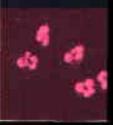
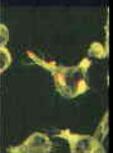
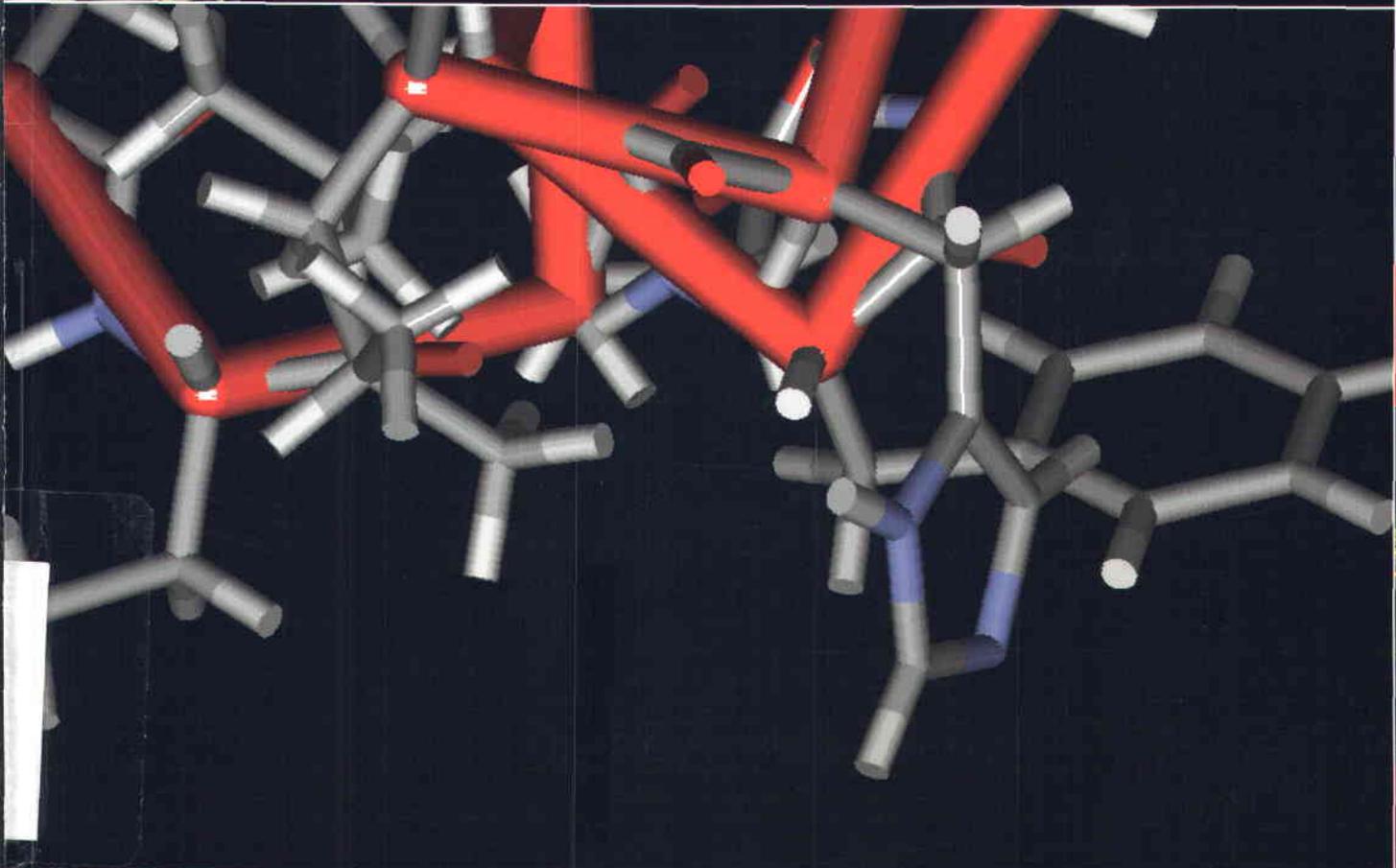
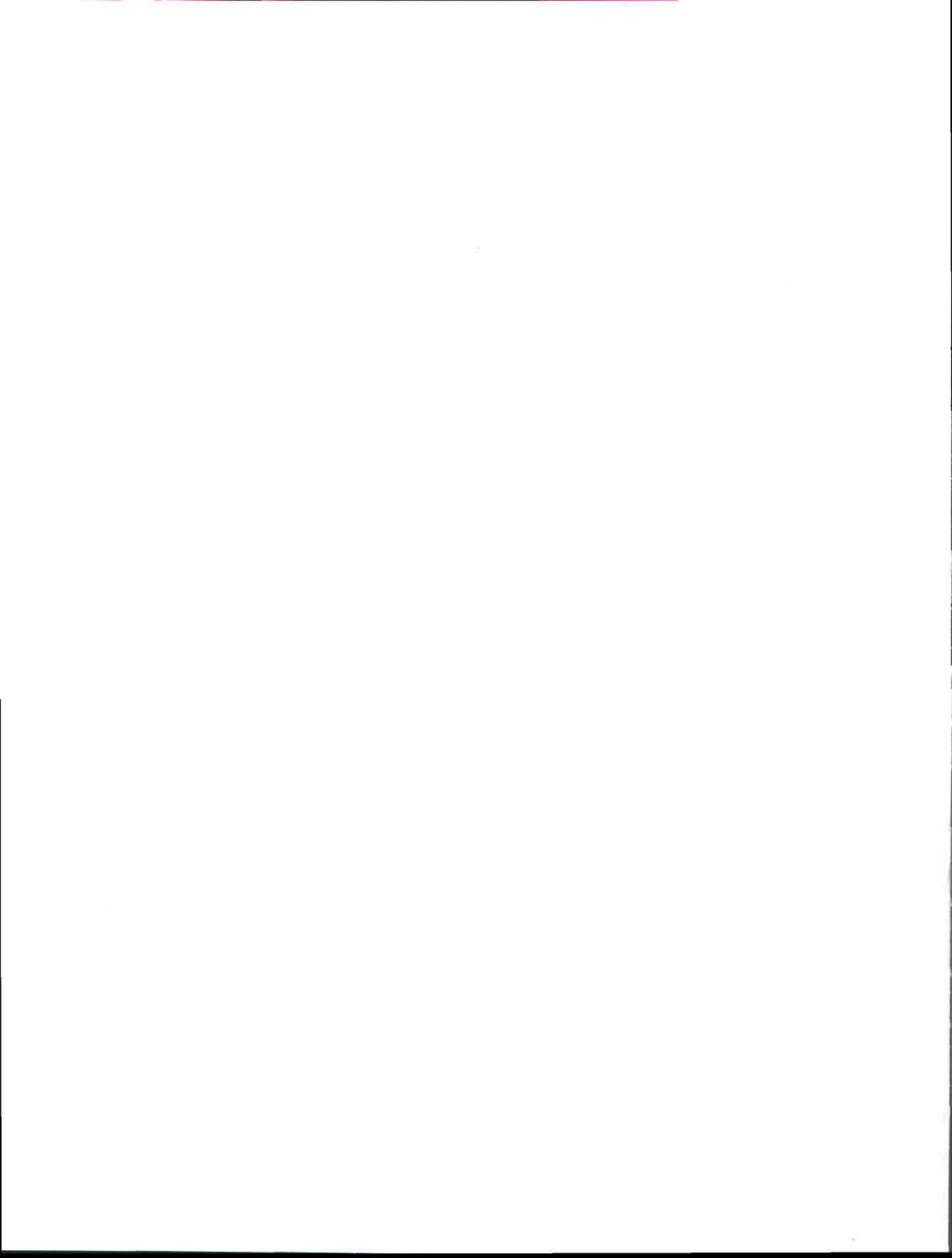


INRS-**INRS**-INSTITUT ARMAND-FRAPPIER —  
SANTÉ HUMAINE





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

***Rapport d'activités scientifiques  
2000-2001***

INRS  
Eau, Terre et Environnement  
SDIS

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

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

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

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

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

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

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

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

## *TABLE DES MATIÈRES*

<b>Mot du directeur .....</b>	<b>5</b>
<b>Ressources humaines .....</b>	<b>7</b>
<b>Formation .....</b>	<b>13</b>
<b>Recherche .....</b>	<b>35</b>
<b>Publications .....</b>	<b>77</b>
<b>Communications .....</b>	<b>85</b>
<b>Subventions et contrats .....</b>	<b>95</b>
<b>Collaborations nationales et internationales .....</b>	<b>105</b>

Image de la page couverture : Peptide endothéline (travaux de madame Chantal Langlois, étudiante du professeur Alain Fournier)

En médaillons : Chercheure au travail  
Vaccin contre le virus de l'immunodéficience humaine et virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (travaux de la professeure Lise Thibodeau)  
Macrophages, un type de cellules du système immunitaire (travaux du professeur Albert Descoteaux)  
Neutrophiles humains (travaux de monsieur Martin Pelletier, étudiant du professeur Denis Girard)

## **Mot du directeur**

*Au cours de sa troisième année de fonctionnement, le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine a continué à faire sa marque en tant que centre d'excellence en recherche et formation dédié à la compréhension et à la solution de problèmes affectant la santé humaine. De par diverses approches de recherche biomédicale faisant appel à leurs expertises diversifiées, nos chercheurs ont contribué à l'avancement des connaissances dans le cadre de nos trois orientations thématiques : les infections et l'immunité, la santé environnementale et la pharmacochimie moléculaire.*

*Acteurs importants de ces activités de haut niveau, nos étudiants gradués et stagiaires postdoctoraux ont reçu une formation spécialisée dans un environnement propice à l'acquisition de compétences uniques qui seront des atouts importants dans la mise-en-place d'une relève scientifique à la hauteur des attentes de la société. Autre facteur essentiel du succès dans nos activités de recherche et formation, la présence d'un personnel de soutien scientifique expérimenté et dynamique a continué de bien cimenter des équipes de recherche performantes. Enfin, plusieurs de nos chercheurs ont apporté des contributions importantes au transfert technologique vers des clients pour qui notre Centre constitue une source unique de savoir-faire dans le domaine biomédical.*

*C'est aussi avec fierté que nous avons cette année repris un contact des plus prometteurs pour notre avenir avec un organisme subventionnaire québécois, le Fonds de la recherche en santé du Québec, dont le mandat qui lui a été confié par la nouvelle politique scientifique québécoise de desservir toute la recherche en santé au Québec l'a amené à nous proposer de devenir le premier centre du FRSQ sur campus universitaire, ce qui a catalysé les discussions visant à regrouper nos deux centres de recherche afin de favoriser une synergie.*

*Nous sommes aussi devenu le foyer universitaire de développement de la Cité de la biotechnologie et de la santé humaine du Montréal métropolitain, un concept*

*novateur qui amènera sur le campus Laval une symbiose encore plus grande entre les activités universitaires, industrielles et de formation en biosciences. Enfin, la notoriété de notre laboratoire de contrôle du dopage sportif a contribué significativement à la décision de l'Agence mondiale anti-dopage d'établir son siège social à Montréal.*

*Ces quelques événements récents ne sont que des exemples qui soulignent le fait que nous sommes passés à une phase de développement accéléré de nos activités dans un contexte où des investissements majeurs sont maintenant possibles et que le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine est très bien positionné pour en retirer des retombées importantes qui lui assurent un avenir des plus prometteurs.*

*Je suis très heureux et fier d'avoir eu le privilège de continuer à voir au fonctionnement et au développement harmonieux de notre Centre, y consacrant des énergies amplifiées par la collaboration de toutes et tous, que ce soit les professeurs, les étudiants ou le personnel de soutien scientifique et administratif. Le présent document se veut un reflet de nos réalisations et de nos diverses activités, un bilan impressionnant résultant du dévouement de centaines de personnes, chacune contribuant à sa manière à l'impact collectif de l'INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine.*

*Le directeur,*



*Pierre Talbot*

## **RESSOURCES HUMAINES**

### ***Directeur***

Pierre Talbot

### ***Professeurs***

Christiane Ayotte

Jacques Bernier

Mathieu Cellier

Michel Charbonneau

Daniel Cyr

Claude Daniel

Albert Descoteaux

Pascale Duplay

Alain Fournier

Michel Fournier

Denis Girard

Mark Goldberg (congé sans traitement)

Édouard Kouassi

Suzanne Lemieux

Daniel Oth

Marie-Élise Parent

Édouard Potworowski

Gilles Sauvé (congé sans traitement)

Yves St-Pierre

Jack Siemiatycki

Lise Thibodeau

Lolita Zamir

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

François Denis

*Professeurs invités, associés ou honoraires*

<i>Nom</i>	<i>Affiliation professionnelle</i>	<i>Statut</i>
Valery Alakhov	Supratek Pharma Inc.	Invité
Bruce Case	Université McGill	Invité
Ih Chu	Santé Canada	Associée
Daniel Desaulniers	Santé Canada	Associé
Georges R. Douglas	Santé Canada	Associé
Warren G. Foster	Santé Canada	Associé
Michel Gérin	Université de Montréal	Invité
Marie-Lise Gougeon	Institut Pasteur	Invitée
Diane Henshell	Indiana University	Invitée
Louis Steven Hermo	Université McGill	Invité
Michel Houde	Biophage Inc.	Invité
Patrice Hugo	Procrea BioSciences Inc.	Invité
Pierre Lemieux	Supratek Pharma Inc.	Invité
Luc Montagnier	New York City University	Invité
Samir Mounir	BioChem Pharma Inc.	Invité
Charles Roberge	Association du Cancer de l'Est du Québec	Invité
Michel Trudel	INRS-Institut Armand-Frappier	Honoraire
Helen Tryphonas	Santé Canada	Invitée
Hubert Vaudry	Université de Rouen, France	Invité
Renaud Vincent	Santé Canada	Associé

**Personnel scientifique**

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
* Sylvie Arbour	assistante de recherche	Édouard Kouassi
Jacques Beaubien	technicien	Mathieu Cellier
Claire Beauchemin	technicienne	Édouard Potworowski
* Pauline Brousseau	associée de recherche	Michel Fournier
Alain Charlebois	agent technique	Christiane Ayotte
Micheline Chénard	technicienne	Claude Daniel
* Annie Couture	technicienne	Denis Girard
Jean-Pierre Couture	agent technique	Christiane Ayotte
Isabelle Deguisse	technicienne	Christiane Ayotte
Marcel Desrosiers	technicien	Pascale Duplay
Marie Désy	agente de recherche	Mark Goldberg
Catherine Diez	aide technique	Christiane Ayotte
Julie Dufresne	assistante de recherche	Daniel Cyr
Fernando Echeverry	technicien	Claude Daniel
Anahid Fakirian	associée de recherche	Christiane Ayotte
Steve Forest	technicien	Claude Daniel
Marlène Fortier	technicienne	Michel Fournier
Carole Glavicich	technicienne	Christiane Ayotte
Danielle Goudreault	agente de recherche	Christiane Ayotte
André Goulet	technicien	Claude Daniel
Mary Gregory	assistante de recherche	Daniel Cyr

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Claudine Hamelin	technicienne	Jacques Bernier
Martine Lafontaine	technicienne	Alain Fournier
Francine Lambert	technicienne	Pierre Talbot
Yvon Lamontagne	technicien	Claude Daniel
Guylaine Lassonde	technicienne	Michel Charbonneau
Benoît Latreille	agent de recherche	Jack Siemiatycki
Nicolas Leberre	agent de recherche	Gilles Sauvé
Doris Legault	technicienne	Yves St-Pierre
Myriam Létourneau	assistante de recherche	Alain Fournier
Yvette Lusignan	technicienne	Suzanne Lemieux
Lucie Ménard	agente de recherche	Michel Fournier
Francine Moreau	technicienne	Claude Daniel
Francine Nadon	technicienne	Michel Trudel
Louise Nadon	agente de recherche	Jack Siemiatycki
Anastasia Nikolakakis	agente de recherche	Lolita Zamir
Nicolas Paquet	technicien	Christiane Ayotte
Manon Peat	technicienne	Christiane Ayotte
Audrey Rasset	stagiaire de recherche	François Denis
Yannick Richard	stagiaire de recherche	Christiane Ayotte
Lesley Richardson	agente de recherche	Jack Siemiatycki
Joanne Roger	technicienne	Pascale Duplay
Christophe Romiguière	agent technique	Christiane Ayotte

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Cécile Séguin	technicienne	Pierre Talbot
Dominic Therrien	technicien	Claude Daniel
* Guillaume Thibault	technicien	Christiane Ayotte
Céline Tremblay	technicienne	Lise Thibodeau
Mireille Varin	technicienne	Albert Descoteaux

### *Personnel administratif*

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Site</i>
Diane Comeau	agente d'administration	Laval
Danielle Groulx	secrétaire de direction	Laval
Hélène Hamou	agente administrative	Pointe-Claire
Josée Labonne	agente de bureau	Pointe-Claire
Francine Leclerc	agente de secrétariat	Pointe-Claire
Jacques Lussier	responsable terrain-bâtiment	Pointe-Claire
Sylvie Moreau	secrétaire	Laval
Chantal Proulx	agente de bureau	Pointe-Claire
Monique Provost	attachée d'administration	Pointe-Claire et Laval
Louis Sénécal	analyste en informatique	Pointe-Claire
Francine Teasdale	agente de secrétariat	Pointe-Claire et Laval
Daniel Venne	aide général à l'entretien	Pointe-Claire

\* Employés qui ont quitté en cours d'année



## **FORMATION**

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

**Directeur de programme :** Jacques Bernier

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

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

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

- SES 9800 Présentation du projet de recherche dans le cadre de la maîtrise (1 crédit)
- SES 9801 Techniques en expérimentation animale et biologie cellulaire (2 crédits)
- SES 9802 Principes en toxicologie de l'environnement (3 cr.)
- SES 9830 Cours dans les matières spécialisées (3 cr.)
- SES 9900 Séminaire de recherche sur les travaux de maîtrise (2 cr.)
- SES 9910 Système nerveux : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)
- SES 9911 Système immunitaire : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)
- SES 9912 Système gastro-intestinal : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)
- SES 9913 Système endocrinien et reproducteur : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)
- SES 9914 Système cardio-pulmonaire : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)

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

(offert conjointement avec l'INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie)

**Directeur de programme :** Claire Simard

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

programme prépare les candidats soit à poursuivre leur formation au niveau du doctorat, soit à entrer sur le marché du travail.

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

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

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

(offert conjointement avec l'INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie)

**Directeur de programme :** Daniel Oth

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

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

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

\* \* \* \* \*

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

**Robert Audet**

*Effets des polluants organiques persistants sur la signalisation cellulaire  
reliée à la cancérogenèse dans les cellules épithéliales mammaires*

Directeur : Michel Charbonneau

**Kenneth Finsson**

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

Directeur : Daniel Cyr

**Hélène Jacomy** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Développement et caractérisation d'un modèle animal de maladie  
neurologique causée par le coronavirus humain*

Directeur : Pierre Talbot

**Amal Maurady**

*Études structurales de peptides par cristallographie et RMN*

Directeur : Alain Fournier

**Jean-Marc Nicolas**

*Travail sur les relations endocriniennes et reproductrices*

Directeur : Daniel Cyr

**Bernard Rachet**

Directeur : Jack Siemiatycki

**Olivier Robledo** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Études sur les relations fonctionnelles des molécules d'adhésion et des MMP  
lors de la métastase du lymphome*

Directeur : Yves St-Pierre

**Andrew A. Rooney**

*Immunotoxicologie de l'environnement*

Directeur : Michel Fournier

Co-directeur : Daniel Cyr

**Isabelle Rustan**

*Analyse de phytoestrogènes par spectrométrie de masse dans le cadre d'une  
étude sur le cancer du sein*

Directrice : Christiane Ayotte

**Sébastien Sauvé**

*Réponse immunotoxicologique d'invertébrés à la spéciation chimique des éléments traces*

Directeur : Michel Fournier

**Colin Sharpe**

*Risk factors for mesothelioma : effects of low level of asbestos exposure*

Directeur : Jack Siemiatycki

**Qingwen Shi**

*Isolement, purification de produits naturels de la plante Achille millefolium*

Directrice : Lolita Zamir

**Jian Hui Wu** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Utilisation de la modélisation moléculaire pour concevoir des taxanes bioactifs*

Directrice : Lolita Zamir

**Hong-Mei Yang**

*Mécanismes de la cancérogenèse mammaire résultant de l'exposition néonatale aux organochlorés*

Directeur : Michel Charbonneau

**Junzeng Zhang**

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

Directrice : Lolita Zamir

**Étudiants réguliers au doctorat (nombre total :22)**

**Jayaprakash Aravindakshan** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Are gap junctions in the testis and epididymis a target for xenobiotics?*

Programme : Biologie

Directeur : Daniel Cyr

**Anna-Karine Bélizaire**

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves-St-Pierre

Co-directeur : Valery Alakhov

**Johanna Barthelemy**

*Effets du tribulytétain sur le tractus reproducteur mâle*

Programme : Biologie

Directeur : Daniel Cyr

**Annie Boucher** (boursière de la Société canadienne de la sclérose en plaques)

*Autoimmunité induite par les coronavirus dans la sclérose en plaques*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

Co-directeur : François Denis

**Sylvie Chabot**

*Tropisme et pathogénicité du virus hémagglutinant de l'encéphalomyélite porcine (HEV) et valeur protectrice de l'immunité mucosale au niveau pulmonaire*

Programme : Biologie

Directeur : Serge Dea

Co-directeur : Yves St-Pierre

**Anick Chalifour**

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Suzanne Lemieux

Co-directrice : Pascale Duplay

**Frédéric Chano**

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Benoit D'Amours**

*Caractérisation fonctionnelle de mutants thermosensibles précoces immédiats du cytomégalo virus humain*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Hamelin

**Louis De Léséleuc** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Mécanismes de localisation cellulaire du Nur77 lors de l'apoptose*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : François Denis

**Marc Desforbes** (boursier des IRSC)

*Mutants de la protéine M du virus de la stomatite vésiculaire : mécanismes menant à l'infection persistante de cellules neurales et caractérisation de l'infection de cultures primaires du système nerveux*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

Co-directeur : Laurent Poliquin (UQAM)

**Pierre-Olivier Estève**

*Rôle et régulation des métalloprotéinases dans les gliomes*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

**Mélanie Giroux** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Monica Graziano**

*Rôle des sous-populations de cellules épithéliales médullaires du thymus*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Édouard Potworowski

**Chantal Langlois**

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

Programme : Biologie

Directeur : Alain Fournier

**Jean-Guy Némorin** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Pascale Duplay

**Benoit Ochietti**

*Rôle de ICAM-1 dans la formation des métastases*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Co-directeur : Valery Alakhov

**Martin Pelletier** (boursier du FRSQ-FCAR-Santé)

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Denis Girard

**Julien St-Jean** (boursier du FCAR)

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Di-An Sun** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Biotransformations des taxanes*

Programme : Microbiologie

Directrice : Lolita Zamir

**Sophie Tessier** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

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

Programme : Biologie

Directeur : Alain Fournier

**Mélanie Tremblay** (boursière du CRSNG et du FRSQ-FCAR-Santé)

*Caractérisation cellulaire et moléculaire de lymphocytes T possédant une réactivité croisée d'antigènes viraux et du soi*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Cécile Van Themsche**

*Analyse de la régulation de l'expression des MMP lors de la métastase du lymphome thymique*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Co-directeur : Édouard Potworowski

**Étudiants libres en recherche 3<sup>e</sup> cycle (nombre total : 7)**

**Mohamed Abdouh**

*Caractérisation moléculaire du récepteur 5-HT1A des lymphocytes*

Directeur : Édouard Kouassi

**Alain Gendron**

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

Directeur : Édouard Kouassi

**Sanae Ibrahimi**

Directeur : Gilles Sauvé

**Richard Massicotte**

*Toxicité des poussières émises par les cimenteries*  
Directeur : Bertin Trottier (UQAM)  
Co-directeur : Michel Fournier

**Franco Momoli**

Directeur : Jack Siemiatycki

**Stéphane Pillet**

*Immunotoxicologie des métaux lourds et reproduction*  
Directeur : Michel Fournier  
Co-directeur : Daniel Cyr

**Ningyan Shen**

Directeur : Jack Siemiatycki

**Étudiants réguliers à la maîtrise (nombre total : 69)**

**Benjamin Alt**

*Effet de l'hexachlorobenzène sur l'expression de gènes chez les rats*  
Programme : Sciences expérimentales de la santé  
Directeur : Daniel Cyr  
Co-directeur : Michel Charbonneau

**Mélanie Audet**

*Immunotoxicologie chez les rapaces*  
Programme : Sciences expérimentales de la santé  
Directeur : Michel Fournier

**Cindy Baldwin** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Influence de bactéries probiotiques retrouvées dans le yogourt sur la sensibilité à l'apoptose de cellules du cancer du colon humain*  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Daniel Oth  
Co-directrice : Monique Lacroix

**Isabelle Bergevin** (boursière du CRSNG)

*Étude de la régulation du gène *mntH* chez *E. coli**  
Programme : Microbiologie appliquée  
Directeur : Mathieu Cellier  
Codirecteur : François Shareck

**Geneviève Bérubé**

*Rôle de p56<sup>lck</sup> dans la transduction des signaux des lymphocytes T*

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Pascale Duplay

**Patrick Bhérer** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Technique de spectrométrie de masse d'isotopes stables à la détermination de l'administration de l'androstenedione*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directrice : Christiane Ayotte

**Alexandre Brkovic** (boursier du CRSNG)

*L'urotensine II : le plus puissant peptide vasoconstricteur connu à ce jour*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Myriam Binet**

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

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

**Karine Blouin** (boursière du FCAR)

*L'homologie structurale : un défi de taille dans la caractérisation des récepteurs de cellules NK murines*

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Suzanne Lemieux

**Karina Bonin**

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Daniel

**Élise Boyer** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude de la contribution du gène *mntH* de *Salmonella typhimurium* pour la survie intracellulaire*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Mathieu Cellier

**Anouk Breton**

*Étude des mécanismes d'activation du macrophage*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Isabelle Caron**

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

Programme : Microbiologie appliquée

Directrice : Lolita Zamir

**Sylvie Chabot**

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

Programme : Microbiologie appliquée

Directrice : Monique Lacroix

Co-directeur : Daniel Oth

**Julie Champoux**

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

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

Co-directeur : Dominique Garrel (CHUM)

**Éric Chicoine**

*Rôle de la méthylation de l'ADN dans l'expression du gène MMP-9 chez le lymphome*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

**Marie-Soleil Christin-Piché**

*Évaluation du risque à la santé posée par l'exposition aux pesticides utilisés en agriculture*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Fournier

Co-directeur : Pauline Brousseau (Biophage Inc.)

