Journée Phare

17e édition

Congrès québécois en sciences de la santé

Bienvenue | Welcome

24-25 novembre 2025

Chéribourg, Orford, QC

Journeephare.com

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Sommaire | Summary

- Remerciements | Acknowledgement 3
- Comité organisateur | Organizing committee 7
- Horaire | Schedule 10
- Invités 14
  - Conférences plénières | Plenary lectures 15
  - Débats | Debate 18
  - Table ronde | Roundtable 20
- Résumés des présentation orales étudiantes | Students' oral presentations abstracts 21
- Programme des présentations par affiche | Poster presentations schedule 34
- Résumé des présentations par affiche | Poster presentations abstracts 37
  - Biochimie, chimie et chimie médicinale 38
  - Immunologie et biologie cellulaire 55
  - Neurosciences 72
  - Santé clinique et des populations 89
  - Sciences fondamentales et expérimentales 101

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Remerciements | Acknowledgements

Commanditaires *Diamant* *Diamond* sponsors

INSTITUT DE PHARMACOLOGIE DE SHERBROOKE UdS

NEURENATI therapeutics

Acfas Faire avancer les savoirs

UdS Faculté de médecine et des sciences de la santé

Fonds d'appui à l'engagement étudiant (FAEÉ)
de l'Université de Sherbrooke

Département de pharmacologie-physiologie

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Remerciements | Acknowledgements

Commanditaires *Or* *Gold* sponsors

CHUS
CENTRE DE RECHERCHE

Vie étudiante FMSS

Faculté des sciences

Département de médecine

Département de biochimie

Département de microbiologie

Commanditaires *Argent* *Silver* sponsors

revvity

charles river

Baccalauréat en pharmacologie

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Remerciements | Acknowledgements

Commanditaires *Bronze*
Bronze sponsors

Département d'immunologie et biologie cellulaire

Axe de recherche cancer

remdus
Regroupement étudiant de maîtrise, diplôme et doctorat de l'Université de Sherbrooke

Regroupement étudiant-chercheur FMSS UdS

aGES

WISENT BIOPRODUCTS

RECSUS
Regroupement étudiant des chercheurs et chercheuses en sciences de l'Université de Sherbrooke

immune BIOSOLUTIONS

Commanditaires *Partenaires*
Partners sponsors

Association des étudiants et étudiantes en pharmacologie

Baccalauréat en biochimie de la santé

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Remerciements | Acknowledgements

Généreux ***Prix de présence***
Generous ***door prizes***

Centre culturel

UDS

FÊTE DU LAC DES NATIONS
PROMUTUEL ASSURANCE

ESCAPARIUM

Journée Phare
17e édition
Congrès québécois en sciences de la santé

Comité organisateur | Organizing committee

Professeur référent | Resource professor

Pr Jean-Bernard Denault
Directeur du département de Pharmacologie-Physiologie, UdeS

Présidence | Presidency

Frédérique Lussier
Étudiante au doctorat, Département de Pharmacologie-Physiologie, UdeS

Zacharie Drouin
Étudiante au doctorat, Département d'immunologie et de biologie cellulaire, UdeS

Journée Phare
17e édition
Congrès québécois en sciences de la santé

Comité organisateur | Organizing committee

Conseil et logistique | Advice and logistic

Félix Bélair
Étudiant au doctorat,
Département de
Pharmacologie-Physiologie,
UdeS

Mélissa Villatte
Étudiante au doctorat,
Département de
Pharmacologie-Physiologie,
UdeS

Margot Hadjadj
Étudiante au doctorat,
Département de
Pharmacologie-Physiologie,
UdeS

Florie Lo Ying Ping
Étudiante au doctorat,
Département de biochimie et
génomique fonctionnelle,
UdeS

Korina Mouzakitis
Étudiante au doctorat,
Département d'immunologie-
biologie cellulaire,
UdeS

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Comité organisateur | Organizing committee

Site Web | Website

Justin Martel
Étudiant à la maitrise,
Département de médecine et
Département de
Pharmacologie-Physiologie,
UdeS

Communications | Promotion

Marie-Frédérique Roy
Étudiante au doctorat,
Département de médecine et
Département de
Pharmacologie-Physiologie,
UdeS

