREMER Centre de Brest - Département Biogéochimie et Ecotoxicologie - Pouzané - France (e) INERIS - Unité d'écotoxicologie in vitro et in vivo - Parc Technologique ALATA - Verneuil en Halatte - FRANCE

Le milieu estuarien est particulièrement impacté par les activités anthropiques. Les xénobiotiques présents dans les eaux sont multiples : métaux, pesticides, HAPs (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques), PCBs (Polychlorobiphényles) A ces stress chimiques peuvent s'ajouter les impacts du réchauffement climatique et de l'hypoxie.

L'analyse de biomarqueurs sur des espèces sentinelles permet d'explorer l'état des milieux estuariens. Dans cette étude, de multiples biomarqueurs sont utilisés sur le poisson, afin de prendre en compte différentes réponses, du niveau cellulaire au niveau physiologique : capacité de phagocytose, activité de la Cytochrome C Oxydase (CCO), marqueurs de stress oxydants, consommation d'oxygène maximale et liée à la fuite de proton. Sur les mêmes individus, des dosages de PCBs sont réalisés pour évaluer le niveau de contamination dans les systèmes estuariens. Ces analyses sont effectuées sur des flets, *Platichthys flesus*, échantillonnés le long d'un gradient latitudinal, du Nord de la France jusqu'au Portugal. Il est alors possible d'évaluer l'état de ces populations soumises à un stress chimique ou thermique.

Les résultats mettent en évidence des différences de réponses selon les populations. Chaque biomarqueur ne semble pas sensible au même type de stress. La mesure de la CCO ainsi que la consommation maximale en oxygène montrent des valeurs plus fortes pour le site soumis à un stress hypoxique alors que la mesure de l'activité de phagocytose indique une perte d'efficacité dans le site fortement contaminé, relativement au site témoin.

A4.4

BIOACCUMULATION DE SÉLÉNIUM DE DEUX RÉSEAUX TROPHIQUES LACUSTRES PÉLAGIQUE ET LITTORAL PRÈS DE FONDERIES MÉTALLIQUES

Dominic Ponton et Landis Hare

Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique - Eau, Terre et Environnement, Québec, Québec, Canada.

Les animaux aquatiques absorbent leur sélénium (Se) généralement de leur nourriture. Les changements de comportement alimentaire peuvent donc modifier leur exposition au Se. Dans un lac, le changement de comportement alimentaire peut subvenir lorsque l'animal croit ou lorsqu'il se déplace entre le compartiment pélagique et littoral. Entre les lacs, la structure du réseau trophique et l'exposition au Se peuvent être influencés par les émissions industrielles. Ces facteurs peuvent influencer les concentrations de Se chez la larve de la mouche fantôme *Chaoborus* et chez la perchaude (*Perca flavescens*), tous deux prédateurs et résistants à la contamination en métaux. Afin d'expliquer les concentrations de Se chez ces deux organismes, nous avons mesuré le Se dans plusieurs compartiments de la zone pélagique et littoral de lacs situés à différentes distances des fonderies de Sudbury, Ontario et de Rouyn-Noranda, Québec; c'est-à-dire les différentes espèces chimiques aqueuses (sélénite (SeIV), séléniat (SeVI) et le sélénium organique), les particules en suspension (bactéries, microalgues et particule inorganique < 64 µm), le zooplancton (proie de *Chaoborus*), les invertébrés littoraux (proies des perchaudes) et les prédateurs eux-mêmes. Dans tous les composants des chaînes trophiques, nous avons mesuré la signature isotopique de soufre pour déterminer la source d'énergie et de Se pour la chaîne trophique. Ces données nous permettent d'expliquer l'influence de l'alimentation sur la bioaccumulation de Se chez des animaux vivant dans les lacs du Bouclier Canadien.

Session IV : Biologie, Pharmacologie et Toxicologie

A4.5

ÉTUDE DE L'EFFET NEUROPROTECTEUR DU PACAP ET DE QUELQUES ANALOGUES SUR L'EXCITOTOXICITÉ ET L'INFLAMMATION, DEUX PHÉNOMÈNES OBSERVÉS AU COURS DE MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES.