**Marilyn Cléroux**

*Mise au point d'une procédure d'isolement, de purification et de détection à l'IRMS des métabolites urinaires de la nandrolone*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directrice : Christiane Ayotte

**Patrick Cléroux**

*Tropisme des isolats du virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin (SRRP) : variabilité des glycoprotéines d'enveloppe GP4 et GP5*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Serge Dea

Codirecteur : Daniel Oth

**Myrian Colombo** (boursière du FRSQ-FCAR-Santé)

*Étude moléculaire de l'immunotoxicité du mercure, du plomb et du cadmium, seul ou en combinaison sur les lymphocytes T humains*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Pascal Courville**

*Étude de la topologie transmembranaire de la protéine MntH*

Programme : Microbiologie appliquée

Directeur : Mathieu Cellier

**Sophie De Bellefeuille**

*Régulation de la barrière hémato-épididymale*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Daniel Cyr

**Louis De Léséleuc**

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Daniel Oth

Co-directrice : Monique Lacroix

**Michele D'Elia** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Importance du cortisol et de son transporteur dans l'immunosuppression découlant d'un traumatisme sévère*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Gianni Del Zoppo**

*Rôle du polymorphisme de l'acétaldéhyde déshydrogénase de type 2 (ALDH2) dans les effets pulmonaires potentiels associés aux vapeurs d'éthanol dans l'essence à moteur*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

**Mélanie Demers**

*Étude des transcriptomes des cellules de lymphomes*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

**Pascal De Noncourt**

*Modulation de l'expression d'ICAM-1 dans la métastase du lymphome*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Co-directeur : Édouard Potworowski

**Philippe Desharnais**

*Mécanismes moléculaires de l'induction de l'apoptose par le tributylétain (TBT).*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Maryse Dupuis** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude de la participation de la protéine tyrosine phosphatase TC-PTP dans la fonction et la signalisation des lymphocytes T et des thymocytes*

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Pascale Duplay

**Julie Edwards**

*Conséquences de l'infection coronavirale sur des cellules neurales*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Régina Escarné**

*Effets des xénoestrogènes sur le système immunitaire du Queue à tache noire (Notropis hudsonius) en relation avec la charge pathogénique*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Fournier

Codirecteur : Daniel Cyr

**Marc Gauthier**

*L'activation des neutrophiles humains par le toxaphène*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

Codirecteur : Charles J. Roberge (ACEQ)

**Marie-Pascale Gignac**

*Identification et caractérisation de l'alloépitope naturel reconnu par la cellule T2-102*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Daniel

**Manon Girard**

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

Programme : Virologie et immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Codirecteur : Serge Dea

**Stéphanie Girard**

*Organochlorés et cancer du sein : modulation de la signalisation cellulaire du récepteur c-erbB-2 (neu) dans des cellules épithéliales mammaires humaines*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

**Martin Giroux** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : François Denis

**Edith Gruslin** (boursière du CRSNG)

*Caractérisation cellulaire et moléculaire de l'induction virale de lymphocytes auto-réactifs*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Claudiane Guay**

*Étude de profils d'excrétion des métabolites de la 19-nortestostérone d'origine endogène et exogène*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directrice : Christiane Ayotte

**Jill Hénault**

*Rôle des récepteurs de l'œstrogène dans la différenciation des cellules myéloïdes*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Silvana Jananji**

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

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directrice : Lolita Zamir

**André Lajeunesse**

*Utilisation de la spectrométrie de masse d'isotopes stables pour l'identification des métabolites*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directrice : Christiane Ayotte

**Maxime Lalancette**

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

**Chantal Langlois**

*Études structure-activité de dérivés de l'endothéline-1*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Valérie Lavastre**

*Cytosquelette et neutrophiles apoptotiques*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

**David Leclerc**

*Perturbations cellulaires au niveau des hépatocytes chez le rat traité à l'hexachlorène*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

Co-directeur : Daniel Cyr

**Annie Lévesque** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Stratégies de production d'anticorps monoclonaux spécifiques de Ly49B, un récepteur particulier des cellules NK murines*

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Suzanne Lemieux

**Angélique Longtin** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Rôle de DAP-12 dans l'activation du macrophage*

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Pascale Duplay

Co-directeur : Albert Descoteaux

**Hortence Makui**

*Caractérisation de l'homologue Nramp (MntH) chez E. coli*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Mathieu Cellier

**Tina Concetta Miletta**

*Interactions entre les coronavirus humains et les cellules leucocytaires*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Éliane Moisan**

*Rôle du cytochrome C et de la procaspase 3 dans l'apoptose induite par le mercure*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

Codirecteur : Édouard Kouassi

**Jean-Guy Némorin**

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

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pascale Duplay

**Nhi Nguyen**

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

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Édouard Kouassi

**John Derek NgYan Hing**

*Implication de PKC dans la maturation des phagosomes*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Julie Patenaude**

*Les brûlures sévères causent un changement dans l'homéostasie des cellules T*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Martin Pelletier**

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

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

**Mathieu Perrée** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Rôle des récepteurs de type NK dans l'activité fonctionnelle des cellules NKT*

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Suzanne Lemieux

**Katy Perron**

*Production et caractérisation d'un récepteur de cellule T sous la forme d'une chaîne unique soluble*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Daniel

**Tracy Lee Petzke**

*Étude de la biosynthèse du taxol*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directrice : Lolita Zamir

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

*Le rôle des connexines dans le mécanisme de promotion des tumeurs hépatiques induites par l'hexachlorobenzène chez le rat*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

Codirecteur : Daniel Cyr

**Danielle Poirier**

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

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Martin Poirier**

*Immunotoxicologie : substances choisies dans la fumée de cigarette*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Fournier

Codirecteur : André Morin (Imperial Tobacco)

**Étienne Richer**

*Étude des mécanismes contrôlant la régulation de l'expression du gène NRAMP1 au cours de la différenciation myéloïde*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Mathieu Cellier

**Josianne Roy**

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

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directrice : Christiane Ayotte

**Nancy St-Pierre** (boursière du FRSQ-FCAR-Santé)

*Formation d'une lignée cellulaire de l'épididyme et caractérisation de la lignée. Patron de signalisation*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Daniel Cyr

**Anik Savoie**

*Interactions entre la VAA-1 et les neutrophiles humains*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

**Dominique Sauvé** (boursière de la Fondation Armand-Frappier)

* tude de la modulation des fonctions auxiliaires des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> dans un modèle de rejet de greffe et d'alloréactivité restreints aux antigènes de classe II du CMH*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Daniel

**Jupiter Sene**

*Construction d'un virus VIH qui porte une délétion dans le gène Nef et étude du rôle de ce gène dans la pathog nese associée à l'infection virale*

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Lise Thibodeau

**Sophie Tessier**

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

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Mélanie Viau** (boursière du CRSNG)

*Interactions entre les coronavirus humains et les cellules neurales*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

** tudiants libres en recherche 2<sup>e</sup> cycle (nombre total : 6)**

**Ousmane Noël Diallo**

*Caractérisation pharmacologique du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> sur les macrophages*

Directeur :  douard Kouassi

**Janet Faith**

Directeur : Mark Goldberg

**Annie Lalancette**

*Étude immunotoxicologique chez le phoque gris en développement*  
Directeur : Michel Fournier

**Odette Laplante**

*Risques de cancer associés à l'exposition à l'amiante dans le milieu professionnel*  
Directeur : Jack Siemiatycki

**Sarah Lenz**

*Alcohol consumption and the risk of postmenopausal breast cancer*  
Directeur : Mark Goldberg

**Anne Papaïannou**

Directeur : Yves St-Pierre

**Diplômés– Maîtrise en microbiologie appliquée**

**Isabelle Caron**

*Boutures d'if canadien et japonais : études de nutrition*  
Directrice de recherche : Lolita Zamir

**Sylvie Chabot**

*Le rôle immunostimulateur de deux souches de *Lactobacillus rhamnosus*, ATCC9595 et RW-959595M, l'une non-mucoïde et l'autre mucoïde*  
Directrice de recherche : Monique Lacroix  
Codirecteur de recherche : Daniel Oth

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

**Mélanie Audet**

*Étude immunotoxicologique in vitro chez la pygargue à la tête blanche (*Haliaeetus leucocephalus*) et la crécerelle d'Amérique (*Falco sparverius*)*  
Directeur de recherche Michel Fournier  
Codirecteur de recherche : Daniel Cyr

**Philippe Desharnais**

*Mécanismes d'induction de l'apoptose par le tributylétain : implication du CD45 dans le processus d'apoptose nucléaire*  
Directeur de recherche : Jacques Bernier

**Rose Fani Escarné**

*Effet des effluents municipaux de l'île de Motnréal sur la fonction immunitaire du queue à tache noire (*Notropis hudsonius*) et de la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) (en laboratoire)*

Directeur de recherche : Michel Fournier

Codirecteur de recherche : Daniel Cyr

**Chantal Langlois**

*Synthèse et activité biologique d'analogues de l'endothéline-1 : une étude de la portion 12 à 16 de la molécule.*

Directeur de recherche : Alain Fournier

**Nhi Nguyen**

*Séquence atypique de la mort des neutrophiles humains exposés au mercure.*

Directeur de recherche : Édouard Kouassi

**Martin Pelletier** (récipiendaire de la Médaille académique d'or du Gouverneur général 2000-2001 et récipiendaire de la bourse d'excellence du directeur général de l'INRS pour 2000-2001)

*Activation des granulocytes par le sulfite de sodium et le dieldrine*

Directeur de recherche : Denis Girard

**Anik Savoie**

*Activation des neutrophiles par le *Viscum album* agglutinine-1*

Directeur de recherche : Denis Girard

**Sophie Tessier**

*Développement et caractérisation pharmacologiques de sondes peptidiques pour le photomarquage des récepteurs de l'endothéline.*

Directeur de recherche : Alain Fournier

***Diplômés – Maîtrise en virologie et immunologie***

**Anouk Breton**

*Rôle de PKC- $\alpha$  dans la phagocytose et les signaux de transduction médiés par les récepteurs FC*

Directeur de recherche : Albert Descoteaux

**Tina Concetta Miletta**

*L'interaction entre les leucocytes et les coronavirus humains*

Directeur de recherche : Pierre Talbot

**Louis De Léséleuc**

*Étude comparative de la modulation de l'immunité par des bactéries lactiques*

Directeur de recherche : Daniel Oth

Codirectrice de recherche : Monique Lacroix

**Julie Edwards**

*Étude de l'activation des cellules gliales par le coronavirus humain OC43*

Directeur de recherche : Pierre Talbot

**Manon Girard**

*Mesure de l'activité protéolytique au niveau pulmonaire lors de l'infection par le virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin*

Directeur de recherche : Yves St-Pierre

Codirecteur de recherche : Serge Dea

**Monica Graziano**

*La maturation des thymocytes étudiée in situ à l'aide du CFSE et de l'ULEX europaeus agglutinin-1*

Directeur de recherche : Edouard Potworowski

Codirecteur de recherche : Yves St-Pierre

**Hortence Makui**

*L'homologue du gène Nramp chez E.coli (mntH) code pour un transporteur de cations métalliques divalents*

Directeur de recherche : Mathieu Cellier

**Charles Privé** (récipiendaire de la Bourse d'excellence du directeur général de l'INRS pour l'année 1999-2000)

*Activité des MAPKs et de Nf-kB chez le macrophage infecté par Leishmania donovani*

Directeur : Albert Descoteaux

**Diplômés– Doctorat en virologie et immunologie**

**Nathalie Arbour** (récipiendaire de la Bourse d'excellence du directeur général de l'INRS pour l'année 1999-2000 et récipiendaire de la Médaille d'or du Gouverneur général du Canada pour l'année 1999-2000)

*Démonstration du neurotropisme et de la neuroinvasion des coronavirus humains*

Directeur : Pierre Talbot

**Benoit D'Amours**

*Caractérisation fonctionnelle de mutants thermosensibles précoces  
immédiats du cytomégalo virus humain*

Directeur de recherche : Claude Hamelin

**Mikhail Popkov**

*Identification par banque phagique de peptides ayant un potentiel  
thérapeutique anti-cancéreux*

Directrice de recherche : Rosemonde Mandeville

Codirecteur de recherche : Valery Alakhov



---

## RECHERCHE

**Christiane AYOTTE**

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

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

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

\* \* \* \* \*

**Jacques BERNIER**

### **Études des séquelles des brûlures graves sur le système immunitaire**

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

Le présent projet est fait en collaboration avec le Dr Garrel du Centre des grands brûlés de l'Hôtel Dieu de Montréal et est subventionné par le CRM et le FRSQ-FPQGB. L'une des séquelles des brûlures graves est la diminution de la réponse immunitaire conduisant à de nombreuses infections et parfois au choc septique. Nos travaux portent sur le rôle du support nutritionnel chez les grands brûlés et les bénéfices qu'il peut apporter au système immunitaire. Dans ce projet, il y a un volet clinique et un volet expérimental à l'aide d'un modèle animal.

Étude clinique : Nos travaux ont permis de démontrer que la diminution de l'apport lipidique chez les patients est associée à une diminution du syndrome inflammatoire. Les résultats préliminaires de cette étude en cours sur l'effet de l'administration d'un supplément de glutamine à la suite d'une brûlure grave montrent clairement

l'importance de cet acide aminé. Ainsi une diminution du taux de mortalité, une diminution du nombre de patients ayant un test positif pour la présence de bactéries dans le sang et une augmentation du nombre de lymphocytes en périphérie ont été démontrées. Contrairement à ce que l'on croyait, la glutamine n'affecte pas la fonction phagocytaire des neutrophiles. Toutefois un effet positif sur le nombre de lymphocytes T a été noté.

Étude à l'aide d'un modèle animal : A l'aide d'un modèle animal de brûlures que nous avons développé, nous avons établi que la susceptibilité génétique aux endotoxines est associée à un état d'immunosuppression persistant après le traumatisme. L'utilisation d'une diète faible en lipides permet de restaurer la fonction des lymphocytes T. Nos résultats montrent que la diminution du contenu lipidique a pour effet de diminuer l'importance du stress oxydatif, l'un des éléments importants dans la suppression des cellules T. Finalement, une étude préliminaire en collaboration avec le Dr Choinière du CHUM nous permet de croire que l'administration d'un analgésique comme la morphine, pour le contrôle de la douleur, a un effet positif sur le système immunitaire. En effet, nos résultats montrent que les animaux soumis à une brûlure grave sont moins immunosupprimés comparativement au groupe ayant reçu le traumatisme seulement.

Objectifs : Le principal objectif que nous visons est de consolider la reconnaissance de notre laboratoire dans la recherche sur les grands brûlés. Pour ce faire, nous finaliserons le projet clinique pour déterminer si l'administration de glutamine aux patients améliore la réponse immunitaire et surtout le taux de survie chez ces patients. Ce projet a fait l'objet d'une demande de renouvellement de subvention aux Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Nous y proposons une étude impliquant plusieurs centres des grands brûlés au Canada afin de déterminer si l'apport de glutamine influence le taux de mortalité, la réponse immunitaire et les fonctions des cellules T.

Nos efforts sur le volet animal se porteront sur la compréhension des mécanismes responsables de l'immunodéficience et de l'importance de la nutrition dans le rétablissement des fonctions immunitaires. Ainsi nous déterminerons l'influence de la production de NO, des prostaglandines, du stress oxydatif dans les changements rencontrés à la suite du traumatisme par brûlure. Nos efforts porteront sur l'étude: 1) de l'élaboration des lymphocytes Th1 et Th2 à la suite d'une brûlure grave et sur l'influence que peut avoir le support nutritionnel ; 2) sur le rôle que le cortisol et son transporteur, la transcortine, dans l'immunosuppression à la suite du traumatisme ; 3) sur les interactions lymphocytaires permettant l'activation cellulaire ; 4) sur l'importance du contrôle de la douleur à la suite d'une brûlure grave pour le maintien du statut de la réponse immunitaire.

\* \* \* \* \*

## Rôle de l'expression des récepteurs à l'estrogène chez les cellules lymphoïdes

Depuis l'ouverture de mon laboratoire à l'INRS, je me suis intéressé à l'expression des récepteurs à l'estrogène chez les cellules lymphoïdes. Il est connu depuis plusieurs années que l'estrogène module la réponse des lymphocytes. Des études de liaison de l'estrogène ont suggéré que les cellules lymphoïdes expriment ce type de récepteur à des niveaux toutefois relativement faibles. Les études *in vitro* sur l'influence de l'estrogène montrent que cette hormone a des actions négatives sur la fonction des cellules lymphoïdes. Toutefois, l'administration d'estrogène à des doses physiologiques chez des souris mâles féminisées montre l'activation d'une voie alterne de différenciation des lymphocytes T au niveau hépatique. De plus, l'incidence plus grande de maladies auto-immunes chez les femmes laisse croire à une possible implication de l'estrogène dans l'apparition de ce type de pathologie. Nous avons entrepris de déterminer l'expression des récepteurs à l'estrogène dans différentes lignées cellulaires humaines et à partir de cellules fraîchement isolées. Nous avons établi par Western blot et par PCR qu'il existait une différence dans l'expression des récepteurs à l'estrogène chez les différentes lignées de cellules étudiées. Ainsi, la lignée promyélocytique HL-60 et la lignée monoblastique U937 n'expriment pas le récepteur contrairement aux lignées de cellules T et B étudiées. Nos études sur l'isoforme du récepteur à l'estrogène exprimé chez les cellules lymphoïdes montrent que la forme  $\alpha$  n'est exprimée que par certaines lignées contrairement à la forme  $\beta$  qui est présente chez toutes les lignées étudiées. Toutefois, à la suite de l'analyse des produits d'amplification des gènes des cellules humaines, il semble qu'il existe plusieurs isoformes du sous-type ER $\beta$  qui soient exprimés chez l'humain. Néanmoins, à l'aide de gel à retardement, en utilisant les séquences d'éléments de liaison du récepteur à l'estrogène et du facteur AP-1, nous avons été à même d'établir que les formes  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur à l'estrogène se lient au facteur AP-1 pour augmenter l'expression du gène de l'IL-2. Nous sommes donc en présence d'un phénomène de co-activation se produisant à la suite de l'activation cellulaire des lymphocytes T par des substances mitogéniques. D'autre part, à la lumière des commentaires de plusieurs arbitres ayant évalué mes demandes de subvention, il semble que l'expression de ces mêmes récepteurs chez les cellules immunitaires des rongeurs porte à confusion.

**Objectifs :** Pour faire suite à nos premiers résultats, nous allons entreprendre des études sur la fonction du récepteur à l'estrogène chez les cellules lymphoïdes tant chez l'humain que chez les rongeurs. Notre objectif principal est de développer un modèle adéquat pour étudier le rôle des hormones sexuelles femelles dans les maladies auto-immunes.

Nous avons établi que les lymphocytes humains expriment les récepteurs à l'estrogène. Toutefois, aucune étude a porté sur l'expression de ces récepteurs chez les rongeurs. Nous sommes donc à finaliser une étude sur l'expression des sous-types et isoformes du récepteur à l'estrogène exprimés chez les rongeurs. Nos résultats

nous indiquent que contrairement à l'humain, les lymphocytes de rongeurs exprimeraient de forts niveaux de ER $\alpha$  et peu ou pas de la forme  $\beta$ . Dans les prochaines années, nous chercherons à déterminer s'il y a modulation des niveaux d'expression de ce récepteur lorsque les cellules sont exposées à des substances estrogéniques. Deuxièmement, le rôle de ce récepteur nucléaire dans l'activation lymphocytaire sera déterminé tant chez l'humain que chez les rongeurs. Pour ce faire, nous avons choisi de déterminer si le récepteur à l'estrogène peut induire une transactivation des gènes impliqués dans l'activation des lymphocytes T. Nous chercherons aussi si ce facteur nucléaire peut influencer négativement l'activation de d'autres facteurs de transcriptions. Puisque les fonctions de ce récepteur peuvent diverger en fonction des ligands utilisés, nous avons ciblé différents ligands auxquels nous sommes exposés soit physiologiquement, dans notre environnement, ou lors du traitement de certaines pathologies. Ainsi, nous étudierons l'effet de l'estrogène et de certains de ces métabolites, les phytoestrogènes, les composés biphénolés et certains médicaments comme le tamoxifène. La comparaison des réponses obtenues par des lignées exprimant uniquement la forme  $\beta$  ou les formes  $\alpha$  et  $\beta$  nous permettra de déterminer le rôle de ce récepteur. La construction de chimère entre les récepteurs à l'estrogène de l'humain et des rongeurs sera utilisée pour déterminer leur rôle dans les maladies autoimmunes.

\* \* \* \* \*

### **Effet des xénobiotiques sur la réponse immunitaire**

Les organoétains comme le tributylétain (TBT) sont des composés hautement réactifs largement répandus dans notre environnement. Par exemple, le TBT un produit de synthèse utilisé dans les peintures anti-salissures pour les bateaux se retrouve à des concentrations importantes dans l'eau du fleuve St-Laurent. L'exposition de cellules lymphoïdes au TBT cause la mort cellulaire par apoptose les heures suivant l'incubation. Nous avons démontré que les cellules peu matures telles que les HL-60, U937 et HPB-ALL ont une plus grande sensibilité au TBT lorsque comparées à des cellules plus matures. L'absence de l'expression du CD45, une tyrosine phosphatase, ou l'ajout d'inhibiteur de tyrosines kinases inhibent l'induction d'apoptose. L'utilisation de deux lignées de cellules T déficientes pour l'expression de la tyrosine phosphatase CD45 nous a permis de démontrer l'importance de cette molécule dans l'apoptose. En absence de cette phosphatase, le processus d'apoptose nucléaire est inhibé en réponse à des agents chimiques reconnus comme puissant inducteur. En effet, en réponse au peroxyde d'hydrogène et au tributylétain il y a chez les cellules CD45<sup>-</sup> absence de condensation de la chromatine de la fragmentation nucléosomale comparativement aux cellules à partir desquelles elles ont été dérivées. L'étude dont nous avons soumis les résultats au *Journal of Biological Chemistry* nous permet donc de conclure qu'un substrat du CD45 est nécessaire à l'apoptose nucléaire.