Janie Harnois
Étudiante à la maitrise,
Département de médecine et
Département de
Pharmacologie-Physiologie,
UdeS

Secrétaire | Secretary

Arianne Graveline
Étudiante à la maitrise,
Département de Pharmacologie-
Physiologie,
UdeS

Trésorier | Treasurer

Sammy Pépin
Étudiant à la maitrise,
Département de Pharmacologie-
Physiologie,
UdeS

Journée Phare

— 17e édition —

Congrès québécois en sciences de la santé

Horaire | Schedule

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Lundi 24 novembre | Monday, November 24th

8h30	Accueil des participants de l'atelier
9h – 12h	Atelier – Culture de performance et santé psychologique : Comment s'inspirer du slow scholarship pour survivre et s'épanouir aux études supérieures?
12h – 12h30	**Dîner**
12h30 - 13h	**Accueil des participants**
13h – 13h45	Débat – **La crise des opioïdes: Regards croisés entre science et vécu**
13h45 – 14h30	Débat – **Ozempic: Avancée pharmacologique ou dérive sociétale ?**
14h30 – 14h45	**Pause**
14h45 – 16h15	Table ronde - **Résultats négatifs, reproductibilité, transparence : mieux partager pour faire avancer la recherche**
16h15 – 17h15	Conférence plénière – **Pr Stéphane Laporte**
17h15 – 18h	Coquetel et réseautage
18h – 20h	**Souper animé**
20h	Soirée festive

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Mardi 25 novembre | Tuesday, November 25th

7h45 – 8h20	Accueil des participants
8h20 – 8h30	**Mot de Bienvenue**
8h30 – 8h40	**Carl Marchand** - *Repenser l'obésité à travers la plasticité cérébrale : Le rôle des neurones nouvellement générés*
8h40 – 8h50	**Alexandre Tremblay** - *Développement d'analogues macrocycliques de l'apéline-13 conjugués à l'Angiopep-2 pour une analgésie non opioïdergique efficace et sécuritaire*
8h50 – 9h	**Éloïse Garneau** - *Prenatal exposure to antidepressants is associated with infants' emotion regulation at 6 months: exploratory analysis*
9h – 9h10	**Antxon Etchebest** - *Chroniques du plexus choroïde : la réponse IFN-I au fil du vieillissement et des espèces*
9h15 – 10h15	Conférence plénière – **Pr Ayman ElAli**
10h15 – 10h45	**Pause**
10h45 – 11h45	Session d'affiches **#1**
11h45 – 13h	**Diner**

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Mardi 25 novembre | Tuesday, November 25th

13h – 13h10	**Katryna Boudreau** - *Comment l'hyperoxie affecte le développement des macrophages alvéolaires?*
13h10 – 13h20	**Victoria Tremblay** - *Illuminating and Eliminating Glioblastoma: First-in-class Brain-Penetrant Theranostic Probes Targeting the Apelin Receptor*
13h20 – 13h30	**Evgeniia Molokova** - *Imagerie de la contribution de l'inflammation cérébrovasculaire précoce dans la maladie d'Alzheimer*
13h30 – 13h40	**Alissa R. Dory** - *Éfficacité combinée de la thérapie photothermique et de l'inactivation des neurones sensoriels contre le mélanome métastatique.*
13h45 – 14h	**Pause**
14h – 15h	Session d'affiches **#2**
15h – 15h10	**Cassidy Tomlinson** - *Monitoring Multiple Sclerosis Progression with a Wearable Device*
15h10 – 15h20	**Ally Champoux** - *La colite ulcéreuse: comprendre la dysbiose via la modulation du microbiote par les phages*
15h20 – 15h30	**Victoria Pruneau** - *Un ligand apelinergique prometteur pour la fonction des cellules musculaires lisses en condition de diabète*
15h30 – 15h40	**Isabelle Perron-Lépine** - *Importance du gène GAPDHP1 dans le maintien des fonctions mitochondriales neuronales*
15h45 – 16h45	Conférence plénière – **Pr Nicolas Dumont**
16h50	**Remise des prix et mot de clôture**

Journée Phare

— 17e édition —

Congrès québécois en sciences de la santé

Invités | Guests

Conférences plénières | Plenary lectures

Pr Stéphane Laporte

Scientifique senior
IR-CUSM
Centre de biologie translationnelle

Comprendre la sélectivité fonctionnelle des GPCR pour améliorer l'action des médicaments

Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) jouent un rôle central dans la physiologie humaine, en régulant des processus clés tels que la pression artérielle, l'inflammation et la signalisation hormonale. Cependant, concevoir des médicaments capables de cibler précisément un récepteur donné et d'activer sélectivement les voies bénéfiques afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique tout en réduisant les effets indésirables demeure un défi pharmacologique majeur. Nos recherches visent à comprendre comment les GPCR reconnaissent et répondent à différents ligands, et comment cette sélectivité fonctionnelle peut être exploitée pour optimiser la conception et l'efficacité des médicaments. En utilisant le récepteur de l'angiotensine II de type 1 (AT1R) et le récepteur de la prostaglandine $F_2\alpha$ (FP) comme modèles, deux régulateurs essentiels des fonctions cardiovasculaires et du muscle lisse, nous combinons des approches biophysiques et de signalisation avancées avec la modélisation moléculaire et les simulations pour élucider comment de subtiles modifications structurales contrôlent les réponses du récepteur, notamment l'activation préférentielle des voies couplées à la protéine G ou à la β-arrestine. Nous mettons en évidence de nouveaux sites allostériques au sein des récepteurs, mécanismes, ainsi que des ligands capables d'activer finement leurs réponses. Ensemble, ces découvertes approfondissent notre compréhension moléculaire de la signalisation des GPCR et ouvrent la voie au développement de traitements plus sûrs et plus sélectifs ciblant des maladies complexe.

Conférences plénières | Plenary lectures

Pr Ayman ElAli

Professeur titulaire
CHUL
Axe Neuroscience

Immune-vascular nexus in brain diseases: regulatory mechanisms and therapeutic opportunities

Cerebrovascular diseases, mainly stroke and cerebral small vessel disease (CSVD), constitute a major cause of death and disability of the adults in Canada. These conditions increase the risk of neurological complications such as dementia, including Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD), as well as psychiatric disorders, including depression and stress. The vascular network, which comprises endothelial and perivascular cells, integrates, coordinates and processes signals from neighbouring glial cells, neurons and immune cells to generate critical functions that include cerebral blood flow (CBF) regulation, blood-brain barrier (BBB) maintenance, vascular stability, neuronal plasticity and immune modulation. The overwhelming findings are outlining increased interactions among neural and non-neural cells in brain injuries, with common molecular features linked to vascular remodeling, inflammation, and extracellular matrix molecules (ECM) organization. Vascular cells act as gatekeepers of neurovascular functions and potently respond to injuries ranging from death to structural and functional adaption, which decisively affect damage progression and maturation. The talk will focus on presenting recent findings from the lab with the objective of providing novel mechanistic insights into how vascular responses affect neuronal outcomes in cerebrovascular diseases.

Conférences plénières | Plenary lectures

Pr Nicolas Dumont

Professeur titulaire
Chaire de recherche du Canada sur les cellules souches et les maladies neuromusculaires

Cibler les cellules souches comme nouvelle avenue thérapeutique pour les maladies neuromusculaires.

Il existe plus de 200 maladies neuromusculaires d'origine génétique, qui sont classées comme maladies rares. La plupart de ces maladies vont affecter la structure ou la fonction des fibres musculaires, les cellules responsables de la contraction musculaire. Cependant, il y a une accumulation de preuves suggérant que les cellules souches musculaires sont également affectées dans ces maladies. Les cellules souches musculaires, aussi appelées cellules satellites, sont responsables du développement et de la régénération des muscles. Ainsi, la progression de plusieurs maladies neuromusculaires ne serait pas seulement causée par la dégénérescence des fibres musculaires, mais aussi par leur incapacité à régénérer de façon efficace. Ces découvertes ont mené à l'apparition d'une nouvelle classe de maladies musculaires, les « satellite cell-opathies ». Notre laboratoire s'intéresse à mieux comprendre comment les cellules souches musculaires sont affectées dans ces différentes maladies, incluant des myopathies dont la prévalence est particulièrement élevée au Québec, telles que la dystrophie myotonique de type 1 et la dystrophie musculaire oculopharyngée. Nous visons à définir la signature moléculaire de ces cellules en utilisant différentes technologies, comme la transcriptomique à cellule unique, la transcriptomique spatiale, la protéomique, la lipidomique, les cellules souches pluripotentes induites, la modélisation 3D et divers modèles précliniques. Notre objectif est d'utiliser cette signature propre à chaque maladie pour développer des approches de médecine de précision visant à rétablir la fonction des cellules souches musculaires et, conséquemment, la régénération des muscles.