Asma LAMINE^{1,3}, Myriam LÉTOURNEAU^{1,3}, David CHATENET^{1,3},
David VAUDRY^{2,3} et Alain FOURNIER^{1,3}

(1) Laboratoire d'études moléculaires et pharmacologiques des peptides (LEMPP), INRS – Institut Armand-Frappier (2) Laboratoire Différenciation et Communication Neuronale et Neuroendocrine, Université de Rouen, France (3) Laboratoire International Associé Samuel de Champlain (LIA INSERM – INRS-Université de Rouen).

Le Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) est un neuropeptide initialement isolé à partir d'extraits hypothalamiques ovins pour sa capacité à stimuler la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans des cellules hypophysaires antérieures. Capable d'interagir avec trois récepteurs distincts, i.e. PAC1, VPAC1 et VPAC2, le PACAP exerce une action pléiotrope sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux, respiratoire, digestif, endocrinien, reproducteur et immunitaire. En particulier, de puissants effets neuroprotecteurs ont été observés avec le PACAP dans divers modèles d'atteintes neurologiques in vitro et in vivo, incluant la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Ainsi, il a été démontré que ce peptide favorise la survie neuronale en inhibant directement l'apoptose via l'activation du récepteur PAC1. Enfin, le PACAP protège les neurones de l'excitotoxicité induite par le glutamate, observée au cours de certaines maladies neurodégénératives. De par ses propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices permettant le contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire, le PACAP représente donc un candidat prometteur pour le traitement de diverses atteintes cérébrales caractérisées par une inflammation et une excitotoxicité excessives. L'étude entreprise durant ce travail vise dans un premier temps à établir des modèles in vitro et in vivo d'une pathologie neurodégénérative bien connue, soit la maladie de Parkinson. Dans un second temps, nous évaluons les propriétés thérapeutiques et/ou protectrices du PACAP et de deux analogues sélectifs conçus dans nos laboratoires, i.e. [Ala7]PACAP27 et [Hyp2]PACAP27, en lien avec l'excitotoxicité et l'inflammation associées au Parkinson.

A4.6

L'INFLUENCE DES NITRITES ET DE L'EMBALLAGE SOUS VIDE SUR LA CROISSANCE DE LISTERIA MONOCYTOGENES DANS LE JAMBON CUIT.

D. Dussault et M. Lacroix

Laboratoire de Recherche en Sciences appliquées à l'Alimentation et Centre Canadien d'Irradiation, INRS-Institut Armand-Frappier, 531 boul. des Prairies, Laval, Québec, Canada, H7V 1B7

Suite à la parution de différentes études démontrant un lien possible entre le cancer colorectal et la consommation de viande transformée, plusieurs industriels tentent de diminuer la quantité de nitrites de sodium ajoutés dans les aliments. Les nitrites ajoutés pourraient être responsables de la formation de composés N-nitroso dans l'aliment et ainsi causer l'apparition du cancer lors de la digestion. Toutefois, les nitrites jouent plusieurs rôles importants dans la préparation des aliments comme le développement de la couleur, de la saveur et de l'innocuité microbiologique. Dans cette optique, l'objectif de cette étude était de déterminer l'impact des nitrites et de l'emballage sous vide sur la croissance d'un cocktail de 5 souches de *Listeria monocytogenes* dans le jambon. Au cours du temps, la concentration de *L. monocytogenes* sur le jambon a été évaluée par le compte sur géloses sélectives Palcam. Différents jambons ont été préparés suivant une recette commerciale. Des concentrations variables de nitrites (0 à 200 ppm) ont été utilisées pour la confection des jambons. Chaque jambon a été conservé individuellement à 4 °C sous vide et sous air pendant 42 jours dans des sacs scellés. Les résultats obtenus démontrent que les nitrites ralentissent la croissance de *L. monocytogenes*. De plus, l'influence des nitrites sur la croissance bactérienne est d'autant plus prononcée lorsque le jambon est conservé sous vide. Après, 42 jours de conservation, le jambon contenant 200ppm de nitrite sous vide contenait 3.2 log UFC/g de moins que le contrôle sans nitrite. Toutefois, lorsque les mêmes jambons sont comparés lors d'une conservation sous air, la différence entre les deux traitements est de seulement 0.7 log UFC/g. Il est à noter que le jambon sous air présente seulement 0.3 log UFC/g de plus que le jambon sous vide. À la lumière de ces résultats, il est important d'évaluer l'impact à grande échelle des modifications des pratiques de fabrication pour ne pas créer d'autres problématiques supplémentaires.