Objectifs : L'objectif que nous poursuivrons dans les prochaines années sera de déterminer l'implication du CD45 dans l'apoptose nucléaire à la suite d'une exposition à des agents chimiques environnementaux ou thérapeutiques. Ainsi nous chercherons à établir les conséquences pour l'organisme d'un tel phénomène. Ce point est particulièrement important puisque plusieurs leucémies chez l'adulte impliquent des cellules lymphoïdes ayant perdu l'expression du CD45. Dans une deuxième phase, nous chercherons à déterminer l'importance de la phosphorylation des résidus tyrosines dans les voies biochimiques conduisant à l'apoptose nucléaire. Finalement, nos travaux porteront sur d'autres xénobiotiques, en l'occurrence les métaux lourds.

\* \* \* \* \*

**Mathieu CELLIER**

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

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

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

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

La protéine NRAMP1 est nécessaire pour contrôler la croissance intracellulaire de plusieurs pathogènes résidant à l'intérieur d'une vésicule de phagocytose

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

\* \* \* \* \*

**Michel CHARBONNEAU**

### **Toxicologie environnementale**

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

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

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

L'équipe utilise des cultures de lignées de cellules mammaires humaines pour déterminer l'action de ces composés (HCB, DDE,  $\beta$ -hexachlorocyclohexane) sur les

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

\* \* \* \* \*

**Daniel CYR**

**Are endocrine disrupting chemicals passed up the food chain ?**

Collaborateur interne : Michel Fournier, INRS-Institut Armand-Frappier

Collaborateur externe : D. Marcogliese, Centre St-Laurent

Ce projet vise à déterminer si les modulateurs endocriniens que l'on retrouve dans les poissons du Saint-Laurent peuvent représenter un risque pour les personnes qui pêchent et mangent ces poissons. Notre objectif est de déterminer les risques aux systèmes immunitaire et reproducteur.

\* \* \* \* \*

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

Responsable du projet : Carlos Morales, Université McGill

Collaborateur externe : Louis Hermo, Université McGill

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

\* \* \* \* \*

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

Responsable du projet : Gerard Cooke, Santé Canada

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

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

\* \* \* \* \*

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

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

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

\* \* \* \* \*

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

Responsable du projet : Michel Fournier, INRS-Institut Armand-Frappier  
Collaborateurs internes : Jacques Bernier, INRS-Institut Armand-Frappier  
Edouard Potworowski, INRS-Institut Armand-Frappier

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

\* \* \* \* \*

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

Responsable du projet : Michel Fournier, INRS-Institut Armand-Frappier

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

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

\* \* \* \* \*

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

Collaborateur interne : Michel Fournier, INRS-Institut Armand-Frappier

Collaborateurs externes : D. Marcogliese, Centre St-Laurent

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

\* \* \* \* \*

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

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

Collaborateur externe : Joël de la Noüe, Université Laval

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

Claude DANIEL

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

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

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

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

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

---

## Laboratoire d'histocompatibilité

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

\* \* \* \* \*

<i>François DENIS</i>
-----------------------

## Mécanismes moléculaires de l'apoptose

L'apoptose est un phénomène naturel dans lequel une cellule se suicide en réponse à un dommage ou à un signal provenant de l'extérieur. L'apoptose fait partie intégrante du développement de tout organisme pluricellulaire et plusieurs pathologies sont reliées à des défauts d'apoptose tels le cancer, des désordres neurologiques (Alzheimer, Parkinson) et les maladies auto-immunitaires. Il a été récemment démontré que l'apoptose est médiée par des protéases nommées caspases et mes travaux consistent à comprendre comment les caspases sont régulées au niveau de leur expression, de leur conversion à la forme active et, enfin, quels substrats sont reconnus pour orchestrer la mort cellulaire.

### Apoptose et contrôle du rejet de greffes

Collaborateurs internes : Claude Daniel, INRS-Institut Armand-Frappier  
Denis Girard, INRS-Institut Armand-Frappier

La transplantation d'organes permet de sauver des vies, mais la reconnaissance des greffes par le système immunitaire peut mener au rejet, ce qui nécessite l'utilisation d'immuno-suppresseurs ayant des effets secondaires considérables. Les sites "immuno-privilegiés" sont protégés du système immunitaire grâce à l'expression de molécules qui induisent l'apoptose des cellules tentant d'y pénétrer. Puisque cette propriété naturelle pourrait permettre l'acceptation d'organes non apparentés, nous voulons définir les mécanismes moléculaires impliqués dans les phénomènes d'immunoprivilège et développer des solutions thérapeutiques concrètes.

\* \* \* \* \*

## Superantigènes rétroviraux, comme agents thérapeutiques

En parallèle, nous nous intéressons aux superantigènes rétroviraux en tant qu'immuno-modulateurs. Les superantigènes exercent des effets puissants sur le système immunitaire, causant la stimulation, l'anergie ou l'apoptose des cellules T. Puisque les maladies auto-immunitaires sont causées par une attaque du système immunitaire envers le soi, l'utilisation des superantigènes pourrait permettre d'éliminer les cellules auto-réactives et, ainsi, fournir une thérapie pour la sclérose en plaques, le lupus érythémateux, l'arthrite et le diabète.

\* \* \* \* \*

**Albert DESCOTEAUX**

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

Le macrophage joue un rôle important dans la réponse immunitaire grâce à son potentiel anti-microbien et anti-tumoral et à sa capacité à stimuler l'activité des lymphocytes T. Ces fonctions du macrophage ne sont pas constitutives, étant plutôt acquises (activation) en présence de molécules activatrices, telles des cytokines ou des molécules d'origine microbienne. En se liant à un récepteur à la surface d'un macrophage au repos, ces molécules activatrices stimulent des cascades biochimiques spécifiques, aussi appelées voies de signalisation intracellulaires, qui sont requises pour l'expression de gènes et la synthèse protéique. Cette série d'événements intracellulaires culmine en l'acquisition de phénotypes permettant au macrophage de jouer son rôle dans la réponse immunitaire. L'objectif à long terme de mon programme de recherche est une meilleure compréhension, au niveau moléculaire, des mécanismes d'activation du macrophage. Cette connaissance est un pré-requis essentiel pour le développement de nouvelles approches pharmacologiques basées sur la manipulation sélective des voies de signalisation intracellulaires du macrophage afin de stimuler le système immunitaire.

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

Nous nous intéressons aussi à l'interaction, au niveau moléculaire, entre le parasite *Leishmania* et le macrophage. Bien que l'intérieur d'un macrophage semble à prime abord un milieu très inhospitalier, de nombreux microbes (incluant virus, bactéries et

protozoaires) ont choisi d'y élire résidence avec succès. Évidemment, ces microbes ont dû développer des stratégies leur permettant de déjouer ou manipuler la réponse immunitaire de l'hôte. Une de ces stratégies consiste à moduler en leur faveur les voies de signalisation intracellulaires du macrophage. Puisque le parasite *Leishmania* interfère avec les PKC et l'activation du macrophage, l'étude des mécanismes sous-jacents nous permettra de mieux comprendre la régulation des fonctions du macrophage.

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

\* \* \* \* \*

**Pascale DUPLAY**

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

Les protéines de la famille Dok sont des prototypes de molécules dites adaptatrices. Elles présentent plusieurs domaines ou motifs qui par le biais d'interactions «protéine-protéine» leur permettent de transférer un signal initié par des tyrosine kinases vers des mécanismes effecteurs. Deux membres de cette famille, p56dok et p62dok, sont exprimés dans les cellules T mais leur rôle dans la transduction des signaux est encore très peu connu. Nous avons donc entrepris de caractériser fonctionnellement ces protéines. Nous avons montré que la phosphorylation des protéines Dok est spécifiquement induite suite à la stimulation des cellules T via CD2 et non pas via le TCR. Par ailleurs, nous avons confirmé que la protéine tyrosine kinase Lck joue un rôle essentiel dans ce processus.

De façon à mieux comprendre la fonction des protéines Dok dans la cascade des signaux initiée par CD2, nous nous proposons :

1. D'identifier le jeu de protéines qui sont recrutées par p56dok et p62dok, localiser leur sites d'interactions et caractériser la fonction de ces interactions;
2. D'établir si des différences fonctionnelles existent entre les membres de la famille Dok;
3. De déterminer la contribution des protéines Dok dans la régulation de la réponse initiée par le TCR.

Nous avons analysé l'effet de la surexpression de p62dok sur différents signaux générés après stimulation de la cellule T via CD2. L'ensemble de ces résultats nous a permis de clarifier le mécanisme d'action de p62dok dans la signalisation initié par le récepteur CD2. En effet, nous avons pu montrer que p62dok est un régulateur négatif de la transduction des signaux initié par le récepteur CD2.

Nous avons par ailleurs, réalisé une étude similaire pour p56dok. Contrairement à p62dok, la surexpression de p56dok dans les cellules T n'affectent pas la mobilisation du calcium en réponse à une stimulation par CD2 ou CD3. Par contre, l'activation des MAPKs et la sécrétion d'IL-2 sont grandement diminuées. Ces résultats montrent que chaque membre de la famille Dok joue probablement un rôle spécifique dans la transduction des signaux initiés par CD2.

\* \* \* \* \*

### **Rôle des récepteurs Ly-49 dans la régulation des fonctions des cellules T**

Collaboratrice interne : Suzanne Lemieux

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

Les récepteurs Ly-49 appartiennent à cette famille de récepteurs à ITIM. Ils sont exprimés dans les cellules NK et dans certaines populations de cellules T. Neuf membres de la famille ont été identifiés (Ly-49A-I). Chez la souris, ce sont les seuls récepteurs capables de lier les molécules du CMH I qui ont été caractérisés fonctionnellement jusqu'à présent. Le pontage des récepteurs Ly-49 peut délivrer un signal négatif et/ou un signal positif à la cellule NK, selon le récepteur Ly-49 considéré.

Ce projet s'attache à étudier le rôle de ces récepteurs dans les cellules T et en particulier à analyser l'importance de l'avidité entre le récepteur Ly-49 et son ligand dans la réponse du lymphocyte T

Nos résultats démontrent que l'engagement d'un récepteur d'inhibition Ly-49 donné avec son ligand interfère avec l'activation via le TCR. De plus, nous montrons que le niveau d'un récepteur donné nécessaire pour obtenir un signal d'inhibition varie en fonction de l'affinité du récepteur pour son ligand. C'est donc l'avidité des récepteurs Ly-49 pour leur ligands qui détermine leur capacité à réguler la fonction des cellules T.

Par ailleurs, nous avons montré que le récepteur Ly-49A a un rôle protecteur contre la mort par apoptose induite par pontage du CD3 des cellules T. Ce résultat suggère que les récepteurs Ly-49, exprimés à la surface de certains lymphocytes T, participeraient à la survie de ces cellules.

\* \* \* \* \*

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

Collaborateur externe : Michel Tremblay, Université McGill

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

\* \* \* \* \*

### **Rôle de DAP-12 dans l'activation des macrophages**

Co-responsable : Albert Descoteaux, INRS-Institut Armand-Frappier

DAP-12 est un homodimère qui s'associe de façon non-covalente à plusieurs récepteurs impliqués dans l'activation des cellules NK, T et des macrophages. Il possède dans sa partie cytoplasmique un motif ITAM qui, une fois phosphorylé, permet le recrutement et l'activation de tyrosine kinases essentielles pour l'initiation

du signal d'activation. Il a été récemment démontré que DAP-12 est exprimé chez les macrophages. A présent, trois récepteurs s'associant avec DAP-12 ont été identifiés dans les macrophages. Par contre, leur fonctions est totalement inconnue. Nous étudions, en particulier, la contribution de DAP-12 dans une des fonctions du macrophage, la phagocytose.

\* \* \* \* \*

**Alain FOURNIER**

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

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

\* \* \* \* \*

**Michel FOURNIER**

### **Immunotoxicité de l'environnement : problématique générale**

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

dans le cadre de la recherche sur les mécanismes de toxicité de ces produits que notre laboratoire a particulièrement contribué au domaine des perturbateurs endocriniens. En effet, plusieurs de ces substances peuvent exprimer une toxicité sur les composantes du système immunitaire par l'intermédiaire de médiateurs provenant des systèmes endocrinien, reproducteur ou nerveux. De plus, plusieurs des cellules du système immunitaire, possédant des récepteurs membranaires ou nucléaires pour différentes hormones, peuvent voir leur fonctionnement affecté directement par la fixation des perturbateurs endocriniens à ces récepteurs.

Le deuxième volet de ces travaux se situe sur le plan de la vérification des données obtenues au laboratoire, chez des espèces de terrain dans les conditions naturelles d'exposition. Pour ce faire, des travaux touchant plusieurs espèces fauniques se poursuivent dont certains en collaboration avec des chercheurs de l'INRS et d'autres institutions (Réseau canadien des centres de toxicologie, Ministères provinciaux et fédéraux, INRS, US EPA, Fonds mondial pour la nature, etc.). Ainsi, la compétence immunitaire de différentes espèces exposées à des toxiques soit dans des situations contrôlées (vison, canard morillon, omble chevalier, ver de terre, etc.) soit directement dans la nature (phoque commun, béluga, balbuzard) est vérifiée. Pour plusieurs espèces, les résultats de terrain peuvent être confirmés avec des expositions *in vitro* (myes, aigles, etc.). Cette dernière approche permet d'ailleurs d'évaluer les mécanismes d'actions des polluants de l'environnement. Ces travaux impliquent des collaborations dans plusieurs grands projets internationaux (ours polaire dans l'Arctique, beluga dans l'Arctique et le St-Laurent, populations d'alligators et de tortues en Floride). Pour l'humain nous nous intéressons plus particulièrement aux effets sur la santé de l'exposition aux aliments contaminés. Ces travaux s'appliquent principalement aux humains consommant des produits de la chasse ou de la pêche, ou dont les sources alimentaires dépendent, en très grande partie de la nature. Plus récemment, notre laboratoire a aussi abordé la question des risques à la santé que pose le transport de polluants associés à des particules aéroportées.

\* \* \* \* \*

**Denis GIRARD**

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

Collaborateur externe : Marco A. Cassatella, Université de Vérone, Italie

Ce projet vise à élucider le rôle de l'interleukine-15 (IL-15) dans la réponse inflammatoire et d'en élucider son mode d'action. Nous utilisons une approche *in vitro* en utilisant des neutrophiles fraîchement isolés à partir du sang de donneurs sains ainsi qu'une approche *in vivo* où les neutrophiles sont isolés à partir d'un modèle inflammatoire animal, la formation d'une poche d'air chez des rongeurs. Nous utilisons différentes souches de souris. Plus particulièrement, nous voulons

établir quelle voie de signalisation Jak-Stat est utilisée par l'IL-15 et tentons d'élucider comment cette cytokine retarde l'apoptose des neutrophiles.

\* \* \* \* \*

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

Collaborateur externe : Katarina Hostanska, Hôpital universitaire de Zurich

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

\* \* \* \* \*

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

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

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

\* \* \* \* \*

### **POPs et inflammation**

Co-responsable : Philippe A. Tessier, Université Laval

Ce projet a pour objectif d'établir si certains contaminants environnementaux peuvent induire des phénomènes inflammatoires. Nous étudions leurs rôles et effets chez les neutrophiles humains ainsi que dans le modèle animal inflammatoire, le modèle murin de la poche d'air. Nous voulons savoir si les neutrophiles répondent aux polluants de façon similaire ou tout à fait contraire à une stimulation physiologique induite par certaines cytokines.

\* \* \* \* \*

### **Toxaphène et santé humaine**

Chercheur responsable : Jean-Pierre Gagné, Université du Québec à Rimouski

Co-responsables : Denis Girard, INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine  
Catherine Couillard, Institut Maurice Lamontagne  
Michel Lebeuf, Institut Maurice Lamontagne

Charles Roberge, Association du cancer de l'Est du Québec  
Gary Stern, Institut Maurice Lamontagne

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

\* \* \* \* \*

### **Immunotoxicologie et neutrophiles**

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

\* \* \* \* \*

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

Il s'agit d'un projet voulant démontrer le rôle important des neutrophiles dans une réponse inflammatoire pulmonaire induite par un polluant de l'air, le sulfite de sodium. Nous avons démontré que ce polluant possède des propriétés pro-inflammatoires en stimulant certaines fonctions des neutrophiles et des cellules A549. Nous en sommes à établir le rôle des molécules d'adhésion dans l'interaction neutrophiles/A549 car nous avons démontré que le Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> augmente l'adhésion des neutrophiles sur ces cellules, les premières à être en contact avec le polluant.

\* \* \* \* \*

**Mark GOLDBERG**

### **Cancer du sein**

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

Je participe à trois études. La première, pour laquelle je suis le chercheur principal, est une étude cas témoins. Le but principal de cette étude est de déterminer s'il y a des expositions chimiques et physiques dans le milieu professionnel qui sont associées au cancer du sein chez les femmes postménopausées. À ce jour, environ

1,300 sujets ont été recrutés dans l'étude. La première phase du travail a consisté en une collecte de données et elle a pris fin en juin 1998. La deuxième phase du projet est en cours et consiste à compléter l'encodage des expositions et les analyses statistiques.

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

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

\* \* \* \* \*

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

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

J'ai deux vastes études en cours. L'objectif de ce projet, pour lequel je suis le co-chercheur principal avec le professeur John C Bailar III, Université Chicago, est de déterminer s'il y a des sous-groupes dans la population générale qui sont susceptibles de développer des problèmes de santé à court terme à cause de la pollution de l'air.

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

\* \* \* \* \*

**Édouard KOUASSI**

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

Collaborateur interne : Suzanne Lemieux, INRS-Institut Armand-Frappier  
Collaborateurs externes : Paul Albert, Institut de recherche en neurosciences, Ottawa  
Elliot Drobetsky, Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital  
Maisonneuve-Rosemont

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

\* \* \* \* \*

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

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

Nous avons montré que les altérations hématologiques et immunologiques induites dans un modèle d'ischémie cérébrale unilatérale chez le rat sont latéralisées.

\* \* \* \* \*

**Immunotoxicité du mercure**

Collaborateurs internes : Jacques Bernier, INRS-Institut Armand-Frappier  
Michel Fournier, INRS-Institut Armand-Frappier  
Denis Girard, INRS-Institut Armand-Frappier

Nous avons montré que les effets cytotoxiques du chlorure de méthylmercure sont associés à la mobilisation du calcium intracellulaire et à la diminution du potentiel de membrane des mitochondries.

\* \* \* \* \*

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

Collaborateurs externes : Doudou Ba, Mounirou Ciss, Issakha Diallo, Aminata Sall-Diallo, Alioune Dièye, Université Cheikh Anta Diop de  
Dakar

Jean-Pierre Revillard, Université Lyon 1.  
Pierre Ayotte, Éric Dewailly, Raynald Roy, Université Laval  
Gaétan Carrier, Université de Montréal  
Michel Panisset, Université McGill

Nous avons organisé un colloque international au mois d'avril 2000 sur l'évaluation des niveaux d'exposition aux pesticides au Sénégal, et leur impact sur l'immunité.

\* \* \* \* \*

**Suzanne LEMIEUX**

### **Les récepteurs fonctionnels des cellules NK**

Les cellules NK (Natural Killer) sont des leucocytes impliqués dans la résistance contre le cancer et les maladies infectieuses ainsi que dans le rejet des greffes de moelle osseuse. L'activité cytotoxique de ces cellules est contrôlée par deux types de récepteurs membranaires à activité antagoniste. Leur engagement par des ligands naturels ou des anticorps monoclonaux engendre des signaux d'activation ou d'inhibition selon l'identité du récepteur impliqué. Certains de ces récepteurs se lient à des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présents à la surface de la majorité de nos cellules. Alors que les lymphocytes T sont activés par la reconnaissance du non-soi, les cellules NK sont au contraire tenues en échec par la reconnaissance des protéines du soi que sont les molécules CMH-I. Le choix pour une cellule NK de détruire ou d'épargner une cellule cible dépend de la balance entre les signaux opposés qu'elle aura reçus. En général, les signaux d'inhibition, qui désamorcent la machinerie lytique des cellules NK, dominent les signaux d'activation. Les cellules normales sont donc protégées de la destruction par les cellules NK en autant qu'elles expriment en quantité suffisante l'ensemble complet des ligands des récepteurs d'inhibition. La réduction de l'expression des molécules CMH-I ou leur modification, un phénomène courant lors d'infections virales ou de la croissance d'une tumeur, diminue ou parfois même annule l'interaction des récepteurs d'inhibition avec leurs ligands naturels et laisse ainsi la cellule cible vulnérable à l'activité lytique des cellules NK. Celles-ci ont donc comme fonction de vérifier l'intégrité des cellules de l'organisme et d'éliminer les cellules anormales potentiellement dangereuses.

Au cours des dernières années, un nombre croissant de récepteurs impliqués dans la reconnaissance des cellules cibles ont été identifiés sur les cellules NK humaines et des rongeurs. Chez la souris, la majorité des récepteurs d'inhibition des cellules NK sont codés par une famille de gènes appelée Ly49 qui compte également des gènes de récepteurs d'activation. La distribution cellulaire et l'activité fonctionnelle de plusieurs membres de cette famille de protéines membranaires sont encore inconnues

faute de réactifs appropriés pour les étudier. Le fait qu'il s'agisse de molécules très homologues complique la sélection d'anticorps qui soient spécifiques d'un seul récepteur. Nous utilisons présentement une banque de phages recombinants exprimant des peptides caractéristiques de divers récepteurs comme mode de criblage pour la sélection de nouveaux réactifs qui sont requis pour que puisse être complétée l'étude de ces molécules qui règlent le fonctionnement des cellules NK.

D'autres travaux en cours concernent la caractérisation des signaux engendrés par l'engagement des récepteurs Ly49 avec leur ligands de même que des conditions qui modulent leurs propriétés. Comme plusieurs récepteurs se lient à un grand nombre de ligands, l'intensité des signaux qu'ils peuvent transmettre devrait varier en fonction de plusieurs paramètres. Ainsi, l'identité de la molécule à laquelle se lie un récepteur, son affinité pour un ligand particulier et la densité relative des récepteurs et ligands concernés sont autant de variables potentiellement critiques. Nous nous intéressons également au rôle des cellules exprimant des récepteurs Ly49 particuliers dans le contrôle d'infections virales. Enfin, nous étudions la modulation de l'expression cellulaire de ces récepteurs par des cytokines qui sont des médiateurs produits par plusieurs types de cellules dont celles du système immunitaire. Une connaissance approfondie de la structure, des fonctions et de la régulation des récepteurs de cellules NK devrait éventuellement permettre d'accroître l'efficacité des cellules NK dans l'élimination des cellules tumorales ou infectées par des virus.

\* \* \* \* \*

**Daniel OTH**

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

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

\* \* \* \* \*

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

Les produits décrits dans le projet précédent sont étudiés quant à leur capacité de modifier le comportement de tumeurs du colon humain, en culture : expression de

Fas (distinction entre forme membranaire et forme soluble) et de FasL, de p53, p21, production de TNF et d'IL-6.