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Débat : *La crise des opioïdes: Regards croisés entre science et vécu*

Pr Gabriel Bossé

Professeur adjoint
Département de psychiatrie et de neurosciences
Université Laval

Camille Sabella-Garnier

Étudiante au doctorat
La GID—Chaire de recherche des IRSC sur le genre et l'intervention en dépendance
Université de Sherbrooke

Journée Phare
17e édition
Congrès québécois en sciences de la santé

Débat - *Ozempic: Avancée pharmacologique ou dérive sociétale ?*

Dr André Carpentier

Directeur scientifique du CRCHU, chercheur au sein de l'axe de recherche Diabète, obésité et complications cardiovasculaires
Université de Sherbrooke

Pr Jean-Philippe Drouin-Chartier

Professeur agrégé, Nutritionniste-diététiste, Ordre Professionnel des Diététistes du Québec
Université Laval

Journée Phare
17e édition
Congrès québécois en sciences de la santé

Table ronde | Roundtable

« Résultats négatifs, reproductibilité, transparence : mieux partager pour faire avancer la recherche »

Marie-Claude Battista

Directrice du bureau de la valorisation et des partenariats
Université de Sherbrooke

Pre Nathalie Rivard

Vice-doyenne aux études supérieures, à la recherche et à l'innovation
Université de Sherbrooke

Pr François Claveau

Titulaire de la Chaire de recherche du Canada en épistémologie pratique
Université de Sherbrooke

Camille-Hélène St-Aubin

Bibliothécaire, M.Sc., M.S.I.
Université de Sherbrooke

Journée Phare

— 17e édition —

Congrès québécois en sciences de la santé

Résumés | Abstracts

Présentations orales | Oral presentations

Oral #

1

Repenser l'obésité à travers la plasticité cérébrale : Le rôle des neurones nouvellement générés

Carl Marchand (1), Alyssa Breton Morin (1), Hugo Ferron (1), Alexandre Fisette (1).
(1) Département de biologie médicale, Université du Québec à Trois-Rivières

L'obésité constitue l'un des plus grands défis de santé publique moderne. Bien que les interventions basées sur les régimes, l'activité physique ou la pharmacologie produisent des effets encourageants à court terme, une reprise pondérale est quasi inévitable. Cette situation reflète un manque de compréhension des mécanismes centraux qui contrôlent la balance énergétique et freinent l'efficacité des thérapies actuelles. L'hypothalamus, un véritable centre de contrôle du métabolisme, pourrait jouer un rôle clé par l'entremise d'un phénomène encore mal compris : la génération de nouveaux neurones, ou neurogenèse. Ces neurones nouvellement formés pourraient remodeler les circuits hypothalamiques et influencer des processus essentiels tels que l'appétit, la dépense énergétique et le poids corporel. Cependant, leur origine, leur nature et leur rôle fonctionnel demeurent largement inconnus.
Ce projet vise à caractériser cette neurogenèse adulte dans l'hypothalamus et à en définir l'impact sur la balance énergétique. Grâce à un modèle murin transgénique innovant combiné à un marquage fluorescent, nous suivons la différenciation des cellules progénitrices en neurones. Nous évaluons aussi comment différents contextes métaboliques comme la diète, l'activité physique et le sexe biologique influencent ce processus. Nos résultats préliminaires confirment que certaines conditions métaboliques modulent fortement la neurogenèse hypothalamique. La validation d'un second modèle murin est en cours afin de manipuler sélectivement ces neurones (activation/inhibition pharmacologique par chirurgie stéréotaxique), combinée à une analyse en temps réel du métabolisme via des cages métaboliques.
En apportant un éclairage sur la plasticité cérébrale et son rôle dans le contrôle du poids corporel, cette recherche pourrait inspirer de nouvelles approches thérapeutiques, alliant pharmacologie et interventions comportementales, pour mieux lutter contre l'obésité et ses complications métaboliques.