A4.7

IMPACT DU SYSTÈME UROTENSINERGIQUE SUR DES CELLULES MYOBLASTIQUES DE SOURIS : RÔLE POTENTIEL DANS LE TRAITEMENT DES DYSTROPHIES MUSCULAIRES.

Jessyca Pitt, Myriam Létourneau, Alain Fournier, David Chatenet

INRS – Institut Armand-Frappier, 531 boul. des Prairies, Ville de Laval, Qc, H7V 1B7, Canada;

Laboratoire International Associé Samuel de Champlain (INSERM – INRS – Université de Rouen).

Les dystrophies musculaires représentent un ensemble de pathologies se caractérisant par un défaut quantitatif ou qualitatif de certaines protéines impliquées dans la régénération musculaire. Récemment, la présence du système urotensinergique fut démontrée dans des cellules tumorales musculaires, i.e. rhabdomyosarcoma, laissant présager un rôle potentiel de ce système dans l'homéostasie musculaire. Ce système, composé d'un seul récepteur et de deux peptides endogènes, l'urotensine II et l'urotensin II-related peptide (URP), présente d'ores et déjà un fort potentiel clinique dans le traitement de différentes pathologies cardio-vasculaires, neurologiques et neuromusculaires. L'objectif de ce projet consiste à caractériser les effets potentiels de l'urotensine II (UII) et de l'urotensin II-related peptide (URP) sur une lignée de cellules satellites musculaires, i.e. C2C12. Par cytométrie en flux, nous avons ainsi pu démontrer que l'UII, contrairement à l'URP, ne stimule pas la prolifération des cellules musculaires. Par Western blot, nous avons mis en évidence une maturation des cellules musculaires en fibres musculaires plus prononcée en présence d'UII que d'URP. Il semble donc que ces deux peptides, très similaires d'un point de vue structural, présentent des rôles physiologiques distincts sur le système musculaire. Suite à l'identification du rôle et des mécanismes précis impliqués dans les effets de ces deux molécules, leur potentiel thérapeutique de même que celui d'antagonistes, récemment développés au sein de notre laboratoire, sera évalué sur un modèle in vitro de régénération musculaire. Comme pour le système angiotensinergique, des antagonistes du récepteur de l'urotensine II et/ou de l'URP pourraient ainsi trouver des applications thérapeutiques potentielles dans le traitement des dystrophies musculaires et en particulier la maladie de Duchenne.

A4.8

LES EFFETS DISTINCTS DE LA MASSE MAIGRE ET GRASSE SUR LA TENEUR MINÉRALE DE L'OS CHEZ LES ENFANTS DE RACE BLANCHE.

Ka K^{1,2}, Rousseau M-C^{1,2}, Lambert M, O'Loughlin J, Henderson M, Tremblay A, Nicolau B^{1,2}

¹Unité de santé orale et société, Faculté de médecine dentaire, Université McGill, Montréal;

²Unité d'épidémiologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Montréal;