\* \* \* \* \*

**Marie-Élise PARENT**

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

Collaborateur interne : Jack Siemiatycki, INRS-Institut Armand-Frappier

Cette étude vise à évaluer le rôle de 300 agents chimiques que l'on peut retrouver dans l'environnement de travail dans l'étiologie du cancer du poumon. Environ 1 200 patients nouvellement atteints de cette forme de cancer et 1 200 témoins de la population générale sont en cours d'être interrogés afin d'obtenir une description détaillée de leur histoire professionnelle, des tâches qu'ils ont effectuées, des procédés et des produits chimiques qu'ils ont utilisés. Suivant une approche méthodologique développée par notre groupe et qui est maintenant reconnue comme la méthode de référence pour ce genre d'études, une équipe de chimistes industriels de l'Institut révise l'histoire professionnelle et infère l'exposition possible aux différents agents chimiques. Bien que certaines substances chimiques (ex. amiante, arsenic, chrome hexavalent, etc.) soient reconnues comme cancérigènes pulmonaires, plusieurs autres sont soupçonnées de l'être et leur rôle doit être précisé. Il est aussi fort probable qu'un grand nombre d'agents chimiques encore méconnus augmentent le risque de développer un cancer du poumon. Il est important d'identifier les agents professionnels cancérigènes afin d'établir des mesures préventives chez les travailleurs. Toutefois, la portée de cette étude excède largement le contexte professionnel des individus. En effet, l'environnement professionnel représente l'un des meilleurs milieux pour étudier le rôle des agents chimiques puisque les niveaux d'exposition y sont habituellement plus élevés que dans l'environnement général, et donc plus facilement mesurables, et que la plupart des agents chimiques professionnels se retrouvent éventuellement dans l'environnement général.

La collecte des données se poursuit. Nous amorçons maintenant la conceptualisation des bases de données qui découleront de cette étude, et le développement du protocole d'analyse statistique.

\* \* \* \* \*

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

Collaborateur interne : Mark Goldberg, INRS-Institut Armand-Frappier

Cette étude applique la même approche méthodologique pour l'évaluation des expositions professionnelles que celle décrite précédemment pour le cancer du poumon, mais cette fois à l'étude du rôle des agents chimiques professionnels dans le développement du cancer du sein. Une attention particulière est accordée à l'évaluation du rôle de l'exposition aux solvants dans l'étiologie de ce cancer. Les analyses statistiques sont en cours.

\* \* \* \* \*

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

Collaborateur interne : Jack Siemiatycki, INRS-Institut Armand-Frappier

Collaborateur externe : Bruce W. Case, Université McGill

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

\* \* \* \* \*

**Étude multi-centrique internationale de la relation en l'utilisation de téléphones cellulaires et les risques de tumeurs du cerveau, de la grande parotide et du nerf acoustique**

Collaborateur interne : Jack Siemiatycki, INRS-Institut Armand-Frappier

Collaborateur externe : Elisabeth Cardis, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France

Les téléphones cellulaires émettent des radio-fréquences à faibles doses. Le combiné téléphonique étant maintenu à l'oreille, il est possible que ces radiations (mesurables dans une région d'environ 2.5 cm<sup>2</sup> à l'intérieur de la tête, à proximité du combiné)

puissent augmenter les risques de tumeurs du cerveau, de la grande parotide et du nerf acoustique. Jusqu'ici peu d'études épidémiologiques ont été menées pour tester ces hypothèses. L'introduction des cellulaires sur le marché étant relativement récente (début des années 1990), les études antérieures, qui ont été menées entre 1994 et 1998, ne permettent pas d'évaluer le risque potentiel associé à une utilisation prolongée et ne permettent pas de tenir compte d'une période de latence suffisamment longue. De plus, elles n'ont été menées sur groupes de sujets relativement restreints. Enfin, elles ne permettent pas d'évaluer les risques chez les nouveaux «grands utilisateurs» et ne tiennent pas compte des récents changements technologiques. Pour pallier à ces lacunes, une étude cas-témoins multi-centrique faisant appel à la participation d'environ 18,000 sujets à travers 13 pays est coordonnée par le Centre international de recherche sur le cancer (France), un organisme parrainé par l'OMS. Je suis co-investigatrice de la composante montréalaise de cette étude, pour laquelle tous les nouveaux cas atteints des trois formes de tumeurs précitées seront identifiés à travers le Grand Montréal sur une période de deux ans et invités à compléter un questionnaire administré par une intervieweuse. Nous avons procédé à l'adaptation du protocole d'étude international pour la composante montréalaise, à la préparation du questionnaire, et à l'obtention de l'approbation des comités d'éthique pour l'approche des nouveaux patients dans les 18 hôpitaux montréalais concernés. Nous procéderont sous peu à la formation des intervieweuses et à la collecte des données. Cette étude sera en cours pour encore au moins trois ans, incluant l'analyse et la publication des résultats. Il est à prévoir que les résultats de cette étude, la plus vaste sur le sujet, auront un impact important étant donné l'intérêt marqué du public pour la question. L'utilisation de cellulaires étant en croissance fulgurante à travers le monde, il est impératif de s'assurer le plus tôt possible, par le biais d'études solides, que ces appareils ne résulteront pas en un problème de santé publique majeur.

\* \* \* \* \*

***Edouard POTWOROWSKI***

### **Rôle de la medulla thymique**

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

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

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

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

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

\* \* \* \* \*

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

Responsable du projet : Michel Fournier, INRS-Institut Armand-Frappier

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

\* \* \* \* \*

<i>Jack SIEMIATYCKI</i>
-------------------------

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

Notre équipe a entrepris un important projet de recherche, basé sur une approche innovatrice, visant à décrire les associations entre un grand nombre d'expositions professionnelles et divers types de cancer afin de déterminer si certaines de ces expositions étaient cancérigènes. Cette large enquête cas témoins à Montréal nous a valu la réputation de chef de file dans la méthodologie des enquêtes en épidémiologie environnementale. Nous avons complété l'analyse des facteurs de risques pour le cancer de la vessie, pour le cancer de la prostate, et pour le mélanome de la peau.

Nous achevons les analyses pour le cancer du poumon. Nous avons aussi complété des analyses sur la cancérogénicité d'une cinquantaine de substances chimiques. En plus des analyses sur les facteurs de risques en milieu de travail, nous avons aussi complété des analyses sur les risques de cancer liés au tabagisme et à la classe sociale.

\* \* \* \* \*

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

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

\* \* \* \* \*

### **Le risque de mésothéliome chez les femmes des régions des mines d'amiante**

Depuis quelques années, l'équipe de recherche en épidémiologie de l'INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine mène des études sur le risque de cancer chez les femmes habitant les régions des mines d'amiantes, notamment les agglomérations de Thetford Mines et d'Asbestos. Ces études nous renseignent sur trois aspects importants : d'abord, elles indiquent si la population de cette région a encouru des risques de cancer attribuables à l'exposition non professionnelle à l'amiantes (une question d'importance pour ces populations); deuxièmement, elles indiquent si l'exposition environnementale à l'amiantes chrysotile pose un risque de cancer à des niveaux d'exposition beaucoup plus faibles que ceux encourus par les différents groupes de travailleurs ayant fait l'objet d'études épidémiologiques dans le passé; troisièmement, ces études permettent de valider une méthodologie d'estimation de risque ("risk assessment") utilisée par l'Environmental Protection Agency (EPA) et d'autres agences chargées d'établir la réglementation. Ces études comportent un volet de recherche sur le cancer du poumon et un autre sur le mésothéliome. Celui sur le cancer du poumon a déjà fait l'objet d'un article publié dans le *New England Journal of Medicine*.

Les objectifs généraux du volet mésothéliome consistent à :

- déterminer le risque de mésothéliome dans la population féminine des agglomérations de Thetford Mines et d'Asbestos;
- comparer ce risque avec le risque encouru ailleurs au Québec;
- comparer ce risque avec celui prédit par le modèle dose-réponse de l'EPA;
- évaluer la part de risque attribuable à l'exposition professionnelle, à l'exposition domestique et à l'exposition environnementale respectivement.

\* \* \* \* \*

Yves ST-PIERRE

### Régulation de la dissémination des lymphomes T

Collaborateur interne : Edouard Potworowski, INRS-Institut Armand-Frappier

Collaborateurs externes : André Cantin, Université de Sherbrooke

Phil King, Foothills Medical Centre, Calgary

Anna Kossakowska, Foothills Medical Centre, Calgary

Stefan Urbanski, Foothills Medical Centre, Calgary

Le lymphome est un type de cancer provenant de la transformation des globules blancs (lymphocytes) en cellules malignes. Un des problèmes majeurs de cette maladie est la formation de tumeurs secondaires. ***L'objectif général de notre programme de recherche vise à élucider les mécanismes fondamentaux qui contrôlent la dissémination des cellules cancéreuses aux tissus périphériques.*** Pour ce faire, nous faisons appel à un modèle expérimental de lymphomagénèse nous permettant d'étudier spécifiquement, par l'utilisation du génie génétique, l'importance des contacts intercellulaires à divers stades du processus de métastase. Une attention particulière est portée aux molécules d'adhésion exprimées à la surface de l'endothélium vasculaire. Ces molécules sont non seulement impliquées dans le recrutement des cellules effectrices du système immunitaire aux sites inflammatoires, mais peuvent également induire l'activation de ces mêmes cellules via leurs ligands, tels que les intégrines, elles-mêmes exprimées à la surface des cellules lymphoïdes et myéloïdes. Nos résultats ont d'ailleurs confirmé l'importance d'ICAM-1 dans la dissémination des lymphomes, puisque l'ablation génétique du gène *icam-1* confère une résistance à la dissémination des lymphomes (Aoudjit et al., 1998, *Journal of Immunology* 161: 2333-2338.). Le rôle d'ICAM-1 semble être important surtout aux derniers stades de la dissémination puisque nous avons démontré que la migration des cellules cancéreuses à un organe cible était indépendante de leur potentiel cancéreux ou de la présence d'ICAM-1 (Aoudjit et al., 1998, *Blood* 91: 623-629.). Ces observations sont consistantes avec l'idée que le contact des cellules cancéreuses avec l'endothélium vasculaire induit l'expression de nouveaux gènes pro-métastatiques dans la cellule lymphomateuse. La validité de ce modèle a été confirmée dans une étude où nous avons démontré que le contact avec ICAM-1 induit l'expression du gène *mmp-9* (Aoudjit et al., 1998, *Journal of Immunology*. 160: 2967-2973.), une protéase extracellulaire qui augmente le potentiel invasif des cellules cancéreuses, et qui a été précédemment associée avec l'agressivité des lymphomes non-Hodgkin (Aoudjit et al., *International Journal of Cancer* 82: 743-744; St-Pierre et al., 1999, *Leukemia and Lymphoma* 34: 53-61.). Afin d'identifier de nouveaux gènes conférant un potentiel métastatique aux lymphomes et dont l'expression est contrôlée par les contacts intercellulaires via ICAM-1, nous avons donc adopté une approche globale basée sur l'analyse génomique des cellules cancéreuses. Pour ce faire, nous avons généré des cellules lymphomateuses avec un

potentiel métastatique très élevé, étant capables d'induire des tumeurs dans un laps de temps très rapide, et ce avec une fréquence absolue (Lalancette et al., *Blood* 95: 314-19). Le répertoire d'ARNm (transcriptome) de ces cellules est alors comparé avec celui de cellules non-métastatiques afin de caractériser le transcriptome de ces cellules hautement métastatiques. Nous portons également une attention particulière aux mécanismes épigénétiques contrôlant l'expression des gènes pertinents aux processus métastatiques, tel que la méthylation de l'ADN. L'analyse des transcriptomes et des méthylomes nous permet ainsi de mieux comprendre les mécanismes moléculaires contrôlant la dissémination des lymphomes, et d'identifier de nouveaux marqueurs spécifiques qui pourront être utilisés au niveau du diagnostic et du pronostic de ce type de cancer. Ces travaux pourront éventuellement menés à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de cette maladie.

Ce programme de recherche est financé par le FCAR, les Instituts de Recherche en Santé du Canada, la Société de Recherche sur le Cancer, le FRSQ, et l'Institut National du Cancer du Canada. Le Dr. Edouard F. Potworowski est le principal collaborateur sur les projets de recherches. Au niveau international, nos collaborateurs principaux sont les professeurs Anna Kossakowska, Stefan Urbanski, et Phil King. Le Dr André Cantin, du service de pneumologie de l'Université de Sherbrooke, collabore sur nos recherches.

\* \* \* \* \*

**Pierre TALBOT**

### **Neuropathogénèse par les coronavirus humains**

Collaborateur interne : François Denis, INRS-Institut Armand-Frappier

Collaborateurs externes : Jack Antel, Institut neurologique de Montréal, Université McGill

Neil Cashman, Center for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto

Marc Tardieu, Service de neurologie, Université de Paris-Sud

Jia Newcombe, Institute of Neurology, London

Robert Day, Université de Sherbrooke

Les coronavirus sont responsables du tiers des rhumes chez l'être humain et ont été associés à des maladies respiratoires plus graves comme l'asthme, des pneumonies et le syndrome de la mort subite du nourrisson, des maladies entériques de types entérocolites nécrosantes, et des maladies neurologiques comme le Parkinson et la sclérose en plaques (SEP). Étant donné que le coronavirus murin provoque chez des souris génétiquement susceptibles une maladie chronique qui ressemble beaucoup à la sclérose en plaques chez l'être humain, notre hypothèse de travail est que les coronavirus humains pourraient être associés à des maladies neurologiques

inflammatoires comme la SEP. Cette maladie neurologique démyélinisante inflammatoire de type autoimmunitaire affecte près de 12 000 Québécois, une fréquence de une personne sur 500 qui correspond à celle retrouvée dans d'autres régions nordiques comme la Scandinavie et le nord de l'Europe.

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

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

\* \* \* \* \*

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

Collaborateur interne : François Denis, INRS-Institut Armand-Frappier

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

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

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

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

\* \* \* \* \*

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

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

\* \* \* \* \*

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

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

Plusieurs maladies neurodégénératives, dont la sclérose en plaques et la panencéphalite sclérosante subaiguë, peuvent être associées à des infections virales persistantes. Bien que plusieurs modèles d'étude existent, certains mécanismes qui influencent l'établissement et le maintien d'une infection persistante restent à identifier. Le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) est un virus normalement très cytotoxique en infection aiguë mais certaines mutations, au niveau de la protéine de la matrice M, peuvent participer à l'induction d'une infection persistante. Des mutants de la protéine M de VSV peuvent engendrer une infection persistante des cultures primaires issues du système nerveux central ainsi que des lignées de cellules représentatives de neurones. Pour mieux comprendre ce processus, nous tentons de

voir si des mécanismes de défense naturelle qui altèrent la réplication virale peuvent favoriser une infection persistante en n'éliminant que partiellement le virus. Le VSV représente un outil intéressant afin d'étudier les processus par lesquels certains virus neurotropes réussissent à persister au niveau des cellules du système nerveux central et à éventuellement y déclencher des pathologies.

Au cours de la dernière année, nous avons progressé dans l'évaluation des paramètres moléculaires sous-jacents à l'établissement de la persistance virale dans des cellules du système nerveux humains.

\* \* \* \* \*

### **Implication des coronavirus humains dans des infections nosocomiales dommageables à la santé de l'enfant et du nouveau-né en milieu hospitalier**

Collaborateurs externes : Jacques Sizun, Centre universitaire de Brest, France  
Raymond Tellier, Hospital for Sick Children, Toronto  
Martin Petric, Hospital for Sick Children, Toronto

L'essence d'outils diagnostiques commerciaux rend l'évaluation de l'importance médicale des coronavirus difficile. Nous avons donc établi deux études en collaboration avec des milieux hospitaliers canadiens et français afin de mettre à profit nos outils et compétences pour évaluer le rôle des coronavirus dans des infections acquises à l'hôpital. Nos travaux indiquent une prévalence importante des coronavirus dans ces deux milieux hospitaliers, avec conséquences notamment sur la santé des nouveaux-nés. Nous avons aussi démontré la survie de ces virus sur les surfaces, suggérant la nécessité de mettre en place des mesures de protection. Ces travaux confirment l'importance médicale des coronavirus

**Lise THIBODEAU**

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

Notre programme de recherche comprend deux axes principaux : 1) la prévention par le développement d'un vaccin sous-unitaire contre le SIDA et 2) l'étude de la pathogénèse associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), notamment le rôle de la protéine Nef dans la virulence, l'importance de co-facteurs tels que les mycoplasmes, et certains mécanismes d'induction de la mort cellulaire programmée. Nous travaillons également au développement d'un vaccin thérapeutique multi-antigènes pour administration post-trithérapie.

#### **Prévention**

Le syndrome de l'immunodéficience acquise est causé par un rétrovirus, le VIH. On estime qu'à ce jour 39 millions de personnes dans le monde sont porteuses du virus.

L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il pourrait y avoir entre 60 et 75 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde d'ici l'an 2004. Face à cette épidémie, la mise au point d'un vaccin capable d'enrayer la propagation de la maladie est impérative. Chez les personnes infectées par le VIH, ni la réponse immunitaire humorale, ni la réponse immunitaire à médiation cellulaire ne parviennent à éliminer le virus.

Au cours de la dernière décennie, un grand nombre de vaccins ont été évalués dans des modèles expérimentaux ainsi que dans divers essais cliniques. Toutefois, une immunité protectrice n'a été obtenue que par un vaccin constitué de virus vivants atténués, testé chez le macaque, mais jamais avec un vaccin sous-unitaire quelle que soit sa composition. La glycoprotéine de l'enveloppe, la gp160/120, est la seule composante virale capable d'induire des anticorps neutralisants chez l'humain et le chimpanzé. Cette protéine présente cinq régions conservées et cinq régions variables. Parmi celles-ci, une région, appelée la boucle V3, est immunodominante et hypervariable et elle correspond au déterminant principal de neutralisation (PND).

Ces propriétés de la boucle V3 ont les conséquences suivantes : 1) la majorité des anticorps neutralisants produits lors d'une infection naturelle ou par la vaccination sont dirigés contre cette boucle et sont spécifiques de la souche; 2) cette séquence étant hypervariable, des mutants résistants à la neutralisation sont rapidement sélectionnés sous la pression immunologique, rendant les anticorps neutralisants non efficaces. De tels variants pourront donc se multiplier librement. Toutefois, le système immunitaire produira des anticorps neutralisants contre la nouvelle boucle V3 et de nouveaux variants résistants à la neutralisation émergeront, suivie d'une nouvelle réponse immunitaire et ainsi de suite. Bien que la séquence de V3 soit hypervariable, un hexapeptide, GPGRAF, situé à la tête de la boucle et deux cystéines à sa base sont présents dans toutes les souches identifiées à ce jour.

Nous avons émis l'hypothèse que la boucle V3 représenterait un leurre pour le système immunitaire, qui permettrait au virus de maintenir une infection même en présence d'une forte réponse immunitaire par le biais de générations successives de virus dont chacune porte une nouvelle boucle V3. Cette stratégie permet une évasion à la neutralisation. Pour contrer cette stratégie virale, nous avons construit une gp160 dans laquelle nous n'avons conservé de la boucle V3 que la séquence constante GPGRAF ainsi que les deux cystéines (gp160-□-GPGRAF). Une autre gp160 a été construite dans laquelle la boucle V3 a été complètement éliminée (gp160-□-V3+) (brevet déposé en Europe et aux E.U). Les deux glycoprotéines modifiées ont été clonées et exprimées dans un système baculoviral. Des Immunosomes ont été préparés avec la gp160-□-GPGRAF et utilisés pour immuniser des souris. Les résultats ont montré que l'élimination de la boucle V3 conduit à l'induction d'anticorps capables de neutraliser des souches différentes de VIH-1 ainsi que des isolats cliniques à des titres très élevés. L'induction, par un vaccin sous-unitaire, d'anticorps capables de neutraliser des isolats cliniques n'a pas été rapportée dans la littérature, du moins pas à notre connaissance (manuscrit en préparation). La question de savoir si l'élimination d'une partie de la boucle V3 induit un repliement différent

de la protéine qui permettrait une meilleure exposition des épitopes conservés, qui montrent une faible immunogénicité *in vivo*, est présentement à l'étude à l'aide d'anticorps monoclonaux produits dans notre laboratoire.

### Immunité mucosale

Le VIH étant principalement transmis par la voie sexuelle, nous nous intéressons particulièrement aux mécanismes d'induction d'une immunité mucosale par des IgA sécrétoires. En effet, la principale voie d'infection utilisée par la majorité des microorganismes est celle des membranes mucosales. La surface mucosale totale chez l'humain, qui est deux fois plus grande que la surface de la peau, offre une interface très importante entre l'environnement et le système immunitaire. Cette observation souligne l'importance de la barrière immunitaire qui existe à ce niveau. L'isotype principal produit par les plasmocytes, et transporté dans les sécrétions séro-muqueuses telles que la salive, le colostrum, le lait, les sécrétions trachéo-bronchiques, génito-urinaires et gastro-intestinales, correspond aux immunoglobulines A sécrétoires (IgA-s). Cet isotype représente plus de 80% de tous les anticorps produits dans les tissus associés aux muqueuses. De nombreuses études démontrent, sans équivoque, qu'il existe une forte corrélation entre la quantité d'IgA-s spécifiques et la protection contre une infection par des microorganismes qui ont un tropisme pour les muqueuses ou qui empruntent cette voie pour avoir accès à d'autres cibles dans l'organisme. Les mécanismes qui gouvernent la régulation de l'induction de la synthèse et du transport des IgA-s sont totalement différents de ceux impliqués dans la réponse systémique en anticorps (IgM, IgG). Bien qu'il soit possible d'induire des IgA-s, par des contacts répétés des muqueuses avec l'antigène, le site principal d'induction d'une immunité mucosale se situe dans l'intestin au niveau des plaques de Peyer (PP). Ces dernières possèdent une morphologie caractéristique. Des cellules épithéliales particulières appelées cellules « M » (microfold cells) tapissent la structure en dôme des PP qui contient des lymphocytes T et B ainsi que des macrophages. Les cellules M sont capables de capter les virus ou d'autres microorganismes présents dans la lumière intestinale et de les livrer intacts aux lymphocytes T et B où a lieu l'induction de la réponse immunitaire. Toutefois, les mécanismes précis qui régissent la réponse des lymphocytes B au niveau du tissu lymphoïde des PP, depuis la stimulation initiale, l'expansion clonale, la migration vers les sites effecteurs, jusqu'à la différenciation finale en plasmocytes producteurs d'IgA ne sont pas pleinement élucidés. Notre étude consiste à élucider quelques-uns de ces mécanismes, notamment : 1) déterminer si ces événements sont sous le contrôle des lymphocytes T, qui agiraient directement sur les lymphocytes B ou par l'intermédiaire de cytokines sécrétées par les lymphocytes T; 2) déterminer si la présentation de l'antigène (protéine isolée ou antigène particulaire) joue un rôle dans le processus de capture par les cellules M; 3) identifier les facteurs qui donnent le signal d'exportation des lymphocytes B producteurs d'IgA vers les sites effecteurs.

## **Pathogénèse**

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'élimination progressive, et finalement complète, de la population de lymphocytes T CD4+, qui représente l'aspect de la pathogénèse entraînant finalement la mort du patient. En effet, le pourcentage de cellules infectées chez le patient, qui est inférieur à 1%, ne saurait à lui seul rendre compte de la déplétion de cette sous-population de lymphocytes.

Parmi toutes les hypothèses avancées, nous avons retenu celle du rôle de la protéine Nef dans la pathogénèse associée à l'infection par le VIH. L'approche la plus directe pour apporter une contribution à cette question était de disposer de virus HIV qui porteraient différentes mutations dans le gène nef et d'une protéine Nef recombinante. Comme de tels virus n'existent pas dans la communauté scientifique, nous avons construit trois virus mutants, par mutagenèse dirigée, selon la stratégie suivante : les deux premiers mutants sont capables d'exprimer l'une ou l'autre des portions différentes mais complémentaires de la protéine Nef, alors que le troisième virus mutant est potentiellement négatif pour cette protéine. Une caractérisation génotypique et phénotypique de ses trois virus mutants, en comparaison avec le virus issu de pNL4.3, lui même issu de la souche sauvage LAI, a été entreprise. La protéine Nef du VIH-1 LAI a été clonée et exprimée avec un rendement très élevé dans un système baculoviral. La protéine recombinante a été purifiée et utilisée dans des essais in vitro de lymphocytes T du sang périphérique et de cellules T lymphoblastoïdes humaines. Les résultats préliminaires ont montrés que la protéine Nef active les lymphocytes T, augmente l'infectivité virale et est impliquée dans la formation de syncytia. Le clonage et l'expression des différentes formes mutantes de la protéine Nef seront réalisés au cours de l'année 2002. Les protéines Nef recombinantes tronquées seront utilisées afin de déterminer les régions impliquées dans la formation de syncytia et celles impliquées dans la stimulation de la réplication virale.