Oral #

2

Développement d'analogues macrocycliques de l'apéline-13 conjugués à l'Angiopep-2 pour une analgésie non opioïdergique efficace et sécuritaire

Alexandre Tremblay (1), Kien Tran (1), Magali Chartier (1), Léa Théroux (1), Jérôme Côté (1), Isabelle Brochu (1), Alexandre Murza (1), Jean-Michel Longpré (1), Pierre-Luc Boudreault (1), Philippe Sarret (1).

(1) Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke

La douleur chronique touche environ un Canadien sur cinq et engendre des coûts annuels dépassant 38 milliards de dollars. Les opioïdes, bien qu'utilisés pour les douleurs modérées à sévères, présentent des risques majeurs de tolérance, de dépendance et d'abus. Selon Statistique Canada et l'OMS, une proportion importante de patients développe une utilisation problématique, soulignant la nécessité d'alternatives analgésiques sûres et efficaces.

L'apéline-13 (Ape-13), ligand endogène du récepteur APJ exprimé dans plusieurs régions du système nerveux central, participe à la modulation de la nociception. Son administration intrathécale induit une analgésie marquée, mais sa dégradation rapide et sa faible perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BHE) limitent son potentiel thérapeutique.Nous avons conçu An2-KT04-44, un analogue macrocyclique d'Ape-13 conjugué à l'Angiopep-2, visant à franchir la BHE et à procurer une analgésie prolongée après injection périphérique. Des essais de radioliaison et de BRET ont confirmé son affinité pour le récepteur APJ et mis en évidence un recrutement partiel des β-arrestines 2, suggérant un risque réduit d'effets hémodynamiques. Les études de stabilité plasmatique ex vivo ont démontré une résistance accrue à la dégradation enzymatique (> 24h). De plus, An2-KT04-44 a montré une efficacité analgésique robuste dans plusieurs modèles de douleur chez le rat, sans effet sur la pression artérielle. Les travaux en cours visent à confirmer son passage à travers la BHE par perfusion cérébrale et imagerie TEP, ainsi qu'à évaluer d'autres analogues d'Ape-13 présentant des profils de signalisation biaisée distincts.

Ce projet ouvre la voie à une nouvelle génération d'analgésiques non opioïdergiques offrant un soulagement durable, efficace et sécuritaire, tout en approfondissant la compréhension du système apéline-APJ.

Oral #

3

Prenatal exposure to antidepressants is associated with infants' emotion regulation at 6 months: exploratory analysis

Éloïse Garneau (1), Virginie Gillet (1), Jonathan Posner (2), Ardesheer Talati (3), Annie Ouellet (1), Larissa Takser (1).

(1) Faculty of Medicine and Health Science, Université de Sherbrooke, (2) Psychiatry, Child and Familial Mental Health, Duke University, (3) Clinical Neurobiology and Psychiatry, Columbia University

The use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) has increased significantly in recent years. We know that they cross the placenta and enter the fetal bloodstream. Emerging evidence suggests that SSRI exposure during pregnancy may affect the development of specific brain structures, such as limbic circuits and fronto-limbic interactions, which increases the risk of emotional dysregulation in offsprings. In this study, we assessed emotional reactivity at 6 months of age in infants from the MYRNA cohort using the Laboratory Temperament Assessment Battery (Lab-TAB).

Two groups were compared: infants prenatally exposed to SSRIs (n=13) and non-exposed controls (n=52). We analyzed behavioral responses during the "Gentle Arm Restraint" task, which measures anger-related reactivity, focusing on both latency to reaction and intensity of emotional expression. Infants exposed to SSRIs showed a shorter latency to react but exhibited lower intensity in their anger responses compared to non-exposed infants. Trends were also observed for latency to anger and vocal distress.

These findings contribute to a better understanding of the potential early behavioral effects of prenatal SSRI exposure and add to the growing body of literature on the developmental impact of antidepressant use during pregnancy.