L'enfance et l'adolescence sont des périodes critiques pour l'acquisition minérale osseuse. Une faible **teneur minérale de l'os** (TMO) a été associée à l'ostéoporose et le risque de fracture chez les adultes. Le poids corporel est positivement associé à la TMO. Cependant les effets distincts de la masse maigre et de la masse grasse sur la TMO chez l'enfant ne sont pas encore connus. **Objectif:** Explorer l'association indépendante entre chacun de la masse maigre et de la masse grasse et la TMO chez des enfants de race blanche âgés de 8-10 ans. **Méthodes:** Nous présentons une analyse transversale des données initiales de la cohorte QUALITY (Quebec Adipose and Lifestyle Investigation in Youth). Il s'agit d'une étude longitudinale en cours visant à caractériser l'histoire naturelle des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2. Les participants incluent 625 enfants âgés de 8-10 ans et leurs parents biologiques, vivant à Montréal ou à Québec. La TMO corporelle totale et lombaire (g/cm²), la masse maigre (kg), et la masse grasse (kg) ont été mesurées par Absorptiométrie Biénergétique à Rayons X. Les analyses de données incluent des statistiques descriptives et des régressions linéaires multiples pour les deux variables dépendantes (TMO corporelle totale et lombaire) avec ajustements pour l'âge, la taille, la maturité sexuelle, l'apport quotidien en calcium et en vitamine D, l'activité physique quotidienne, les médicaments (corticoïdes, cortisone, vitamines et minéraux), et les problèmes osseux ou articulaires. **Résultats:** la masse maigre et la masse grasse sont positivement associées à la TMO. Chez les filles, une augmentation de 1-kg de masse maigre est associée à une augmentation de 0.006 g/cm² de TMO corporelle totale (95% intervalle de confiance (IC): 0.003-0.009) et une augmentation de 1-kg de masse grasse à une augmentation de 0.002 g/cm² de TMO corporelle totale (95% IC: 0.001- 0.003). Pour les garçons, ces valeurs sont respectivement de 0.007g/cm² (95% IC: 0.005-0.010) et 0.001 g/cm² (95% IC: 0.000-0.002). Des résultats similaires sont obtenus pour la TMO lombaire. **Conclusion:** Notre étude fournit des preuves à l'effet que et la masse maigre et la masse grasse sont positivement associées à la TMO chez l'enfant. Dans les deux sexes et autant pour la TMO corporelle totale que lombaire, nous avons observé une plus grande TMO par unité d'augmentation de masse maigre que de masse grasse. Les facteurs associés à l'augmentation de la masse maigre chez l'enfant pourraient aider à optimiser la croissance osseuse.

Session IV : Biologie, Pharmacologie et Toxicologie

A4.9

IDENTIFICATION DES CARACTÉRISTIQUES COMMUNES ET RARES DES ARN STRUCTURÉS DANS LA BASE DE DONNÉES RFAM

El Korbi Amell (1,2), Pierre-Étienne Cholley (1), Jonathan Perreault (1).

(1) GRME (Groupe de Recherche en Microbiologie Expérimentale), INRS- Institut Armand-Frappier, Laval, QC

(2) IRIC& Département de Biochimie, Université de Montréal, Montréal, QC

Les ARN non codants (ARNnc) sont des transcrits d'ARN qui ne sont pas traduits en protéines et qui pourtant jouent des rôles fonctionnels dans la cellule. Parmi les nombreuses catégories d'ARNnc qui ont été découvertes, on trouve des ARN bien connus tels que les ARN ribosomiques (ARNr), les ARN de transfert (ARNt), les snoARN et les microARN (miARN). Les ARNnc ont également été découverts dans tout le règne bactérien et s'avèrent cruciaux dans la régulation de la réponse physiologique cellulaire aux changements environnementaux. Les fonctions des ARNnc (tels que les ribozymes, riboswitches, etc) sont étroitement liées à leurs structures. Ainsi, l'étude et la prédiction de la structure des ARN sont essentielles pour comprendre le fonctionnement de ces molécules dont les usages thérapeutiques sont prometteurs. Les progrès technologiques ont mis à la disposition des chercheurs des informations abondantes sur les séquences d'ARN. Ces informations sont accessibles dans des bases de données telles que Rfam, qui fournit des alignements et des informations structurales sur de nombreuses familles d'ARNnc. À partir de Rfam, on a récupéré les séquences de structures secondaires telles que les boucles en épingle à cheveux (hairpin loops), boucles internes, des renflements (bulge), etc. dans toutes les catégories d'ARNnc existants. Une base de données locale a été créée pour faciliter l'utilisation et la manipulation de l'information telle que retrouver les structures les plus fréquentes et les plus rares dans chaque catégorie d'ARN. Nous avons commencé par analyser l'information structurale de boucles en épingle à cheveux en compilant les données pour obtenir les fréquences d'occurrence de chaque boucle. Les boucles sont parmi les structures les plus simples de l'ARN et elles représentent d'importants éléments fonctionnels de l'ARN, ce qui les rend très intéressantes à étudier. Nous nous attendons à ce que les boucles les plus fréquentes seraient plus stables énergétiquement et, inversement, les boucles les plus rares seraient les moins stables. Nous avons utilisé MC-Fold (un outil de prédiction de structure secondaire d'ARN) afin d'obtenir les valeurs d'énergie pour toutes les combinaisons possibles de boucles de 3, 4 ou 5 bases. Ces valeurs sont utilisées comme un indicateur de stabilité des structures ainsi qu'une référence pour la comparaison avec les données extraites de Rfam. Ces résultats seront utilisés pour développer et/ou améliorer des outils de recherche de nouveaux ARN par des méthodes bioinformatiques.