\* \* \* \* \*

**Lolita ZAMIR**

### **Biosynthèse des trichothécènes et apotrithothécènes**

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

Les trichothécènes sont des mycotoxines formées par des moisissures qui contaminent les graines (blé, maïs, etc.) et qui constituent donc un danger pour les humains et les animaux ainsi que pour l'agriculture canadienne. Les objectifs à long terme de ce programme de recherche consistent à trouver des moyens efficaces pour bloquer la

---

formation de ces mycotoxines sans aucun effet secondaire. Les objectifs à court terme sont de découvrir les étapes de la formation des trichothécènes ou leur biosynthèse pour pouvoir bloquer les étapes qui sont spécifiques aux moisissures.

\* \* \* \* \*

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

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

Ce projet a commencé par la découverte dans l'if du Canada de taxanes (composés de la même famille que le taxol ou paclitaxel, médicament étonnamment efficace dans le traitement de plusieurs types de cancers) avec un squelette unique. Ce taxane n'avait *a priori* aucun des groupements du paclitaxel reconnus comme étant nécessaires pour l'activité unique du paclitaxel sur la tubuline. Malgré cela, ce composé avait une activité de moitié de celle du paclitaxel. La seule explication pour cette activité était une nouvelle hypothèse que nous essayons de vérifier. Nous vérifions des structures hypothétiques avec des calculs de modélisation moléculaire. D'un autre côté, nous effectuons les synthèses chimiques de ces composés. Les analyses RMN de ces composés seront faites en partie à Kingston, et en partie chez la compagnie Pharmacor. Les analyses de spectrométrie de masse seront faites par notre collaborateur le Dr Orval Mamer. L'activité anticancérigène sera vérifiée par nos collaborateurs oncologues du Centre Appliquée sur la recherche sur le Cancer à l'hôpital Juif de Montréal. Nous avons débuté ce projet il y a quelques mois et nous espérons pouvoir en un an ou deux, ou bien prouver notre hypothèse ou bien la réfuter.

\* \* \* \* \*

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

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

Nous avons été les premiers en 1992 à découvrir que notre petit if rampant *Taxus canadensis* (l'if du Pacifique et l'if européen sont d'énormes arbres) est très différent des autres ifs, non seulement par son aspect physique mais aussi par le contenu de ses taxanes. En particulier, il a un taxane abondant dans ses aiguilles qui lui est spécifique. On ne le retrouve que dans l'écorce d'un seul autre if et en tant que traces! En fait, très peu de temps après notre publication un groupe de l'industrie pharmaceutique américaine Abbott a confirmé ce résultat avec des extraits de l'if canadien qu'ils avaient reçus du Québec. Depuis, nous avons découvert d'autres fonctions structurales très intéressantes spécifiques à cet if. Il est important d'identifier tous les taxanes dans cet if

car ces structures vont nous aider à comprendre la biosynthèse des taxanes dans l'if canadien. En effet, une famille de structures uniques que nous avons appelées les canadensènes découvertes en 1995, 1997, 1998 et 1999 suggère fortement que l'if du Canada utilise des voies de biosynthèse différentes de celles des autres ifs.

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

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

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

\* \* \* \* \*

### **Biotransformation des taxanes**

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

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

\* \* \* \* \*

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

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

Il a été démontré par le laboratoire de Croteau que la biosynthèse du paclitaxel dans l'if procède de la façon suivante: tout d'abord un composé hydrocarbure (n'ayant aucun substituant oxygéné), entièrement cyclisé (tricyclique, ayant les trois cycles principaux présents dans le paclitaxel) est le précurseur biosynthétique du paclitaxel. Les étapes suivantes étant sans doute l'oxygénation séquentielle des trois cycles puis l'ajout de la

chaîne latérale. Cependant, nous avons découvert en 1995 dans l'if canadien le premier taxane, que nous avons nommé canadensène pour souligner son origine. Ce taxane n'est pas entièrement cyclisé (il est bicyclique) et de plus est entièrement oxygéné, et tous les groupements oxygénés ont la même stéréochimie qui est retrouvée dans le paclitaxel. En 1997, 1998 et 1999, nous avons trouvé encore trois membres de cette famille aussi bicycliques et oxygénés. Cette découverte suggère fortement que la biosynthèse du paclitaxel et des autres taxanes dans l'if du Canada est différente de ce qui se passe dans l'if du Pacifique. Il n'est pas surprenant que la nature utilise deux voies différentes pour produire le même composé, dépendant de l'organisme. En effet, dans nos travaux antérieurs aux États-Unis nous avons trouvé que la biosynthèse des acides aminés aromatiques suit des voies différentes selon l'organisme. Pour effectuer des études de biosynthèse, il faut tout d'abord faire un inventaire des métabolites se trouvant dans l'if, ce que nous avons presque terminé (les seuls taxanes non identifiés sont très minoritaires). La seconde étape est de trouver une méthode d'incorporation efficace, ce qui est en cours. De plus, avec la collaboration d'une pépinière nous avons réussi à faire des boutures de jeunes racines de *Taxus canadensis* et de *Taxus cuspidata* (l'if japonais que l'on retrouve aussi au Canada et qui contient les mêmes taxanes que l'if du Pacifique). La troisième étape est de comparer les taxanes des deux jeunes boutures pour vérifier qu'il y a les mêmes taxanes que dans les plantes matures. Ensuite nous arriverons aux phases excitantes de vérifier la biosynthèse des taxanes dans l'if canadien.

\* \* \* \* \*

### **Conversion du taxane abondant de l'if du Canada en Taxol®**

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

Le Taxol® et le Taxotère® sont deux médicaments anti-cancérigènes qui sont beaucoup employés en clinique contre le cancer des ovaires et du sein et qui très bientôt seront aussi utilisés contre la prostate. Ces deux médicaments sont préparés par voie semi-synthétique c'est-à-dire le composé majoritaire de l'if européen (*Taxus baccata*) est extrait, converti chimiquement en taxol et taxotère. Vu que la quantité de taxol est limitée il est important de trouver d'autres sources. De plus, il semble d'après les publications qu'il y a plus d'ifs canadiens dans le monde que d'ifs européens. La transformation de notre taxane abondant (qui est différent de celui de l'if européen) en taxol était donc importante à réaliser. Ces réactions n'étaient pas aussi simples que prévu, mais nous avons réussi avec des rendements assez intéressants. Les étapes sont décrites dans la publication de l'an 2000 dans *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Nous avons aussi un brevet.

\* \* \* \* \*

### ***Achille millefolium* : métabolites bioactifs**

Collaborateurs externes : Gerry Batist and Moulay Alaoui-Jamali  
Centre appliqué à la recherche sur le cancer  
Hôpital Juif de Montréal

Les travaux préliminaires d'extraction à partir de la plante *Achille millefolium* sont très encourageants. Cette plante a été longuement utilisée en médecine folklorique pour traiter les blessés de guerre et est aussi appelée « woundwort » ou military herb ». Les extraits provenant de la fraction éthyl acétate ont montré une activité anti-cancérogène importante (IC<sub>50</sub> = 1-10 µg/ml) sur les cancers du poumon, du colon et des ovaires chez la souris (M27 ; HCT116 ; A2780) et sur le cancer du sein et des poumons sur des cellules humaines (h322 et MDA 231). Les tests *in vitro* de cytotoxicité des extraits provenant de la fraction méthanolique ont démontré une activité anti-cancérogène contre le cancer du poumon chez la souris (M27) et le cancer du sein et de la prostate chez les humains (MDA 231 et PC3) (IC-50 1-10 µg/ml). Quelques composés du type terpénoïde ont été caractérisés (Tozyo *et al*) mais aucune activité telle que celles que nous avons trouvées n'est mentionnée. C'est une plante particulièrement intéressante, car vu qu'elle est vendue dans des magasins d'aliments naturels, nous savons qu'elle n'est pas toxique. Il est donc important de purifier ces extraits et de caractériser les structures chimiques des composés bioactifs. C'est un projet assez complexe et les chances de réussir à isoler un composé actif et caractériser la structure sont petites. Cependant, l'enjeu en vaut la peine.

\* \* \* \* \*

### **Des analogues du Taxol® qui évitent la résistance aux drogues chimiothérapeutiques**

Collaborateur externe : Moulay Alaoui-Jamali, Centre appliqué à la recherche sur le cancer, Hôpital Juif de Montréal

Le paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), et son analogue semi-synthétique le docetaxel (Taxotère®, Rhône-Poulenc Rorer), sont très efficaces pour le traitement des cancers des ovaires et du sein. L'efficacité de ces médicaments est cependant sérieusement limitée par le développement de cellules cancéreuses résistantes. Nous devons mieux comprendre quel site des médicaments est responsable pour la résistance aux multi-médicaments. Une nouvelle famille de taxanes (composés reliés au taxol) qui tue les lignées cellulaires résistantes est donc en grand besoin.

Dans les lignées cellulaires résistantes aux multi-médicaments, le médicament se lie à une protéine de la surface cellulaire (appelée P-blycoprotein-170 or Pgp-170 référant à une masse moléculaire de 170kGa) qui pompe le médicament en dehors de la cellule, empêchant donc le médicament d'atteindre l'objectif intracellulaire. La

plupart de la recherche existante est concentrée sur Pgp-170, sa structure, ses inhibiteurs, et quelques domaines dans Pgp où le médicament se lie. Notre hypothèse est que l'analogue du taxol est reconnu par Pgp-170 et transporté en dehors de la cellule à cause de fonctions chimiques structurales spécifiques. Cette idée a été déduite par analogie avec la liaison et le transport des stéroïdes par Pgp qui dépend non seulement du groupe chimique mais aussi de sa stéréochimie c.a.d. son orientation en 3D : l'orientation d'un simple groupe -OH peut faire la différence. De plus, nous avons isolé des aiguilles de l'if canadien avec des structures chimiques différentes qui soit se lient fortement au Pgp ou ont une petite affinité au Pgp et qui pourraient donc tuer des lignées cancéreuses résistantes.

\* \* \* \* \*



## PUBLICATIONS

### Publications 2000

ADAMS, B., CYR, D.G. and EALES, J. G. (2000) Thyroid hormones deiodination in tissues of American plaice, Hypoglossoides platessoides: characterization and short-term responses to polychlorinated biphenyls (PCBs) 77 and 126. *Comp Physiol Biochem C Toxicol Pharmacol*, 127 : 367-378.

ALEXANDRE, D., ANOUAR, Y., JÉGOU, S., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. (2000) Molecular cloning, distribution of the mRNA and pharmacological characterization of a VIP/PACAP receptor in the frog *Rana ridibunda*. Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology, *Ann N Y Acad Sci*, 921 : 300-303.

BASILLE, M., VAUDRY, D., COULOUARN, Y., JÉGOU, S., LIHRMANN, I., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and GONZALEZ, B. (2000) Distribution of PACAP receptor mRNAs and PACAP binding sites in the rat brain during development. Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology, *Ann N Y Acad Sci*, 921 : 304-307.

BASILLE, M., VAUDRY, D., COULOUARN, Y., JÉGOU, S., LIHRMANN, I., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and GONZALEZ, B. (2000) Comparative distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) binding sites and PACAP receptor mRNAs in the rat brain during development. *J Comp Neurol*, 425 : 495-509.

BREAULT, L., YON, L., MONTERO, M., CHOUINARD, L., CONTESSE, V., DELARUE, C., FOURNIER, A., LEHOUX, J.F., VAUDRY, H. and GALLO-PAYET, N. (2000) Occurrence and effect of PACAP in the human fetal adrenal gland. *Ann N Y Acad Sci*, 921 : 429-433.

BRETON, A. and DESCOTEAUX, A. (2000) Protein kinase C- $\alpha$  participates in Fc $\gamma$ R-mediated phagocytosis in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 276 : 472-476.

DUCLOS, S., DIEZ, R., GARIN, J., PAPADOPOULOU, B., DESCOTEAUX, A., STENMARK, H. and DESJARDINS, M. (2000) Rab5 regulates the kiss and run fusion between phagosomes and endosomes and the acquisition of phagosome leishmanicidal properties in RAW 264.7 macrophages. *J Cell Science*, 113 : 3531-3541.

FOURNIER, M., CYR, D., BLAKLEY, B., BOERMANS, H., and BROUSSEAU, P. (2000) Phagocytosis as a biomarker of immunotoxicity in wildlife species exposed to environmental xenobiotics. *Amer Zoologist*, 40 : 412-422.

GIROUX, M. and DESCOTEAUX, A. (2000) Cyclooxygenase-2 expression in macrophages: regulation by protein kinase C- $\alpha$ . *J Immunol*, 165 : 3985-3991.

JOBIN, N., GARREL, D.R., CHAMPOUX, J. and BERNIER, J. (2000) Improved immune functions with administration of a low-fat diet in a burn animal model. *Cell Immunol*, 206 : 71-84.

KHIAT, A., FOURNIER, A., LUBELL, W. and BOULANGER, Y. (2000) Conformational analysis of endothelin-1 analogs with indolizidinone amino acids incorporated at the C-terminus. *J Cardiovasc Pharmacol*, 36(5 Suppl 1) : S33-S35.

LÉTOURNEAU, M., ROBY, P., TREMBLAY, F., CARETTE, J. and FOURNIER, A. (2000) New short synthetic peptide substrates of ECE and characterization of the enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol*, 36(5 Suppl 1) : S28-S29.

VAUDRY, D., GONZALEZ, B.J., BASILLE, M., PAMANTUNG, T.F., FOURNIER, A., and VAUDRY, H. (2000) PACAP acts as a neurotrophic factor during histogenesis of the rat cerebellar cortex. *Ann N Y Acad Sci*, 921 : 293-299.

WU, J-H., BATIST, G. and ZAMIR, L.O. (2000) A model for the interaction of paclitaxel with the Bcl-2 loop domain: a chemical approach to induce conformation-dependent phosphorylation. *Anti-Cancer drug design*, 15(6) : 441-446.

### Publications 2001

ABDOUH, M., STORRING, J.M., RIAD, M., PAQUETTE, Y., ALBERT, P.R., DROBETSKY, E. and KOUASSI, E. (2001) Transcriptional mechanisms for induction of 5-HT1A receptor mRNA and activated B and T lymphocytes. *J Biol Chem*, 276 : 4382-4388.

ALEXANDRE, D., ANOUAR, Y., TURQUIER, V., JÉGOU, S., VANDESANDE, F., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. (2001) Identification and tissue-distribution of novel splice variants of type I PACAP receptor in the frog *Rana ridibunda*. *Perspective in Comparative Endocrinology*, H.J.Th. Goos, R.K. Rastogi, H. Vaudry & R. Pierantoni eds., Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1225-1231.

BOFFETTA, P., GABORIEAU, V., NADON, L., PARENT, M-É., WEIDERPASS, W., and SIEMIATYCKI, J. (2001) Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal, Canada. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 27 : 227-232.

BOUCHER, A., DENIS, F., DUQUETTE, P., and TALBOT, P.J. (2001) Generation from multiple sclerosis patients of long-term T-cell clones that are activated by both human coronavirus and myelin antigens. *Adv Expo Med Biol*, 494 : 355-362.

BOUCHER, A., TREMBLAY, M., ARBOUR, N., EDWARDS, J., DAY, R., NEWCOMBE, J., DUQUETTE, P., DENIS, F. and TALBOT, P.J. (2001) «The role of neuroinvasive human coronaviruses in autoimmune processes associated with multiple sclerosis.» In: *Genes and Viruses in Multiple Sclerosis*, Hommes, O.R., Wekerle, H., and Clanet, M., eds., Elsevier Science, pp. 209-220. (sur invitation).

CARTIER, F., DO-REGO, J., REMY-JOUET, I., FOURNIER, A. VAUDRY, H. and DELARUE, C. (2001) Evidence for the involvement of nitric oxide in the control of steroid secretion by the frog adrenal gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 77 : 251-259.

CELLIER, M.F., BERGEVIN, I., BOYER, E. and RICHER, E. (2001) Polyphyletic origins of bacterial Nramp transporters. *Trends Genet*, 17 : 365-370.

CYR, D.G., DUFRESNE, J., PILLET, S., ALFIERI, T.J. and HERMO, L. (2001) Expression and regulation of metallothioneins in the rat epididymis. *J Androl*, 22 : 124-135.

CYR, D.G., DUFRESNE J., PILLET S. and HERMO, L. (2001) Immunolocalization and regulation of metallothionein in the rat epididymis. *J. Androl*, 22 : 124-135.

DE NONCOURT, P., ROBLEDO, O., ALAIN, T., KOSSAKOWSKA, A. E., URBANSKI, S. J., POTWOROWSKI, E. F. and ST-PIERRE, Y. (2001) Leukocyte Elastase in Murine and Human Lymphomas. *Journal of Leukocyte Biology*, 70 : 585-91.

DESFORGES, M., CHARRON, J., BERARD, S., BEAUSOLEIL, S., STOJDL, D.F., DESPARS, G., LAVERDIERE, B., BELL, J.C., TALBOT, P.J., STANNERS, C.P. and POLIQUIN, L. (2001) Different host-cell shutoff strategies related to the matrix protein lead to persistence of vesicular stomatitis virus mutants on fibroblast cells. *Virus Res*, 76 : 87-102.

FOURNIER, M., PELLERIN, J., CLERMONT, Y., MORIN, Y. and BROUSSEAU, P. (2001) Effects of *in vivo* exposure of *Mya arenaria* to organic and inorganic mercury on phagocytic activity of hemocytes. *Toxicology*, 161(3) : 201-211.

GAUTHIER, M. and GIRARD, D. (2001) Activation of human neutrophils by chlordan: induction of superoxide production and phagocytosis but not chemotaxis or apoptosis. *Hum Exp. Toxicol*, 20 : 229-235, 2001.

- GAUTHIER, M., ROBERGE, C.J., PELLETIER, M., TESSIER, P.A. and GIRARD, D. (2001) Activation of human neutrophils by technical toxaphene. *Clin Immunol*, 98(1) : 46-53.
- GIRARD, M., TREMBLAY, P., CLEROUX, P., DEA, S. and ST-PIERRE, Y. (2001) Increased proteolytic activity and matrix metalloprotease expression in lungs during infection by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Gen Virol*, 82 : 1253-61.
- GOLDBERG, M.S., PARENT, M-É., SIEMIATYCKI, J., DESY, M., NADON, L., RICHARDSON, L., LAKHANI, R., LATREILLE, B. and VALOIS, M.F. (2001) A case-control study of the relationship between the risk of colon cancer in exposures to occupational agents. *Am J Ind Med*, 39 : 531-546.
- GRAZIANO, M., ST-PIERRE, Y. and POTWOROWSKI, E.F. (2001) UEA-I-Binding to thymic medullary epithelial cells selectively reduces numbers of cortical TCR alphabeta(+) thymocytes in FTOCS. *Immunol Lett*, 77 : 143-150.
- GREGORY, M., DUFRESNE, J., HERMO, L. and CYR, D. (2001) Claudin-1 is not restricted to tight junctions in the rat epididymis. *Endocrinology*, 142(2) : 854-863.
- HOLM, A., TEJLE, K., MAGNUSSON, K.E., DESCOTEAUX, A., RASMUSSEN, J.M. (2001) *Leishmania donovani* lipophosphoglycan causes periphagosomal actin accumulation: correlation with impaired translocation of PKC $\alpha$  and defective phagosome maturation. *Cellular Microbiology*, 3 : 439-447.
- JACOMY, H., and TALBOT, P.J. (2001) Susceptibility of murine CNS to OC43 infection. *Adv Exp Med Biol*, 494 : 101-107.
- LACROIX, A., FOURNIER, M., LEBEUF, M., NAGLER, J.J. and CYR, D.G. (2001) Phagocytic response of macrophages from the pronephros of American plaice (*Hypoglossoides platessoides*) exposed to contaminated sediments from Baie des Anglais, Québec. *Chemosphere*, 45 : 599-607.
- LANGLOIS, C., TESSIER, S., BRKOVIC, A. and FOURNIER, A. (2001) Structure-activity analysis of the middle segment of endothelin-1. *Proceedings of the 26<sup>th</sup> European Peptide Symposium*, J. Martinez & J.-A. Fehrentz eds. Édition EDK, Paris, France, 921-922.
- MARCOGLIESE, D.J., CYR, D.G. and FOURNIER, M. (2001) Nonspecific immune response associated with infections of lymphocystis disease virus in American plaice (*Hippoglossoides platessoides*). *J Fish Disease*, 24 : 121-124.
- MATHIEU, M., YON, L., CHARIFOU, I., TRABUCCHI, M., VALLARINO, M., PINELLI, C., FOURNIER, A. RASTOGI, R.K., and VAUDRY, H. (2001) Ontogeny of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the frog (*Rana ridibunda*) tadpole brain : immunohistochemical localization and biochemical characterization. *J Comp Neurol*, 431 : 11-27.
- MISSÉ, D., ESTÈVE, P.-O., RENNEBOOG, B., VIDAL, M., CERUTTI, M., ST-PIERRE, Y., HANS YSSEL, PARMENTIER, M. and VEAS, F. (2001) HIV-1 gp120 induces the MMP-9 cytopathogenic factor production that is abolished by inhibition of the P38 MAP-kinase signaling pathway. *Blood*, 98 : 541-547.
- NÉMORIN, J.G., LAPORTE, P., BÉRUBÉ, G. and DUPLAY, P. (2001) p62(dok) Negatively regulates cd2 signaling in jurkat cells. *J Immunol*, 166(7) : 4408-4415.
- PARENT, M-É. and SIEMIATYCKI, J. (2001) Occupation and prostate cancer. *Epidemiologic Reviews*, 23 : 138-143.
- PELLETIER, M., ROBERGE, C.J., GAUTHIER, M., VANDAL, K., TESSIER, P.A. and GIRARD, D. (2001) Activation of human neutrophils in vitro and dieldrin-induced neutrophilic inflammation in vivo. *J Leukoc Biol*, 70 : 367.
- ROBINSON, N., TARONI, F., SAUGY, M., AYOTTE, C., MANGIN, P. and DVORAK J. (2001) Detection of nandrolone metabolites in urine after a football game in professional and

amateur players: a Bayesian comparison, *Forensic Sci. Int.*, 122-130.

ROGER, J., CHALIFOUR, A., LEMIEUX, S. and DUPLAY, P. (2001) Cutting edge : ly49a inhibits tcr/cd3—induced apoptosis and il-2 secretion. *J Immunol*, 167 : 6-10.

SHARPE, C., SIEMIATYCKI, J. and PARENT, M.-É. (2001) Activities and exposures during leisure and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 10 : 855-860.

SIEMIATYCKI, J. (2001) Should Canadian health care professionals support the call for a worldwide asbestos ? *Can Med Ass J*, 164 : 495-497.

SUN, D.A., SAURIOL, F., MAMER, O. and ZAMIR, L.O. (2001) Biotransformation of a 4(20), 11(12)-taxadiene derivative. *Bioorg Med Chem*, 9(3) : 793-800.

SUN, D.A., NIKOLAKAKIS, A., SAURIOL, F., MAMER, O. and ZAMIR, L.O. (2001) Microbial and reducing agents catalyse the rearrangement of taxanes. *Bioor Med Chem*, 9 : 1985-1992.

TALBOT, P.J. (2001) Coronaviruses and the development of multiple sclerosis. In: Strange Bedfellows : Infection and Chronic Disease, Conference Report. *Canadian Public Health Association* ([www.cpha.ca](http://www.cpha.ca)), pp. 19-20 (sur invitation).

TALBOT, P. J., ARNOLD, D. and ANTEL, J.P. (2001) Virus-induced autoimmune reactions in the nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol*, 253 : 247-271.

TESSIER, S., LANGLOIS, C., BRKOVIC, A., COUPAL, M., DE LÉAN, A. and FOURNIER, A. (2001) Pharmacological studies of photolabile ligands derived from TTA-386, a selective ET<sub>A</sub> receptor antagonist. *Proceedings of the 26<sup>th</sup> European Peptide Symposium*, J. Martinez & J.-A. Fehrentz eds. Édition EDK, Paris, France, 949-950

THIBODEAU, L., DAUDEL, R. et

MONTAGNIER, L. (2001) Perspectives vaccinales et immunothérapeutiques dans la lutte contre le SIDA. V. Kouzmivov Eds. UNESCO Press, p7-63.