Oral #

4

Chroniques du plexus choroïde : la réponse IFN-I au fil du vieillissement et des espèces

Etchebest A[12], Avila-Lopez J[12], Martinez-Thomas JA[12], Dion A[126], Amiot F[12], Rocha JA[12], Avino M[3], Miard S[4], Picard F[45], Plourde M[26], Pifferi F[7], Laurent B[12]

[1] Département de Biochimie et Génomique Fonctionnelle, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada, [2] Centre de Recherche sur le Vieillissement, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, Sherbrooke, QC, Canada, [3] Plateforme de bioinformatique, Département de Biochimie et Génomique Fonctionnelle, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada, [4] Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, Canada, [5] Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec, Canada, [6] Département de Médecine, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada,[7] Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), France

Contexte et objectifs: Le plexus choroïde (PC) est une structure épithéliale située dans chaque ventricule du cerveau qui produit le liquide céphalorachidien (LCR), élimine les métabolites cérébraux et sécrète des molécules neurotrophiques. Avec l'âge, le PC s'inflamme et ses fonctions déclinent, contribuant à l'apparition de maladies neurodégénératives. Cette étude vise à comparer le vieillissement du PC et la réponse inflammatoire liée à l'âge dans deux modèles : la souris et le microcèbe (Microcebus murinus), un primate non humain.Modèles et méthodes. Nous avons analysé le PC de souris jeunes et âgées (6 vs 24 mois) et de microcèbes jeunes et âgés (28 vs 88 mois) afin de caractériser la réponse inflammatoire de l'interféron de type I (IFN-I) à travers l'expression des gènes IFIT1 et IRF7. Les changements d'expression génique ont été étudiés par transcriptomique et par RNAscope, puis validés par immunofluorescence.

Résultats: Les analyses transcriptomiques et RNAscope montrent que le vieillissement du PC entraîne une augmentation significative de IFIT1 et IRF7 chez la souris mais pas chez le lémurien. Cependant, l'immunofluorescence révèle une activation de la réponse IFN-I dans les deux espèces, suggérant une activation conservée mais différenciée : principalement transcriptomique chez la souris et protéostatique chez le microcèbe. De plus, cette signature inflammatoire provient des cellules épithéliales et non des cellules immunitaires, indiquant une réponse intrinsèque du PC.

Conclusions: Cette étude met en lumière, par une approche multi-espèces, une réponse inflammatoire IFN-I conservée au cours du vieillissement, tout en révélant des mécanismes spécifiques à chaque espèce. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour cibler l'inflammation du PC afin de prévenir les maladies neurodégénératives.

Oral #

5

Comment l'hyperoxie affecte le développement des macrophages alvéolaires?

Katryna Boudreau (1,2), Mélissande Osouf (1,2), Pascale Lebeau (1,2), Geneviève Pépin (1,2), Erwan Pernet (1,2).

(1) Département de Biologie Médicale, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada (2) Groupe de Recherche en Signalisation Cellulaire (GRSC), Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est la complication respiratoire la plus commune associée à la prématurité, caractérisée par un développement alvéolaire simplifié, une angiogenèse aberrante et de la fibrose. Elle résulte principalement de l'inflammation pulmonaire et du stress oxydatif induits par la ventilation mécanique et les thérapies d'oxygène. Cependant, les mécanismes reliant le stress oxydatif, l'inflammation et le développement pulmonaire restent mal compris à ce jour – ce qui limite ainsi le développement de thérapies novatrices.

Les résultats de ma maîtrise ont montré qu'une exposition néonatale à l'hyperoxie (>95% O2) pendant 3 jours altérait le développement et le phénotype des macrophages alvéolaires (MA). Sachant que leur différenciation et leur maturation se font dans les 3 premiers jours de vie, nous émettons l'hypothèse que l'hyperoxie affecte la signalisation du GM-CSF et/ou du TGF-β, deux cytokines clés pour la différenciation et la maturation des MA, affectant ainsi leur développement. Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé un modèle murin d'hyperoxie néonatale in vivo et un modèle cellulaire d'hyperoxie in vitro pour réaliser diverses analyses de phénotype par cytométrie en flux et d'expression par ELISA ou RT-qPCR. Nos résultats jusqu'à maintenant ont montré que l'hyperoxie altère le phénotype des MA in vivo qui se traduit par une baisse de l'expression de Siglec-F et de CD11c, et une augmentation de CD11b. Ce phénotype dit "immature" est également observé in vitro et est associé à une suppression de la réponse inflammatoire (p. ex. IL-6, TNF, CXCL1) en réponse au LPS. Ceci pourrait expliquer pourquoi les enfants DBP sont plus susceptibles aux infections bactériennes.