NOTES

Index des auteurs

A

Abdel-Mawgoud, A M O3-9
Agbeci, M O4-20, O4-14,
A2-1
Amerand, A A4-3
Antoine, F A1-7
Arango Duque, G O2-6
Archambault, M-A A1-5
Arseneault, M O1-2
Auffret, M A4-3

B

Baldini, R L A3-6
Bastien, L-E A2-6
Beach, A O1-3
Ben Abdeljelil, N A2-7
Bendetti, A O2-8
Bergoin, M A2-5
Bernier, J A1-1, A1-2
Bertrand, L O4-16
Besin, G O5-22
Bibens Laulan, N A1-5
Blanchet, M A2-8
Boisvert, M O4-18
Bouchard-Lévesque, V O4-18
Bourget, A A2-4
Brassard, F O4-15
Brison, E O4-13
Burns, JC A2-5

C

Calves. L A4-3
Campion, C G O5-21
Chapalain, A A3-3
Chatenet, D A4-1, A4-5,
A4-7
Cholley, P-E A4-9
Claireau, G A4-3
Coen, D M A2-13
Cœur, R A3-5
Conus, F O2-8
Côté-Maurais, G A1-2

D

Dacher, M A1-3
Daugan, M A1-9
Davies, G F O1-3
Deroy, K O1-1
Descoteaux, A O2-5, O2-6,
O2-7, A1-3,
A3-3

Desforge, M O4-13, O4-17,
A2-3
Desjardin, M O2-7
Déziel, E O3-9, O3-10,
O3-11, O3-12,
A3-2, A3-3,
A3-6

Doggui, S O1-2
Doucet, N A3-7, O5-24,
A3-2
Dozois, C M A3-4, A3-5
Dugay, C A2-10
Duplay, P O5-22
Dupuy, C A4-3
Dussault, D A4-6

E

El Korbi, A A4-9
El-Zein, M O2-8

F

Fahmy, A A2-12
Favreau, D J O4-17
Folch, B O3-2
Fournier, A A4-1, A4-5,
A4-7
Fournier, M A4-3, A4-7
Fukuda, M O2-6

G

Gagné, D O5-24
Gallamd, C A4-3
Garénaux, A A3-4
Girard, D O5-23, A1-4,
A1-6, A1-7
Goldberg, A O1-3
Grangeon, R O4-14, O4-20,
A2-1
Grenier, A O4-19
Guérard, F A4-3

H

Hare, L A4-8
Harkness, T A A O1-3
Henderson, M A4-8
Houle, S A3-4, A3-5
Hudon Thibeault, A-A O1-4
Humery, A O3-11
Huynh Thi Hoang, O A2-11

J

Jacomy, H O4-13
 Jannelle, V O4-15
 Jiang, J A2-1, O4-14,
 O4-20
 Johnson, B A1-1
 Jousset, F-X A2-5