THIBODEAU, L., DAUDEL, R. et MONTAGNIER, L. (2001) Les antirétroviraux : mécanisme d'action et développement de résistance. V. Kouzmivov Eds. UNESCO press, p7-63,

TURQUIER, V., YON, L., BRUMOLATO, L., ALEXANDRE, D., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and ANOUAR, Y. (2001) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide stimulates secretoneurin release and secretogranin II gene transcription in bovine adrenochromaffin cells through multiple signaling pathways and increased binding of pre-existing activator protein 1-like transcription factors. *Mol Pharmacol*, 60 : 42-52.

YON, L., ALEXANDRE, D., MONTERO, M., CHARTREL, N., JEANDEL, L., VALLARINO, M., CONLON, J.M., KIKUYAMA, S., FOURNIER, A., GRACIA-NAVARRO, F., ROUBOS, E., CHOW, B., ARIMURA, A., ANOUAR, Y. and VAUDRY, H. (2001) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors in amphibians. *Microsc Res Tech*, 54 : 137-157.

ZHANG, J., SAURIOL, F., MAMER, O., YOU, X.L., ALAOUJ-JAMALI, M.A., BATIST, G. and ZAMIR, L.O. (2001) New Taxane Analogues from the Needles of *Taxus canadensis*. *J Nat Prod*, 64(4) : 450-455.

### Publications sous presse

AYOTTE, C. GOUDREAU, D. LAJEUNESSE, A. CLÉROUX, M. RICHARD, Y. CHARLEBOIS, A. COUTURE J. -P. and FAKIRIAN, A. (2001) GC/C/IRMS and GC/MS in "Natural" Steroids Testing. *Proceedings of the 19<sup>th</sup> Cologne Workshop on Dope Analysis*, (in press).

BOUCHER, A., DENIS, F., DUQUETTE, P. and TALBOT, P. J. (2001) Generation from multiple sclerosis patients of long-term T-cell clones that are activated by both human

- coronavirus and myelin antigens. *Adv Exp Med Biol*, (in press).
- BRKOVIC, A., LAMPRON, P., LÉTOURNEAU, M. and FOURNIER, A. (2001) Identification of key-residues of urotensin II, a potent mammalian vasoconstrictor. *Proceedings of the 17<sup>th</sup> American Peptide Symposium*, R. Houghton & M. Lebl eds., San Diego, CA, USA, (in press).
- CHABOT, S., YU, H-L., DELÉSÉLEUC, L., CLOUTIER, D., VAN CALSTEREN, M-R., LESSARD, M., ROY, D., LACROIX, M., OTH, D. (2001) Exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* RW-9595M stimulate TNF, IL-6 and IL-12 in human and mouse cultures immunocompetent cells, and IFN- $\gamma$  in mouse splenocytes. *Le Lait*, (in press).
- CYR, D.G. (2001) Understanding cell-cell interactions in the epididymis : key determinants for structural integrity and spermatozoal maturation. *National J Androl* (in Chinese) (in press).
- CYR, D.G., FINNISON, K.W., DUFRESNE, J. and GREGORY, M. (2001) Cellular interaction and the blood-epididymal barrier. In: *"The Epididymis: From Molecules to Clinical Practice"*, B. Robaire and B. Hinton, eds., Plenum Press, (in press).
- DE GUISE, S., SHAW, S.D., BARCLAY, J.S., BROCK, J., BROUWER, A., DEWAILLY, E., FAIR, P.A., FOURNIER, M., GRANDJEAN, P., GUILLETTE, L.J.JR., HAHN, M.E., KOOPMAN-ESSEBOOM, C., LETCHER, R.J., MATZ, A., NORSTROM, R.J., PERKINS, C.R., SCHWACKE, L., SKAARE, J.U., SOWLES, J., ST. AUBIN, D.J., STEGEMAN, J., and WHALEY, J.E. (2001) Consensus Statement of the Atlantic Coast Contaminants Workshop. *Environmental Health Perspective*, (in press).
- FOURNIER, M., PELLERIN, J., LEBEUF, M., BROUSSEAU, P., MORIN, Y. and CYR, D.G. (2001) Evaluation of the effects of exposure to contaminated marine sediments on phagocytic activity of hemocytes from *Mya arenaria* and *Mactromeris polynyma*. *Aquatic Toxicology*, (in press).
- GOUDREAU, D., BHÉRER, P., LÉVESQUE, J.-F., POIRIER, D. and AYOTTE, C. (2001) Androstenedione metabolism: end of the story....*Proceedings of the 19<sup>th</sup> Cologne Workshop on Dope Analysis*, (in press).
- GREGORY, M. and CYR, D.G. (2001) Effects of contaminants on the endocrine system of marine mammals. In: *Toxicology of marine mammals. Target organ toxicology series*. G. Bossart, M. Fournier, and J Vos (eds), Taylor and Francis Publishers, (in press).
- GREGORY, M., DUFRESNE, J., HERMO, L. and CYR, D.G. (2001) Identification of claudin-1 mRNA and immunolocalization of claudin-1 in the rat epididymis. *Endocrinology*, (in press).
- JACOMY, H. and TALBOT, P.J. (2001) Susceptibility of murine CNS to OC43 infection. *Adv Exp Med Biol*, (in press).
- KOUASSI, E., AYOTTE, P., ROY, R., FOURNIER, M. and REVILLARD, J.P. (2001) Effets des contaminants de l'environnement sur le système immunitaire. *BISE* 12(2), (sous presse).
- MOISAN, E., ARBOUR, S., NGUYEN, N., HÉBERT, M.J., GIRARD, D., BERNIER, J., FOURNIER, M. and KOUASSI, E. (2001) Prolongation of human neutrophil survival by low-level mercury via inhibition of spontaneous apoptosis. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, (in press).
- PELLETIER, M., LAVASTRE, V., SAVOIE, A., RATTHÉ, C., SALLER, R., HOSTANSKA, K. and GIRARD, D. (2001) Modulation of interleukin-15-induced human neutrophil responses by the plant lectin *Viscum album* agglutinin-I, *Clin Immunol*, (in press).
- ROIG, E., RICHER, E., CANONNE-HERGAUX, F., GROS, P. and CELLIER, M. (2001) Regulation of NRAMP1 gene expression by  $\text{II}\alpha$ , 25-dihydroxy-VitaminD<sub>3</sub> in human phagocytes. *J Leuk Biol*, (in press).
- SAUVÉ, S., BROUSSEAU, P., PELLERIN, J., MORIN, Y., SENÉCAL, L., GOUDREAU, P.

and FOURNIER, M. (2001) Phagocytic activity of marine and freshwater bivalves: *in vitro* exposure of hemocytes to metals (Ag, Cd, Hg and Zn). *Aquatic Toxicology*, (in press).

SUN, D-A., SAURIOL, F., MAMER, O. and ZAMIR, L.O. (2001) Renalysis of the biotransformation of 4(20), 11(12)-taxadiene derivatives. *Can J Chem*, 79 (in press).

TAVERA-MENDOZA, L., RUBY, S., BROUSSEAU, P., FOURNIER, M., CYR, D. and MARCOGLIESE, D. (2001) Response of the amphibian tadpole *xenopus laevis* to atrazine during sexual differentiation of the testis. *Environ Toxicol Chem*, (in press).

TAVERA-MENDOZA, L., RUBY, S., BROUSSEAU, P., FOURNIER, M., CYR, D. and MARCOGLIESE, D. (2001) Response of amphibian tadpole *xenopus laevis* to atrazine during sexual differentiation of the ovary. *Environ Toxicol Chem*, (in press).

TOSTIVINT, H., LIHRMANN, I., JEANDEL, L., BOUTELET, I., BUCHARLES, C., CHARTREL, N., KOBAYASHI, T., KIKUYAMA, S., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and VAUDRY, H. (2001) Molecular cloning of two somatostatin precursors in the frog brain. Differential localization of the mRNAs and binding affinity of the two somatostatin variants. *Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology*, (in press).

VAUDRY, H., YON, L., CONTESSE, V., CARTIER, F., LESOUHAITIER, O., REMY-JOUET, I., BELLANCOURT, G., KODJO, M., ROUBOS, E., PELLETIER, G., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and DELARUE, C. (2001) Paracrine and neuroendocrine control of adrenocortical cells in amphibians. *Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology*, (in press).

ZHONG, L., GOLDBERG, M.S., GAO, Y-T., HANLEY, J.A., PARENT, M-É., and FAN, J. (2001) A population-based case-control study of lung cancer and green tea consumption among women living in Shanghai, China. *Epidemiology*, (in press).

## Chapitres de livres

AYOTTE, C. (2001) International Encyclopedia of Women and Sports, (Berkshire Reference Works and Macmillan Reference). *Drugs and Drug testing*, (in press).

BOSSART, G., FOURNIER, M., O'SHEA, T. and VOS, J. (2001) Toxicology of marine mammals. *Target organ toxicology series*. Raven Press, (in press).

BROUSSEAU, P., VOCCIA, I., DE GUISE, S., and FOURNIER, M. (2001) Immunotoxicology of St. Lawrence beluga whales. In : L. Measures Edit. The St. Lawrence beluga whales. DFO, (in press).

CELLIER, M. (2001) Bacterial genes controlling manganese accumulation. In : Microbial Transport Systems (Winkelmann, G. Ed.) Wiley-VCH, (in press).

CYR, D.G. (2001) Cell-cell interactions in the epididymis. In : B. Robaire, C. Morales and H. Chemes, eds., "Andrology in the Twenty First Century", Medimond Medical Publications, New York. pp215-226.

CYR, D.G., FINNISON, K.W., DUFRESNE, J. and GREGORY, M. (2001) Cellular interactions and the blood-epididymal barrier. In: *The Epididymis : from Molecules to Clinical Practice*, B. Robaire and B. Hinton, eds., Plenum Press, (in press).

CYR, D.G., PILLET, S. and NICOLAS, J.M. (2001) Interactions cellule-cellule: cible des contaminants environnementaux. In : *Écotoxicologie Moléculaire: Principes fondamentaux et perspectives de développement*. P.G. Campell, F. Denizau, and E. Pelletier, eds., (in press).

FOURNIER, M., BROUSSEAU, P., TRYPHONAS, H. and CYR, D.G. (2001) Immunological functions. (Chapter 7) In : *Endocrine Disruptors: An Evolutionary Perspective*, L. Guillette and D. A. Crain, eds. Taylor and Francis Publishers. New York, NY, pp182-216.

GREGORY M. and **CYR, D.G.** (2001) Effects of contaminants on the endocrine system of marine mammals. *In: Toxicology of marine mammals*. Target organ toxicology series. G. Bossart, M. Fournier, and J Vos (eds), Taylor and Francis Publishers, (in press).

**KOUASSI, E., AYOTTE, P., BROUSSEAU, P., FOURNIER, M., RÉVILLARD, J.P. and ROY, R.** (2001) Système immunitaire. *In. Santé publique et environnement : principes et applications*. Dewailly et al., Edit, (sous presse).

### **Rapports**

**AYOTTE, C., CHARLEBOIS, A. and GOUDREAU, D.** Analytical reports IOC accreditation, submitted to the IOC Medical Commission., 2000-2001.

**BROUSSEAU, P., FOURNIER, M., CYR, D., MARCOGLIESE, D. and RUBY, S.** Validation of an amphibian model to study the effects of POPs on amphibian physiology, Report to TSRI, 2000, 35p.

**FOURNIER, M., BERNIER, J. and KOUASSI, E.** Immunotoxicity of metals. Report to TSRI, 2000, 27p.

**FOURNIER, M., BERNIER, J., CYR, D. and POTWOROWSKI, E.F.**, FTOC as an organ assay for EDCs. Report to TSRI, 2000, 35p.



## COMMUNICATIONS

GIRARD, M., TREMBLAY, P., CLÉROUX, P., DEA, S., **ST-PIERRE, Y.** Implication des protéases dans les immunopathologies associées aux infections virales pulmonaires chez le porc. Journée de recherche et Colloque sur la recherche en santé animale, Sainte-Foy, Québec, 31 mai et 1er juin 2000.

ALEXANDRE, D., ANOUAR, Y., JÉGOU, S., KODA, A., KOBAYASHI, T., **FOURNIER, A.**, KIKUYAMA, S., VAUDRY, H. Molecular cloning of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its receptor in the frog *Rana ridibunda*: effects of PACAP and growth hormone-releasing hormone on growth hormone release. Endocrine Society Meeting, Toronto, Ontario, June 2000.

**FOURNIER, M.**, **CYR, D.**, **LEBEUF, M.**, **BROUSSEAU, P.**, **PELLERIN, J.** Endocrine disruptors pollutants in the St. Lawrence Ecosystem from bivalves to belugas. Endocrine disruptors in the Marine Environment: Impacts on Marine Wildlife and Human Health, Bar Harbor, Maine, USA, June 2000.

VAUDRY, D., GONZALEZ, B.J., BASILLE, M., PAMANTUNG, T.F., FONTAINE, M., **FOURNIER, A.**, VAUDRY, H. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) promotes cerebellar granule cell survival through inhibition of caspase-3 activity. Federation of European Neuroscience Societies, Brighton, UK, June 2000.

ABDOUH, M., **KOUASSI, E.** Un nouveau maillon dans les voies de transduction du signal du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> des lymphocytes activés. Journée de la recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, 2 juin 2000.

DIALLO, O.N., TESSIER, J., **KOUASSI, E.** Rôle du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> dans l'augmentation de production d'oxyde nitrique par la sérotonine dans la lignée de macrophages murins RAW 264.7. Journée de la recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, 2 juin 2000.

GENDRON, A., NUARA, S., TEITELBAUM, J., **KOUASSI, E.** Latéralisation des conséquences hématologiques et immunologiques de l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat. Journée de la recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, 2 juin 2000.

**DUPLAY, P.** Les protéines Dok: régulateurs négatifs de la transduction des signaux des cellules T. Conférence Armand-Frappier. INRS-INstitut Armand-Frappier., Laval, QC, 11 juin 2000

**DUPLAY, P.** Les protéines Dok: régulateurs négatifs de la transduction des signaux des cellules T. 6<sup>e</sup> colloque annuel du groupe de recherche en immuno-biologie de l'université de Sherbrooke (GRIBUS), Sherbrooke, QC, 21 juin 2000.

PILLET, S., **FOURNIER, M.**, BOUQUEGNEAU, J.-M., **CYR, D.G.** Modulation by zinc and estradiol of metallothionein levels in grey seal peripheral blood leukocytes. ESCPB International Conference on Pollutants and Toxic Environmental Factors, Liège, Belgium, July 2000.

NÉMORIN, J.-G., **DUPLAY, P.** Down modulation of T cell activation by tyrosine phosphorylated p62dok. FASEB-Summer Research Conferences. Signal Transduction in the Immune System. Saxton's river, Vermont, USA, July 8-13, 2000.

GIROUX, M., **DESCOTEAUX, A.** A role for PKC- $\alpha$  in LPS-induced COX-2 expression. 6<sup>th</sup> Conference of the International Endotoxin Society, Institut Pasteur, Paris, France, August 24-27, 2000.

CHANO, F., **DESCOTEAUX, A.** Regulation of LPS-induced NF-IL6 activity by PKC- $\alpha$ . 6<sup>th</sup> Conference of the International Endotoxin Society, Institut Pasteur, Paris, France, August 24-27, 2000.

ALEXANDRE, D., ANOUAR, Y., JÉGOU, S.,

KODA, A., KOBAYASHI, T., **FOURNIER, A.**, KIKUYAMA, S., VAUDRY, H. PACAP and its receptor in the frog *Rana ridibunda*: cloning, distribution and effects of PACAP and GHRH on GH release. 20<sup>th</sup> Conference of European Comparative Endocrinologists, Faro, Portugal, September 2000.

**AYOTTE, C.** Contrôle du dopage sportif : médicaments et suppléments alimentaires, Département d'éducation physique, Université du Québec à Trois-Rivières, septembre 2000

BASILLE, M., VAUDRY, D., COULOUARN, Y., JÉGOU, S., LIHRMANN, I., **FOURNIER, A.**, VAUDRY, H., GONZALEZ, B.J. Distribution des récepteurs du PACAP et de leurs ARNm au cours du développement du cerveau de rat. XXIX<sup>e</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie, Poitiers, France, septembre 2000.

CADIEUX, A., MONAST, N.P., **FOURNIER, A.** Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and antigen-induced airway responses in guinea pigs. World Congress on Lung Health, Florence, Italy, September 2000.

CADIEUX, A., MONAST, N.P., **FOURNIER, A.** CGRP et bronchospasmes allergiques chez le cobaye. Club de recherches cliniques du Québec, Bromont, QC, septembre 2000.

CADIEUX, A., MONAST, N.P., GARON, J., **FOURNIER, A.** Comparison of the effects of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and cromakalim in guinea pig and rat airways. World Congress on Lung Health, Florence, Italy, September 2000.

CARTIER, F., REMY-JOUET, I., **FOURNIER, A.**, VAUDRY, H., DELARUE, C. Mécanismes de transduction associés à l'action de l'endothéline-1 dans la cellule corticosurrénale. XXIX<sup>e</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie, Poitiers, France, septembre 2000.

GONZALEZ, B.J., VAUDRY, D., BASILLE, M., PAMANTUNG, T.F., FONTAINE, M., **FOURNIER, A.**, VAUDRY, H. Effet neurotrophique du PACAP au cours du

développement du cervelet: étude des mécanismes d'action. XXIX<sup>e</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie, Poitiers, France, septembre 2000.

LANGLOIS, C., TESSIER, S., BRKOVIC, A., **FOURNIER, A.** Molecular and biological studies of the middle portion of endothelin-1. European Peptide Symposium, Montpellier France, September 2000.

TESSIER, S., LANGLOIS, C., BRKOVIC, A., COUPAL, M., DE LÉAN, A., **FOURNIER, A.** Pharmacological studies of photolabile ligands derived from TTA-386, a selective ET<sub>A</sub> receptor antagonist. European Peptide Symposium, Montpellier France, September 2000.

HOSTANSKA, K., SAVOIE, A., **GIRARD, D.**, SALLER, R. Viscum album agglutinin (VAA-I), a plant lectin with dual potency: cytokines releasing and apoptosis inducing ability by interaction with human neutrophils. International congress and 48<sup>th</sup> annual meeting of the Society for Medical Plant Research (GA)-Natural products research in the new millenium, Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Zürich, Switzerland, September 3-7, 2000.

DESFORGES, M., TALBOT, P.J., POLIQUIN, L. Modulation of apoptosis associated with the induction of a persistent infection of neural cells by Vesicular Stomatitis Virus. 3<sup>rd</sup> International Symposium of Neurovirology, Hyatt Regency Hotel, San Francisco, California, September 14-16, 2000. (sélectionnée pour présentation orale, plaque commémorative et subvention de voyage à Marc Desforges; abstract: J. Neurovirol. 6: 443, 2000).

**ST-PIERRE, Y.**, DE NONCOURT, P., CHICOINE, E., **POTWOROWSKI, E.F.** The interplay between ICAM-1, MMP-9 and LE is modulated during the development of aggressive lymphoma cells. VIII<sup>th</sup> International Metastasis Research Society Congress, London, England, September 24-27, 2000.

VANDERKERKEN, K., VAN VALCKENBORGH, C., BAKKUS, M., MUNAUT, C., NOËL A., ASOSINGH, K., VAN RIET, I., FOIDART,

J.M., **ST-PIERRE, Y.**, VAN CAMP, B. Bone marrow microenvironmental-induced upregulation of MMP-9 activity in murine multiple myeloma cells. VIII<sup>th</sup> International Metastasis Research Society Congress, London, England, September 24-27, 2000.

**CYR, D.** Cell-cell interactions in the epididymis. Department of Anatomy and Cell Biology, Queen's University, Toronto, ON, October 2000.

**FOURNIER, A.**, LÉTOURNEAU, M. Modified fragments of endothelin active in an ET<sub>A</sub> receptor preparation. REGPEP 2000 – 13<sup>th</sup> International Symposium on Regulatory Peptides, Cairns, Australia, October 2000.

TAVERA-MENDOZA, L.E., RUBY, S., **FOURNIER, M.**, BROUSSEAU, P., **CYR, D.** Influence of methanol and atrazine on gonadal differentiation in *Xenopus laevis* tadpoles during metamorphosis. SETAC Annual Meeting, Nashville, TE. October 2000.

TAVERA-MENDOZA, L., RUBY, S., **FOURNIER, M.**, BROUSSEAU, P., **CYR, D.**, MARCOGLIESE, D. Sex-reversal in *Xenopus laevis* following methanol and atrazine exposure during late metamorphosis. 27<sup>th</sup> Ann. Aquatic Tox. Workshop, St-John, NF, October 2000.

TAVERA-MENDOZA, L., RUBY, S., BROUSSEAU, P., **FOURNIER, M.** An ecological risk assessment of Lake St-Louis, Quebec : risk of methylmercury in yellow perch, pike and walleye to human health. 27<sup>th</sup> Ann. Aquatic Tox. Workshop, St-John, NF, October 2000.

TAVERA-MENDOZA, L., RUBY, S., **FOURNIER, M.**, BROUSSEAU, P. An ecological risk assessment of Lake St-Louis, Quebec : multiple toxicity of copper and zinc to hatching success in fathead minnow and bluegill sunfish. 27<sup>th</sup> Ann. Aquatic Tox. Workshop, St-John, NF, October 2000.

**CELLIER, M.**, BERGEVIN, I., BOYER, E., GROS, P. Evolutionary conservation of chemiosmotic metal ion transport : identification of bacterial homologs of the natural resistance

associated macrophage protein (NRAMP). 3<sup>e</sup> Conférence Louis Pasteur : « Évolution des pathogènes et de leurs hôtes », Paris, France, 5-7 octobre 2000.

**RICHER, E.**, ROIG, E., **CELLIER, M.** Study of the expression of the human natural resistance associated macrophage protein 1 (NRAMP1) induced by vitamin D (VD). 3<sup>e</sup> Conférence Louis Pasteur : « Évolution des pathogènes et de leurs hôtes », Paris, France, 5-7 octobre 2000.

HOSTANSKA, K., SAVOIE, A., **GIRARD, D.**, SALLER, R. Alterations in mitochondrial structure and generation of reactive oxygen species in *Viscum album* agglutinin-induced apoptosis in human neutrophils. 8<sup>th</sup> Euroconference on apoptosis, Congress Center, Davos, Switzerland, October 14-17, 2000.

**AYOTTE, C.** Contrôle du dopage sportif: suppléments diététiques et autres dopes. Colloque de l'enseignement d'éducation physique et science de l'activité physique, Université de Montréal, Montréal, QC, novembre 2000.

GENDRON, A., GREENBERG, B., COSSETTE, C., NUARA, S., ARBOUR, S., TEITELBAUM, J., DU SOUICH, P., **KOUASSI, E.** Lateralisation of the hematological and immunological consequences of acute ischemic stroke in the rat. Annual meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA, November 4-9, 2000.

CHEUNG, R., TELLIER, R. **TALBOT, P.J.** PETRIC, M. Detection of human coronaviruses in respiratory specimens by immunofluorescence microscopy. 68<sup>e</sup> réunion conjointe sur les maladies infectieuses, Ottawa, ON, 5 - 9 novembre 2000 (sélectionnée pour présentation orale).

PELLETIER, M., COUTURE, A., LAVASTRE, V., **GIRARD, D.** Interactions entre les neutrophiles, les cellules épithéliales pulmonaires et le sulfite de sodium, un polluant atmosphérique. Réunion annuelle conjointe de l'Association des pneumologues de la province de Québec, la Société de thoracologie du Québec et du réseau en Santé respiratoire du FRSQ,

Centre municipal des Congrès de Québec, Québec, QC, 10-11 novembre 2000.

ROONEY, A.A., DE BELLEFEUILLE, S., **FOURNIER, M., BERNIER, J., CYR, D.G.** Effects on neonatal hypothyroidism on immune function on the developing rat. Reproductive and Developmental Biologists Montreal Research Day. Montreal, QC, November 2000.