K

Ka, K A4-8
 Klink, R O5-22

L

Labonté, P A2-8, A2-10,
 A2-12
 Labrie, M A1-8
 Lacroix, M A4-2, A4-6
 Laliberté, J-f O4-14, O4-19,
 O4-20, A2-1
 Lamare, A O4-15, A1-9,
 A2-9
 Lambert, M A4-8
 Lamine, A A4-5
 Langelier, Y O4-16
 Langlois, M A2-9
 Lapierre, P O4-15
 Laroche, J A4-3
 Leblanc, A O1-3
 Légaré, F O4-19
 Lépine, F O3-12, A3-3,
 A3-4
 Letourneau, M A4-5, A4-7,
 A4-7, A4-1
 Loizeau, V A4-3

M

Matheoud, D O2-7
 Matte, C A3-3
 Menzies, R O2-8
 Messen-Pinard, M O4-17
 Milot, S A3-3, A3-4
 Mitsunori, F O2-7
 Moradin, N O2-7
 Morales, M A A1-3

N

Nguyen, T A4-1
 Nicastró, G A3-6
 Nicolau, B A4-8

O

Olivier, M O2-5
 O'Loughlin, J A4-8
 Ouellet Lavallée, G A2-4

P

Pandolfi, P P O5-22
 Parent, M-E O2-8
 Pearson, A O4-16, O4-19,
 A2-4, A2-7,
 A2-13
 Pelletier Paquette, J F A3-2
 Perreault, J A4-9
 Pham, T A2-5
 Pinard, M A2-3
 Pitt, J A4-7
 Plazas Gómez, C O2-5
 Poirier, K A3-5
 Poliquin, L O4-15
 Ponton, D A4-4

R

Ramassamy, C O1-2
 Rochette, A A2-13
 Rochette, PA O4-19
 Rousseau, M-C O2-8, A4-8
 Rouxel, R.N. A2-6

S

Saba, L O5-22
 Sahni, J K O1-2
 Saleh, A O3-9
 Sanabria, C O4-16
 Sanchez, W A4-3
 Sanderson, J T O1-1, O1-3,
 O1-4
 Séguin, M O3-10
 Seidah, N A2-8
 Shike, H A2-5
 Shio, M O2-5
 Simard, J-C O5-23
 Späth, G F A1-3
 Stafford R, T A1-6
 St-Pierre, Y O5-21, A1-5,
 A1-8
 Szelei, J A2-5

T

Talbot, P J	O4-13, O4-17, A2-3
Tan, S G	A3-1
Tawema, P	A4-2
Tessier, P	O5-23
Theron, M	A4-3
Tijssen, P	O4-18, A2-2, A2-11
Titorenko, V I	O1-3
Tremblay, A	A4-8

V

Vaillancourt, C	O1-1, O1-4
Vallières, F	A1-4
Van, H T	A2-5
Vaudry, D	A4-5
Von Messling, V	A2-6

W

Wan, C-C	O2-7
----------	------

Y

Yousefi, M	O5-22
Yu, Q	A2-2

Z

Zheng, H-Q	O4-1
------------	------

Partenaires financiers du Congrès Armand-Frappier 2011



**Boehringer
Ingelheim**

INRS

Université d'avant-garde

***Développement
économique, Innovation
et Exportation***

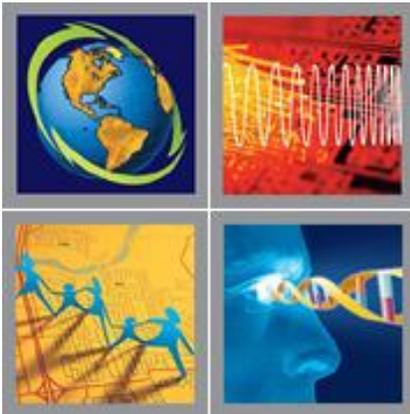
Québec



**Ministère de la santé et
des services sociaux**

Québec





FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DE L'INRS



GE Healthcare



BD



TekniScience INC.

**Emploi
et Solidarité sociale**

Québec 



NEW ENGLAND

BioLabs[®]



PEPROTECH[®]

Not Just Cytokines!



FONDATION ARMAND-FRAPPIER



La Petite Bretonne[®]