ADEEKO, A., LI, D., BARTHELEMY, J., **CYR, D.,** TRASLER, J., ROBAIRE, B., HALES, B.F. Developmental toxicity after in utero exposure to tributyltin chloride in rat. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

CHRISTIN, M.S., BROUSSEAU, P., **CYR, D.,** MARCOGLIESE, D., RUBY, S., **FOURNIER, M.** Validation of an immunological approach to study the impact of xenobiotics on amphibian immunity. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

**CYR, D.G.,** DUFRESNE, J., PILLET, S., HERMO, L. Expression and regulation of metallothioneins the rat epididymis. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

GREGORY, M., BARTHELEMY, J., LI, D., AKEEBO, D., **CYR, D.G.** Effects of *in utero* exposure to a mixture of persistent organic pesticides on sperm motility. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

PILLET, S., **FOURNIER, M.,** BOUQUEGNEAU, J.P., **CYR, D.** Metallothioneins in grey seal peripheral blood leukocytes and their possible role in heavy metal immunotoxicity. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

PLANTE, I., **CHARBONNEAU, M., CYR, D.G.** Modulation of hepatic connexins by the ovary in the rat. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

ROONEY, A., GRAZIANO, M., **BERNIER, J., CYR, D.,** POTWOROWSKI, E.F., **FOURNIER, M.** Validation of fetal thymic

organ culture as an organ assay to assess endocrine disrupting potential of chemicals. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

ROONEY, A.A., DE BELLEFEUILLE, S., **FOURNIER, M., BERNIER, J., CYR, D.** Neonatal exposure to propylthiouracil (PTU) induces a shift in lymphoid cell sub-populations in the male rat spleen and thymus. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

ROONEY, A.A., PILLET, S., **CYR, D., Fournier, M.** Exposure to low dose cadmium through maternal milk alters mitogenic response of splenocytes and thymocytes and NK function of young and mature rats. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

TAVERA MENDOZA, L.E., RUBY, S., BROUSSEAU, P., **CYR, D., Fournier, M.,** MARCOGLIESE, D., Sex-reversal in xenopus laevis tadpoles following methanol and atrazine exposure during late metamorphosis. Society of Toxicology of Canada, Montreal, QC, December 2000.

BOUCHER, A., OUELLET, F., ARBOUR, N., EDWARDS, J., TREMBLAY, M., DENIS, F., ANTEL, J.P., DUQUETTE, P., **TALBOT, P.J.** Possible infectious trigger of multiple sclerosis : human respiratory coronaviruses infect human glial cells in vitro and in vivo and activate myelin-reactive T lymphocytes and glial cells. Symposium on Conquering Multiple Sclerosis : Research in Canada in the New Millenium, Banff, Alberta, December 2-5, 2000 (sélectionnée pour présentation orale).

COUTURE, A., PELLETIER, M., LAVASTRE, V., **GIRARD, D.** Sulfite de sodium et inflammation : interaction entre les neutrophiles et les cellules épithéliales pulmonaires A549. Colloque annuel du Centre de recherche en toxicologie de l'environnement (TOXEN), Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, 6 décembre 2000.

GAUTHIER, M., ROBERGE, C.J., TESSIER, P.A., **GIRARD, D.** Propriétés pro-

inflammatoires du toxaphène *in vivo* et *in vitro*. Colloque annuel du Centre de recherche en toxicologie de l'environnement (TOXEN), Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, 6 décembre 2000.

LAVASTRE, V., GIRARD, D. Caspases et cytosquelette : implication dans l'apoptose spontanée et induite par certains xénobiotiques. Colloque annuel du Centre de recherche en toxicologie de l'environnement (TOXEN), Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, 6 décembre 2000.

PELLETIER, M., TESSIER, P.A., GIRARD, D. Activation des neutrophiles *in vitro* et induction d'une inflammation neutrophillique *in vivo* par le dieldrine. Colloque annuel du Centre de recherche en toxicologie de l'environnement (TOXEN), Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, 6 décembre 2000.

TALBOT, P. Possible Neurologic and Autoimmune Consequences of a Common Cold: Human Coronaviruses and Multiple Sclerosis. The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA., December 12, 2000.

DESCOTEAUX, A. *Leishmania*-macrophage interactions. Parasitology Research Day, Institute of Parasitology, McGill University, Montreal, QC, December 14, 2000.

BRKOVIC, A., LAMPRON, P., LÉTOURNEAU, M., FOURNIER, A. Identification des résidus essentiels à l'activité biologique de l'urotensine II, un puissant vasoconstricteur. La Société Québécoise d'Hypertension Artérielle, Québec, QC, Janvier 2001.

CYR, D.G., ARAVINDAKSHAN, J.P., DUFRESNE, J., ESCARNÉ, R., MARCOGLIESE, D., FOURNIER, M. The presence of xenoestrogens in the St. Lawrence in proximity of the Island of Montreal: Where are they coming from and should we be concerned ? Montreal Reproduction and Development Research Day, Montreal, QC, January 2001.

DE BELLEFEUILLE, S., HERMO, L., CYR, D.G. Interactions between ZO-1 and  $\beta$ -catenin during epididymal development. Montreal Reproduction and Development Research Day, Montreal, QC, January 2001.

DUFRESNE, J., FINNISON, K., CYR, D.G. Identification and developmental regulation of connexins in the rat epididymis. Montreal Reproduction and Development Research Day, Montreal, QC, January 2001.

GREGORY, M., BARTHELEMY, J., LI, D., AKEEBO, D., CYR, D.G. Effects of *in utero* exposure to a mixture of persistent organic pollutants on sperm motility. Montreal Reproduction and Development Research Day, Montreal, QC, January 2001.

LANGLOIS, C., LÉTOURNEAU, M., FOURNIER, A. Développement d'analogues de l'endothéline à spécificité accrue pour le récepteur ET<sub>A</sub>. La Société Québécoise d'Hypertension Artérielle, Québec, QC, Janvier 2001.

NICOLAS, J-M., SCHULTZ, I., DRUMSKILMAN, A., NAGLER, J.J., CYR, D.G. Effects of in-vivo ethynylestradiol exposure on rainbow trout sperm quality. Montreal Reproduction and Development Research Day, Montreal, QC, January 2001.

PILLET, S., ROONEY, A.A., CYR, D.G., FOURNIER, M. Neonatal exposure to cadmium produces both short and long term effects as well as gender differences on NK function and mitogenic response of rat splenocytes and thymocytes. Montreal Reproduction and Development Research Day, Montreal, QC, January 2001.

ST-PIERRE, N., DUFRESNE, J., FALCONE, L., CYR, D.G. Effects of transient hypothyroidism on components of gap and tight junctions in the testis and epididymis of the rat. Montreal Reproduction and Development Research Day, Montreal, QC, January 2001.

TESSIER, S., BOIVIN, S., FOURNIER, A. Développement de sondes photosensibles dérivés du IRL-1620, un analogue de l'endothéline spécifique pour le récepteur ET<sub>B</sub>. La Société

Québécoise d'Hypertension Artérielle, Québec, QC, Janvier 2001.

**CELLIER, M., RICHER, E.** VD transcriptional regulation of macrophage natural resistance gene NRAMP1. Joint Keystone Symposia «Interfaces entre immunité innée et acquise; activation et désactivation des macrophages: liens entre immunité innée et acquise» Keystone, Colorado, USA, 22-27 janvier 2001

**DUFRESNE, J., FINNISON, K., CYR, D.G.** Identification and developmental regulation of connexins in the rat epididymis. North American Testis Workshop, Newport, CA, February 2001.

**GREGORY, M., KISHTA, O., HERMO, L., CYR, D.G., LI, D., ADEEKO, D., MORALES, C.R.** Effects of prenatal exposure to persistent organic pesticides on the fetal testis and sperm motility in adult male offspring. North American Testis Workshop, Newport, CA, February 2001.

**ST-PIERRE, N., DUFRESNE, J., FALCONE, L., CYR, D.G.** Effects of transient hypothyroidism on components of gap and tight junctions in the testis and epididymis of the rat. North American Testis Workshop, Newport, CA, February 2001.

**AYOTTE, C.** Contrôle du dopage sportif: point de vue du chimiste. 3e Symposium de chimie, Université de Montréal, Montréal, QC, 3 février 2001.

**AYOTTE, C.** Trends in Drug testing: Nutritional Supplements and «Natural» substances. The Inter-Hospital Medical Biochemistry Seminar, McGill University Health Centre, Montreal Children's Hospital, Montréal, QC, February 6, 2001.

**AYOTTE, C.** Les agents dopants: médicaments, compléments alimentaires et autres, Doping in Sports Among Youths in Canada, 23 février 2001.

**ARAVINDAKSHAN, J.P., GREGORY, M., MARCOGLIESE, D., FOURNIER, M., CYR, D.G.** Effects of eating fish from an xenoestrogen-contaminated environment on the postnatal development of the male reproductive

system. CNTC Meeting, Ottawa, ON, March 2001.

**AYOTTE, C., CHARLEBOIS, A., GOUDREAU, D., LAJEUNESSE, A., CLEROUX, M., RICHARD, Y., COUTURE, J.-P. and FAKIRIAN, A.** GC/C/IRMS and GC/MS in "natural" steroids testing, 19th Köln Workshop on Dope Analysis, Institut für Biochemie, Köln, Germany, March 2001

**BARTHELEMY, J., GREGORY, M., ADEEKO, D., LI, D., CYR, D.G.** Effects of *in utero* exposure to tributyltin on sperm motility in adult rats. CNTC Annual Meeting, Ottawa, ON, March 2001.

**CHRISTIN, M-S., BROUSSEAU, P., CYR, D., MARCOGLIESE, D., RUBY, S., FOURNIER, M.** Validation of an immunological approach to study the impact of xenobiotics on amphibian immunity. CNTC Annual Meeting, Ottawa, ON, March 2001. Best student poster award.

**CYR, D.G., DUFRESNE, J., ESCARNÉ, R., MARCOGLIESE, D., FOURNIER, M.** The presence of xenoestrogens in the St. Lawrence in proximity of the island of Montreal: where are they coming from and should we be concerned. CNTC Meeting, Ottawa, ON, March 2001.

**FOURNIER, M., ROONEY, A., GRAZIANO, M., BERNIER, J., CYR, D., POTWOROWSKI, E.F.** Culture of fetal thymic organ as an organ assay for endocrine disruptors. CNTC Meeting, Ottawa, ON, March 2001.

**GOUDREAU, D., BHERER, P., LÉVESQUE J.-F., POIRIER, D., AYOTTE, C.** Androstenedione metabolism: end of the story. 19th Köln Workshop on Dope Analysis, Institut für Biochemie, Köln, Germany, March 2001

**LERNER-ELLIS, J., RUBY, S., BROUSSEAU, P., FOURNIER, M., CYR, D.** Effects of atrazine on type III deiodinase mRNA levels in premetamorphic *Xenopus laevis*. CNTC Meeting, Ottawa, ON, March 2001.

**DESCOTEAUX, A.** Modulation de la réponse inflammatoire chez le macrophage par PKC- $\alpha$ . Département de pathologie et biologie cellulaire,

Université de Montréal, Montréal, QC, 14 mars 2001.

**TALBOT, P.** Conséquences neurologiques et autoimmunitaires possibles d'un rhume : les coronavirus et la sclérose en plaques. Conférence Armand-Frappier, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, 20 mars 2001.

**TALBOT, P.** Is MS an infectious disease ? MS Montreal, Faculty Club, McGill University, Montreal, QC, March 28, 2001.

**MOISAN, S., POTWOROWSKI, E.F., KOSSAKOWSKA, A.E., MAGNALDO, T., ST-PIERRE, Y.** Galectin-7 overexpression correlates with increased aggressiveness of mouse lymphoma cells. 92<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, New Orleans, LA, March 24-28, 2001.

**HOSTANSKA, K., FREI, K., GIRARD, D., SALLER, R.** Cytokines IL-1 $\beta$  and IL-8, but not TNF- $\alpha$  are newly synthesized by activation of human neutrophils with a plant lectin. III Roche Milano Ricerche symposium, in conjunction with VI European workshop on cytokines, Milan, Italy, March 29-31, 2001.

**PHENG, L.-H., DUMONT, Y., FOURNIER, A., BEAUDET, A., QUIRION, R.** Agonist and antagonist-induced sequestration and/or internalization of neuropeptide Y Y<sub>1</sub> receptor in HEK293 cells. 6<sup>th</sup> International NPY Meeting, Sydney, Australia, April 2001.

**ROBERGE, C.J., GAUTHIER, M., LAVASTRE, V., TESSIER, P., GIRARD, D.** Activation of human neutrophils in vitro and induction of neutrophilic inflammation in vivo by toxaphene. 15<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société canadienne d'immunologie, Lac Louise, AB, 6 - 9 avril, 2001.

**SAUVÉ, D., BONIN, K., DANIEL, C.** Skin allograft rejection by the direct pathway in the absence of antibody production. 15<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société canadienne d'immunologie, Lac Louise, AB, 6-9 avril, 2001.

**VAN THEMSCHE, C., POTWOROWSKI,**

**E.F., BEAUCHEMIN, C., ST-PIERRE, Y.** Endothelial-T cells contact induces expression of matrix metalloproteinases in both cell types. Annual Meeting of the Canadian Society of Immunology, Lake Louise, AB, April 6-9, 2001.

**TALBOT, P.** Possible Neurologic and Autoimmune Consequences of a Common Cold : Human Coronaviruses and Multiple Sclerosis. Department of Microbiology and Infectious Diseases, University of Calgary, Calgary, AB, April 10, 2001.

**TALBOT, P.J.** Aspects épidémiologiques de la sclérose en plaques : une maladie infectieuse ? Colloque interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires et la sclérose en plaques. 5e édition, Hôtel Renaissance du Parc, Montréal, QC, 26-27 avril 2001 (conférence plénière sur invitation).

**BEAUJEAN, D., VAUDRY, H., FOURNIER, A., LUU-THE, V., PELLETIER, G., MENSAH-NYAGAN, A.G.** Biosynthesis of sulfated steroids in the frog brain. Regulation of hydroxysteroid sulfotransferase activity by the neuropeptide Y. 14<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology, Sorrento, Italy, May 2001.

**CYR, D. G.** Interactions cellulaires ans l'épididyme. Département de Pathologie et Biologie cellulaire. Université de Montréal, Montréal, QC, mai 2001.

**DE BELLEFEUILLE, S., CYR, D.G.** Association of ZO-1 and beta-catenin in the epididymis of the rat. International Congress of Andrology, Montreal, QC, May 2001.

**DELARUE, C., REMY-JOUET, I., CARTIER, F., FOURNIER, A., VAUDRY, H.** Activation of type A endothelin receptors stimulates adenylyl cyclase, phospholipase C and calcium mobilization in frog adrenocortical cells. 14<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology, Sorrento, Italy, May 2001.

**GONZALEZ, B.J., VAUDRY, D., PAMANTUNG, T., BASILLE, M., FONTAINE, M., FOURNIER, A., VAUDRY, H.** Effet du PACAP sur l'apoptose induite par les céramides

sur les cellules en grain du cervelet. 5<sup>e</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Toulouse, France, Mai 2001.

GREGORY, M., BARTHELEMY, J., ADEEKO, A, LI, D, **CYR, D.G.** Effects of in utero exposure to tributyletin on sperm motility in adult rats. International Congress of Andrology, Montreal, QC, May 2001.

MARCOGLIESE, D.J., **CYR, D.G., FOURNIER, M.** St. Lawrence endocrine disruption, immune function and parasitism in spottail shiners (*notropis hudsonius*) in the st. lawrence river: ongoing studies. Canad Soc Zool, Sudbury, ON, May 2001.

PATTE-MENSAH, C., MASMOUDI, O., GANDOLFO, P., LEPRINCE, J., **FOURNIER, A., VAUDRY, H., TONON, M.C.** Le PACAP stimule la libération des endozépinines par les astrocytes de rat en culture primaire. 5<sup>e</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Toulouse, France, May 2001.

SAUVÉ, S., BROUSSEAU, P., PELLERIN, J., MORIN, Y., SENÉCAL, L., GOUDREAU, P., **FOURNIER, M.** Phagocytic activity of freshwater and marine bivalves : *in vitro* exposure to metals (Af, Cd, Hg, and Zn). Biogeochemistry of Trace Elements, Guelph, ON, May 2001.

SAUVÉ, S., HENDAWI, M., BROUSSEAU, P., **FOURNIER, M.** Phagocytic activity of earthworm coelomocytes used as a sublethal biomarker of metal toxicity. Biogeochemistry of Trace Elements, Guelph, ON, May 2001.

VAUDRY, D., BASILLE, M., PAMANTUNG, T.F., FONTAINE, M., **FOURNIER, A., VAUDRY, H., GONZALEZ, B.J.** Le PACAP promeut la survie des cellules en grain du cervelet en inhibant l'activité de la caspase-3. 5<sup>e</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Toulouse, France, Mai 2001.

YON, L., MONTÉRO, M., CHARTREL, N., **FOURNIER, A., VAUDRY, H.** Mechanism of action of PACAP in frog adrenocortical cells. 14<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology, Sorrento, Italy, May 2001.

**TALBOT, P.J.** La recherche biomédicale en santé, les biotechnologies au Québec et l'implication du coronavirus dans la sclérose en plaques. Conférence de formation continue, Les Dominicains de Saint-Albert, Montréal, QC, 14 mai 2001

QIN, Y., DUQUETTE, P., CASHMAN, N., ANTEL, J., **TALBOT, P., ZHANG Y., VAN NOORT, S.** Early assessment of autoimmunity in the central nervous system of multiple sclerosis. 53<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, Philidelpia, Pennsylvania, May 5-11, 2001.

**AYOTTE, C.** Tendances en dopage sportif; compléments alimentaires et substances naturelles. Colloque de formation de l'Association québécoise des médecins du sport, Ville de Bécancour, QC, 5 mai 2001.

BONIN, K., **DANIEL, C.** Are secondary lymphoid organs essential for skin allograft rejection ? Transplant 2001. 2<sup>e</sup> réunion conjointe de la Société américaine de transplantation (AST) et de la Société américaine des chirurgiens transplantateurs (ASTS), Chicago, USA, 11-16 mai 2001.

**DANIEL, C.** Study of alloreactivity and graft rejection in a TCR-transgenic model. Département de pathologie, Université de Chicago, Chicago, USA, °17 mai 2001. (conférence sur invitation)

CHANO, F., **DESCOTEAUX, A.** Activation of transcription factors in macrophages during infection by *Leishmania* promastigotes. WorldLeishII, Hersonissos, Crete, Greece, May 20-24, 2001.

HOLM, A., TEJLE, K., MAGNUSSON, K.E., **DESCOTEAUX, A., RASMUSSEN, B.J.** *Leishmania donovani* lipophosphoglycan causes periphagosomal actin accumulation : correlation with impaired translocation of PKC- $\alpha$  and defective phatosome maturation. WorldLeishII, Hersonissos, Crete, Greece, May 20-24, 2001.

**AYOTTE, C.** Testing for Natural and Synthetic Anabolic Agents in Human Urine. 84<sup>th</sup> CSC Conference and Exhibition, Symposium Analysis

of Biomolecules, Drugs and Metabolites,  
Montreal, QC, May 30, 2001.

BONAVIA, A., ZELUS, B.D., WENTWORTH,  
D.E., **TALBOT, P. J.**, HOLMES K.V.  
Identification of the receptor binding domain of  
HCoV-229E spike glycoprotein. 6<sup>e</sup> Symposium  
international sur les virus à ARN positifs,  
Institut Pasteur, Paris, France, 28 mai-2 juin  
2001.

GIRARD, M., CLÉROUX, P., TREMBLAY,  
P., DEA, S., **ST-PIERRE, Y.** PRRS Virus  
Pulmonary Infection leads to a transient  
Increase in Proteolytic Activity and MMP  
Secretion in Bronchoalveolar Fluids. VI<sup>th</sup>  
International Symposium on Positive Strand  
RNA Viruses, Institut Pasteur, Paris, France,  
May 28<sup>th</sup>-June 2<sup>nd</sup>, 2001



**SUBVENTIONS ET CONTRATS****( Montant total reçu 5 633 658\$ )***\* A noter que pour les demandes d'équipe, le montant est indiqué pour le demandeur principal.***Christiane AYOTTE**

Centre canadien pour l'éthique dans le sport	
Programme canadien de contrôle du dopage	
chez les athlètes amateurs.....	900 000 \$
Fédération internationale d'athlétisme amateur	
Programme international de contrôle du dopage	
chez les athlètes amateurs.....	44 534 \$
Fédération internationale de natation amateur	
Programme international de contrôle du dopage	
chez les athlètes amateurs.....	15 862 \$
Regroupement de sources diverses	
Programme de contrôle du dopage et recherche .....	347 600 \$
Centre canadien pour l'éthique dans le sport	
Accréditation ISO guide 25 .....	105 000 \$
	<b>1 412 996 \$</b>

**Jacques BERNIER**

FRSQ	
Étude de la physiopathologie des brûlures et de	
leurs séquelles .....	48 000 \$
	<b>48 000 \$</b>

**Mathieu CELLIER**

IRSC – Subvention de recherche	
Functional characterization of bacterial Nramp	
transporters	82 334 \$

CRSNG – Subvention de recherche	
Role of NRAMP homologs in mycobacteria - macrophage interactions .....	35 228 \$
FRSQ - chercheur-boursier	
Caractérisation fonctionnelle des transporteurs bactériens de cations divalents de type Nramp (MntH).....	48 391 \$
	<hr/>
	<b>165 953 \$</b>

**Michel CHARBONNEAU**

FRSQ – Réseaux provinciaux thématiques	
Réseau de recherche en santé environnementale .....	18 333 \$
Santé Canada	
Étude de la relation concentration plasmatique- toxicité de contaminants liposolubles en vue de l'évaluation des risques associés à la consommation de poissons du Saint-Laurent.....	40 000 \$
Risk assessment for microcystin-LR in drinking water : a rat liver tumour promotion study.....	38 199 \$
Risk assessment for hexachlorobenzene : mechanism of gender related rat tumour production.....	89 000 \$
Reproductive mammary tumorigenic effects of neonatal exposure to breast milk contaminants .....	75 349 \$
Caractérisation de la toxicocinétique de l'acétaldehyde et de l'éthanol après inhalation de vapeurs d'éthanol chez le rat .....	39 200 \$
	<hr/>
	<b>300 081\$</b>

**Daniel CYR**

Fonds FCAR – SORDAQ	
Étalement du frai chez l'omble chevalier .....	19 000 \$

Fonds FCAR – Soutien aux équipes de recherche	
Rôle de l'épissage des ARNm au cours de la spermatogenèse.....	16 000 \$
Environnement Canada	
Are endocrine disrupting effects magnified up the food chain ?.....	25 000 \$
Santé Canada	
Human daily intake of mammalian immunotoxicity and reproductive toxicity of organotin .....	15 000 \$
Effects of in utero exposure to POPs on development and reproduction .....	35 000 \$
Mechanism of gender related tumour promotion induced by hexachlorobenzene in the rat .....	45 000 \$
Fetal thymic organ culture as organ assay for endocrine disrupting chemicals .....	20 000 \$
Validation of an amphibian model to asses the effects of persistent organic pesticides on amphibian physiology.....	11 000 \$
FRSQ - Réseau de recherche en santé environnementale	
2 <sup>nd</sup> International Workshop on Male Mediated Developmental Toxicity.....	10 000 \$
	<b>196 000 \$</b>

**Claude DANIEL**

Regroupement de sources diverses	
Analyse et importance de la compatibilité HLA et des anticorps anti-HLA dans la greffe d'organes durs .....	571 300 \$
FRSQ-Établissement de jeunes chercheurs	
Étude de l'alloréactivité et du rejet de greffe dans un modèle de souris transgéniques pour un récepteur de cellule T .....	15 000 \$

FRSQ – Chercheurs-boursiers	
Étude de l'alloréactivité et du rejet de greffe dans un modèle de souris transgéniques pour un récepteur de cellule T .....	44 305 \$
IRSC – Subvention de recherche	
Study of alloreactivity and graft rejection in a TCR-transgenic model .....	73 397 \$
	<hr/>
	<b>704 002 \$</b>

**François DENIS**

Roche Organ Transplantation Research Foundation	
Creating artificial immunoprivilege for allograft acceptance .....	90 734 \$
	<hr/>
	<b>90 734 \$</b>

**Albert DESCOTEAUX**

Neurochem Inc.	
Role of protein kinase C (PKC) isoenzymes in the AB-induced signal transduction pathway in RAW 264.7 cells .....	7 000 \$
FRSQ – Chercheurs-boursiers	
Rôle de PKC $\alpha$ dans la régulation de la réponse anti-microbienne du macrophage .....	50 434 \$
FCAR – Soutien aux équipes de recherche	
Study of the mechanisms governing macrophage resistance to intracellular pathogens.....	20 000 \$
FCAR – Équipement	
Système d'analyse protéomique .....	50 000 \$
FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs	
Regulation of macrophage-activity .....	14 600 \$

IRSC – Subvention de fonctionnement	
Protein Kinase C and the regulation of macrophage responses to infection.....	67 136 \$
	<b>209 170\$</b>

**Pascale DUPLAY**

IRSC- Subvention de recherche	
Functional role of CD45, a protein tyrosine phosphatase involved in T-cell activation .....	51 000 \$
IRSC – Subvention d'équipement multi-utilisateurs	
Equipment upgrade and maintenance of INRS-IAF flow cytometry facility.....	77 192 \$
IRSC- Subvention de fonctionnement	
Role of Dok family adaptors in the regulation of T lymphocyte signaling.....	109 953 \$
	<b>238 145\$</b>

**Alain FOURNIER**

Hôpital Maisonneuve-Rosemont	
Biochimie du système immunitaire .....	2 200 \$
9077-7343 Québec inc.	
Optimisation des méthodes de synthèse peptidique de l'analogue de la somatolibérine .....	19 017 \$
CRM – Stagiaire de recherche	
Bourse de stagiaire de recherche .....	4 206 \$
FRSQ – Chercheurs nationaux	
Caractérisation biologiques de l'endothéline, de ses récepteurs et de son processus de maturation au moyen d'analogues peptidiques synthétiques.....	51 638 \$
Fondation des maladies du cœur du Québec	
Biological characterization of endothelin, its receptors and its maturation process using synthetic peptide analogs.....	19 750 \$

IRSC – Subvention de recherche	
Biological and biochemical characterization of endothelin and its receptors using synthetic peptide analogs .....	80 750 \$
IRSC – Subvention de recherche	
Biological characterization of endothelin and its receptors using synthetic peptide analogs .....	81 919 \$
IRSC – Subvention de recherche	
Biological characterization of cardioactive peptides .....	22 252 \$
Société québécoise d'hypertension artérielle	
Bourse de stage étudiant .....	4 000 \$
	<hr/>
	<b>285 732 \$</b>

**Michel FOURNIER**

Santé Canada	
Validation of an amphibian model to assess the effects of POPs on amphibian physiology .....	58 800 \$
Immunotoxicity of metals .....	53 261 \$
Fetal organ thymic culture as organ assay for EDCs .....	75 385 \$
	<hr/>
	<b>187 446 \$</b>

**Denis GIRARD**

Association pulmonaire du Québec	
Activation des neutrophiles et des cellules épithéliales pulmonaires A549 par le sulfite de sodium .....	14 550 \$
FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs	
Immunotoxicologie et neutrophiles .....	14 600 \$

FRSQ – Chercheurs-boursiers

Interaction entre l'interleukine-15 et les  
neutrophiles ..... 42 262 \$

Santé Canada

Le toxaphène dans l'écosystème marin du St-Laurent :  
état de la contamination, écotoxicologie et  
santé humaine ..... 15 600 \$

---

**87 012 \$**

**Mark GOLDBERG**

Santé Canada

Adverse health effects from environmental  
exposures ..... 41 140 \$

Population health impact of short-term  
exposures to urban air pollution ..... 22 334 \$

---

**63 474 \$**

**Édouard KOUASSI**

Astra Zeneca Canada Inc.

Characterization of immunological alterations  
during an acute stroke in rats ..... 50 000 \$

---

**50 000 \$**

**Suzanne LEMIEUX**

IRSC – Subvention de fonctionnement - équipe

Signal transduction through murine Ly-49  
NK cell receptors ..... 62 620 \$

Société de recherche sur le cancer Inc.

NK cell receptors : analysis of the Ly-49 family  
members ..... 48 750 \$

---

**111 370 \$**

**Marie-Élise PARENT**

FRSQ-Chercheur-boursier

Études épidémiologiques de la relation entre  
l'exposition aux facteurs environnementaux  
et l'incidence du cancer ..... 42 262 \$

FRSQ – Établissement de jeune chercheur

Études épidémiologiques de la relation entre  
l'exposition aux facteurs environnementaux  
et l'incidence du cancer ..... 15 000 \$

FIR-INRS

Études épidémiologiques de la relation entre  
l'exposition aux facteurs environnementaux  
et l'incidence du cancer ..... 25 000 \$

---

82 262 \$

**Yves ST-PIERRE**

Phairson

Prevention of acute graft-versus-host disease  
in allogeneic bone marrow transplantation by  
ex-vivo treatment of donor cells ..... 16 800 \$

Supratek Pharma Inc.

Development of an in vivo model for testing of  
anti-adhesion therapies ..... 145 000 \$

CRSNG - Stratégique

Vaccins sous-unitaires contre le SRRP ..... 19 400 \$

IRSC – Subvention de recherche

Resistance of ICAM-1 deficient-mice to  
dissemination of T cell lymphoma ..... 85 888 \$

FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs

Implication des molécules d'adhésion dans  
la régulation des métalloprotéinases durant la  
dissémination et la croissance des lymphomes  
de type T ..... 14 600 \$

FRSQ – Chercheurs-boursiers	
Relation fonctionnelle entre ICAM-1 et MMP-9 dans la croissance et la dissémination du lymphome .....	48 391 \$
Institut national du cancer du Canada	
Effect of MMP-9 deficiency on T-cell leukemia .....	63 117 \$
Réseau canadien de l'arthrite	
Fluorescent activated substrate conversion (FASC) : a multiparametric assay of proteolytic enzyme activity in biological fluids .....	23 000 \$
Société de recherche sur le cancer	
Triggering and dissemination of lymphoma in genetically engineered selectin-deficient mice .....	48 700 \$
	<b>464 896 \$</b>

### **Jack SIEMIATYCKI**

IRSC –Scientifique émérite	
Environmental causes of lung cancer .....	70 250 \$
IRSC – Subvention de recherche	
Case-control study of occupational risk factors for lung cancer .....	157 373 \$
Bourse Colin Robertson Sharpe .....	45 300 \$
Institut national du cancer du Canada	
Programme in environmental etiology of cancer - response to RFA for research in cancer etiology .....	200 000 \$
IRSC – Subvention de fonctionnement	
Multi-centric case-control studies of cancer and cell phone use : the Montréal component .....	68 618 \$
Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec	
Le risque de mésothéliome chez les femmes des régions des mines d'amiante .....	14 750 \$
	<b>556 291 \$</b>



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

### **Christiane AYOTTE**

- Centre canadien pour l'éthique dans le sport (CCES)  
Programme de contrôle du dopage
- Fédération internationale de l'athlétisme amateur (IAAF)  
Programme de contrôle du dopage
- Fédération internationale de natation amateur (FINA)  
Programme de contrôle du dopage
- International Doping Test Management (IDTM)  
Programme de contrôle du dopage
- South American Sports Drug Agency (SASDA)  
Programme de contrôle du dopage

### **Jacques BERNIER**

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

### **Mathieu CELLIER**

- Dr L. Binderup  
Leo Pharmaceutical, Copenhague, Danemark  
Provision d'analogues structuraux exerçant les effets génomiques de la vitamine D
- Dr S.T. Cole  
Institut Pasteur, Unité de génétique mycobactérienne, Paris, France  
Étude du transporteur MntH chez les mycobactéries : influence sur la pathogénèse

- Dr P. Gros  
Département de Biochimie, Université McGill  
Rôle du transporteur MntH dans la survie intracellulaire de *S. typhimurium*
- Dr J.D. Helmann  
Département de Microbiologie, Cornell University  
Étude du transport du manganèse et du fer chez *B. subtilis*
- Dr François Shareck  
INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie  
Analyse de l'expression du gène *mntH* de *E. coli*

### **Daniel CYR**

- Dr Céline Audet  
Institut des sciences de la mer, Université du Québec à Rimouski
- Dr Jean-Marie Boucquegneau  
Département océanographie, Université de Liège, Belgique
- Dr Gerard Cooke  
Santé Canada
- Dr Joël de la Noüe  
Département des sciences animales, Université Laval
- Dr Barbara Hales  
Département de pharmacologie, Université McGill
- Dr Louis Hermo  
Département d'anatomie et biologie cellulaire, Université McGill
- Dr Carlos Morales  
Département d'anatomie et biologie cellulaire, Université McGill
- Dr Bernard Robaire  
Département de pharmacologie, Université McGill
- Dr Jacquetta Trasler  
Département de pharmacologie, Université McGill

- Dr Robert Viger  
Centre hospitalier de l'Université Laval

**Claude DANIEL**

- Dr François Denis  
INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine
- Dr Gilles Boire  
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- Dr Yang-Xin Fu  
Département de pathologie, Université de Chicago

**Albert DESCOTEAUX**

- Dr Pascale Duplay  
INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine
- Dr Michel Desjardins  
Département de pathologie et de biologie cellulaire, Université de Montréal
- Dr Danielle Malo  
Université McGill  
Centre d'études sur la résistance de l'hôte
- Dr Birgitta J. Rasmusson  
Département de Microbiologie médicale, Linköping University, Suède

**Pascale DUPLAY**

- Dr Albert Descoteaux  
INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine  
Rôle de DAP-12 dans les fonctions des macrophages
- Dr Suzanne Lemieux  
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine  
Rôle des récepteurs Ly-49 dans la régulation des fonctions des cellules T

- Dr Michel Tremblay  
Université McGill  
Rôle de la tyrosine phosphatase TC-PTP dans l'activation et le développement des cellules T

### **Alain FOURNIER**

- Dr Alain Cadieux  
Département de pharmacologie, Université de Sherbrooke  
Effets broncho-protecteurs du « peptide lié au gène de la calcitonine » (CGRP)
- Dr Michael Conlon  
Département des sciences médicales, Creighton University in Nebraska  
Caractérisation des récepteurs de l'endothéline chez le poisson
- Dr André DeLéan  
Département de pharmacologie, Université de Montréal  
Études biologiques du récepteur NPR-B au moyen d'analogues synthétiques des peptides natriurétiques
- Dr Steven Parker  
Département de pharmacologie, University of Tennessee  
Évaluation des mécanismes d'action du neuropeptide Y
- Dr Rémi Quirion  
Hôpital Douglas  
Caractérisation des récepteurs du NPY et du CGRP
- Dr Hubert Vaudry  
Département de pharmacologie, Université de Rouen  
Analyses chimiques et biologiques d'endothélines originant du poisson et des amphibiens (Échange France-Québec)

### **Michel FOURNIER**

- Dr Jean-Marie Bouquegneau  
Université de Liège  
Toxicologie chez le phoque

- Dr Theo Colborn  
World Wildlife Fund, Washington  
Toxicity of halogen contaminants in beluga whales
- Dr Louis Guillette  
Université de la Floride  
Immunotoxicité in alligator
- Dr Michel Lebeuf  
Institut Maurice-Lamontagne  
Toxicologie chez des organismes marins
- Dr Lena Measures  
Institut Maurice-Lamontagne  
Toxicologie chez des organismes marins
- Dr Jocelyne Pellerin  
Institut des sciences de la mer, Rimouski  
Écotoxicologie marine

### **Denis GIRARD**

- Dr Marco A. Cassatella  
Département de pathologie, Université de Vérone, Italie  
IL-15 et neutrophiles
- Dr Catherine Couillard  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli, Québec  
Toxaphène et santé humaine
- Dr Jean-Pierre Gagné  
Université du Québec à Rimouski  
Toxaphène et santé humaine
- Dr Katarina Hostanska  
Hôpital universitaire de Zurich, Suisse  
Viscum album agglutinine-I (VAA-I) et activation des neutrophiles
- Dr David J. Kwiatkowski  
Genetics Laboratory, Hematology, Brigham & Women's Hospital, Boston  
Cytosquelette, caspases et apoptose induite et spontanée

- Dr Michel Lebeuf  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli, Québec  
Toxaphène et santé humaine
- Dr Charles J. Roberge  
Fonds de recherche de l'Association du cancer de l'Est du Québec  
Toxaphène et santé humaine
- Dr Gary Stern  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli, Québec  
Toxaphène et santé humaine
- Dr Philippe A Tessier  
Département d'infectiologie, Université Laval  
POPs et inflammation

### **Mark GOLDBERG**

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

- Dr Gregg S. Wilkinson  
University of Buffalo  
Occupational exposures and risk of breast cancer

**Édouard KOUASSI**

- Dr Paul Albert  
Institut de recherche en neurosciences, Université d'Ottawa  
Caractérisation pharmacologique du récepteur 5-HT1A de la sérotonine sur les lymphocyte
- Dr Elliott Drobetsky  
Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
Caractérisation pharmacologique du récepteur 5-HT1A de la sérotonine sur les lymphocytes
- Dr Patrick Du Souich  
Université de Montréal  
Altérations neuroimmunologiques lors de l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat
- Dr Jeanne Teitelbaum  
Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
Altérations neuroimmunologiques lors de l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat
- Dr Denis-Claude Roy  
Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
Immunothérapie des cancers immunotoxines et cytokines
- Dr Doudou Ba  
Université Cheikh Anta Kiop de Dakar  
Identification des substances toxiques de l'environnement et analyse de leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire
- Dr Jean-Pierre Revillard  
Université Claude-Bernard – Lyon 1, France  
Identification des substances toxiques de l'environnement et analyse de leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire

**Suzanne LEMIEUX**

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

**Daniel OTH**

- Dr Martin Lessard  
Agriculture Canada  
Stimulation du système immunitaire par des bactéries ou produits bactériens pouvant être trouvés dans le yogourt et développement de sondes pour cytokines de porc

- Dr Denis Roy  
Centre de recherche et développement des aliments  
Stimulation du système immunitaire par des bactéries ou produits bactériens pouvant être trouvés dans le yogourt
- Dr Marie-Rose Van Calsteren  
Agriculture Canada  
Étude de 11 souches de bactéries lactiques

### **Marie-Élise PARENT**

- Dr Paolo Boffetta  
Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France  
Exposition professionnelle au bioxyde de titane et cancer du poumon
- Dr Michel Camus et Dr Bruce Case  
Santé Canada et Université McGill  
Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome
- Dr Aaron Cohen  
Health Effects Institute, Cambridge, Massachusetts  
Exposition professionnelle aux émissions d'essence et de diesel et cancer du poumon
- Dr Christine Freidenreich et Dr Marielle Ledoux  
Alberta Cancer Board et Université de Montréal  
Activité physique et cancer
- Dr Odette Laplante  
Ministère de la Santé et des Services Sociaux  
Exposition à l'amiante et risque du cancer du poumon et de mésothéliome
- Dr Elisabeth Cardis  
Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France  
Étude multi-centrique internationale de la relation en l'utilisation de téléphones cellulaires et les risques de tumeurs du cerveau, de la grande parotide et du nerf acoustique
- Dr Ann Hsing  
National Cancer Institute, National Institute of Health, États-Unis  
Étude cas-témoins du rôle des facteurs environnementaux, du mode de vie et génétiques sur le cancer de la prostate.

**Edouard POTWOROWSKI**

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

**Yves ST-PIERRE**

- Dr André Cantin  
Service de Pneumologie, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke  
Sensitivity of ICAM-1 to Leukocyte Elastase
- Dr Philip D. King  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York
- Dr Anna Kossakowska  
Pathology Department, Foothills Medical Centre, Calgary  
Role of MMP-9 in T cell Lymphoma
- Dr Stefan Urbanski  
Pathology Department, Foothills Medical Centre, Calgary  
Role of MMP-9 in T cell Lymphoma

**Jack SIEMIATYCKI**

- Dr Paolo Boffetta  
International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.  
Étude sur le tabagisme et le cancer pulmonaire en Europe de l'Ouest
- Dr Elizabeth Cardis  
International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.  
Étude sur les risques de cancer liés à l'utilisation des téléphones cellulaires
- Dr Mark S. Goldberg  
INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine  
Occupational exposure to solvents and risk of breast cancer

- Dr Pierre Payment  
INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie  
Consommation de l'eau domestique et risque de maladies gastrointestinales

**Pierre TALBOT**

- Dr Jack Antel  
Montreal Neurological Institute, McGill University  
Étude de l'infection de cultures primaires de cellules neurales humaines par les coronavirus humains
- Dr Neil Cashman  
Montreal Neurological Institute, McGill University et  
Center for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto  
Étude de l'infection de lignées neurales humaines par les coronavirus humains
- Dr François Denis  
INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine  
Caractérisation moléculaire de lymphocytes humains
- Dr Pierre Duquette  
Hôpital Notre-Dame, Montréal  
Caractérisation de réactions lymphocytaires croisées coronavirus-myéline chez des patients atteints de sclérose en plaques et témoins en santé
- Dr Kathryn Holmes  
University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, U.S.A.  
Étude de l'utilisation de la molécule CD13 comme récepteur cellulaire pour le coronavirus humain HCV-229E sur des lignées de cellules neurales
- Dr Mark J. Mauerer  
Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Allemagne  
Étude de la reconnaissance de la protéine non-structurale ns2 du coronavirus humain OC43 par des clones de lymphocytes T CD8+ de patients atteints de cancer
- Dr Martin Petric  
Hospital for Sick Children, Toronto  
Séroépidémiologie des infections coronavirales en milieu hospitalier

- Dr Laurent Poliquin  
Département des sciences biologiques, Université du Québec à Montréal,  
Montréal, Québec  
Caractérisation de la réplication de mutants thermosensibles du virus de la stomatite vésiculaire dans les cellules neurales *in vitro* et *in vivo*
- Dr Jacques Sizun  
Service de réanimation pédiatrique, Centre hospitalier universitaire de Brest,  
Brest, France  
Caractérisation de l'implication des coronavirus humains dans les infections nosocomiales affectant les nouveaux-nés
- Dr Marc Tardieu  
Département de pédiatrie, Service de neurologie, Centre hospitalier  
universitaire Bicêtre, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France  
Étude de l'infection de lignées microgliales humaines par les coronavirus humains
- Dr Raymond Tellier  
Hospital for Sick Children, Toronto  
Séroépidémiologie des infections coronavirales en milieu hospitalier

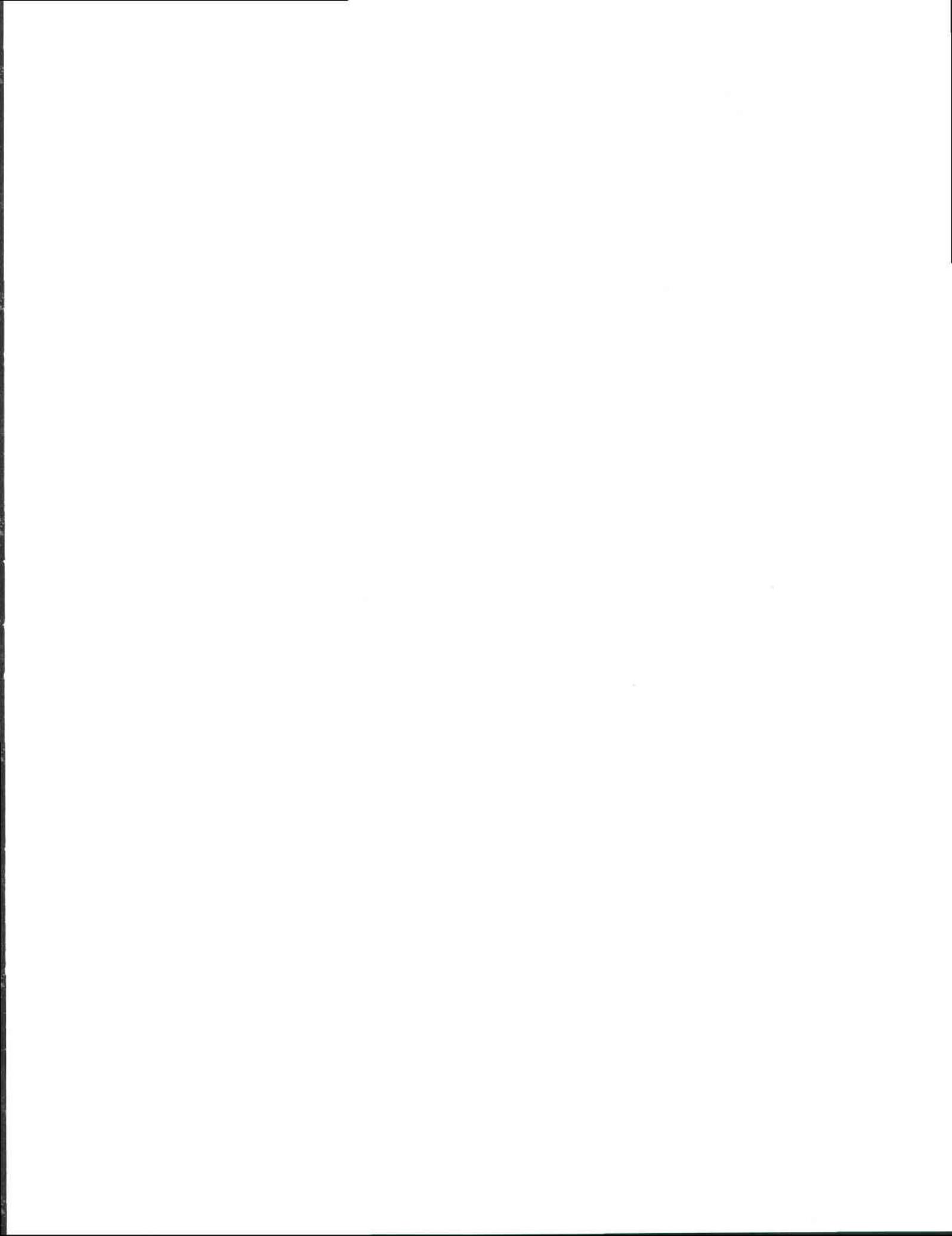
### **Lise THIBODEAU**

- Dr Luc Montagnier  
Institut Pasteur, France  
Clonage et expression du gène *nef* du HIV-1 dans un système baculoviral et purification de la protéine Nef recombinante.  
Développement d'un vaccin sous-unitaire contre le SIDA à des fins préventives et thérapeutiques
- Dr Richard Morisset  
Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal,  
Développement d'un vaccin thérapeutique multi-antigènes pour administration post-trithérapie aux sidéens.
- Dr P. Lery  
Institut Pasteur, Lyon, France  
Développement de nouveaux tests rapides de dépistage du VIH

**Lolita ZAMIR**

- Dr Gerry Batist et Dr Moulay Alaoui-Jamali  
Centre appliqué à la Recherche sur le Cancer  
Hôpital Juif de Montréal  
Tests *in vitro* et *in vivo* de taxanes naturels ou issus de synthèses chimiques
- Dr Orval Mamer  
Université McGill  
Biotransformation des taxanes
- Dr H. Saini  
Institut de recherche en Biologie végétale, Jardin Botanique
- Dr Françoise Sauriol  
Département de chimie, Queens University, Kingston  
Biotransformation des taxanes
- Dr Sam Sparace  
McGill University, Macdonald Campus







Université du Québec

**Institut national de la recherche scientifique**

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

531, boulevard des Prairies

Laval (Québec) H7V 1B7

CANADA

Téléphone : (450) 687-5010

Télécopieur : (450) 686-5501

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

Site Pointe-Claire

245, boulevard Hymus

Pointe-Claire (Québec) H9R 1G6

CANADA

Téléphone : (514) 630-8800

Télécopieur : (514) 630-8850

INRS - SDIS



X0022881 0