Nous espérons que notre étude permettra d'améliorer nos connaissances sur l'inflammation, le stress oxydatif et le développement pulmonaire, puis d'ultimement révéler une cible thérapeutique novatrice pour les prématurés susceptibles de développer la DBP.

Oral #

6

Illuminating and Eliminating Glioblastoma: First-in-class Brain-Penetrant Theranostic Probes Targeting the Apelin Receptor

Victoria Tremblay (1), Émile Breault (1), Mélissa Villatte (1), Samia Ait-Mohand (1), Véronique Dumulon-Perreault (2), Marc-André Bonin (1), Jérôme Côté (1), Jean-Michel Longpré (1), Brigitte Guérin (2), Élie Besserer-Offroy (1,) Philippe Sarret (1).

(1) Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke, (2) Département des sciences imagerie médicale et radiations

Glioblastoma is the most aggressive and life-threatening form of brain cancer , characterized by high recurrence and a 5-year survival rate of only 4%. We recently identified the apelin receptor (APJ), a class A GPCR, as a promising therapeutic target for glioblastoma. Bioinformatic analyses of The Cancer Genome Atlas (TCGA) revealed APJ overexpression in 25-35% of glioma tumors. Based on these findings, we propose a dual diagnostic and theranostic strategy using radiolabeled APJ ligands, that can both confirm receptor expression by PET imaging and deliver targeted radiotherapy when labeled with a therapeutic isotope.

To this end, we rationally designed a series of [64Cu] labeled APJ ligands by conjugating apelin-13 derivatives (the endogenous ligand) with the blood-brain-barrier shuttle Angiopep-2. All chimeric peptides displayed nanomolar affinity for APJ. Using NanoBiT-based biosensors, we assessed their cellular uptake and found internalization profiles similar to the endogenous ligand, allowing cytoplasmic delivery and potential proximity to the nucleus for inducing DNA damage and apoptosis. In vivo stability and whole body biodistribution studies in CD1 mice revealed favorable pharmacokinetics properties, with moderate plasma protein binding (37–58%) and low accumulation in vital organs (e.g., heart, liver). An orthotopic U87-MG tumor model was also established to enable forthcoming PET and MRI studies with brain-penetrant radioligands.

Overall, these novel APJ-targeted theranostic probes show strong potential as precision medicine tools for the diagnosis and treatment of glioblastoma."

Oral #

7

Imagerie de la contribution de l'inflammation cérébrovasculaire précoce dans la maladie d'Alzheimer

Evgeniia Molokova (1), Dina Sikpa (1), Réjean Lebel (1), Rona Graham (1), Mélanie Plourde (1), Martin Lepage (1)
(1) Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence. Elle détruit considérablement la vie des patients et de leurs familles et représente un fardeau socio-économique considérable. Nous menons un projet de recherche visant à mieux comprendre les événements pathologiques précoces conduisant à la démence.
En particulier, nous étudions comment l'inflammation cérébrovasculaire (ICV) peut contribuer à la maladie. Les données de la littérature suggèrent que la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 (VCAM-1) pourrait être à la fois un biomarqueur d'imagerie précoce et un acteur moléculaire clé dans l'apparition et la progression de la MA. Notre objectif est de déterminer si VCAM-1 peut prédire l'apparition et la progression de la maladie plus tôt que tout autre biomarqueur neuroinflammatoire dans les cellules gliales, comme la protéine translocatrice (TSPO).
Le projet est mené sur un modèle murin de MA à début tardif (apolipoprotéine E epsilon-4, APOE4), représentatif de l'évolution de la maladie chez la majorité des patients, et sur ses souches témoins (type sauvage et APOE3) des deux sexes et de différents âges (de 2 à 13 mois). Nous utilisons des techniques éprouvées telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) pour détecter les biomarqueurs d'intérêt. De plus, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est évaluée par IRM dynamique avec contraste (DCE-IRM). Les résultats d'imagerie sont comparés aux données ex vivo - immunofluorescence multiple dans le tissu cérébral. Nos résultats in vivo et ex vivo ont révélé mis en surexpression de VCAM-1 dans un modèle murin de MA à des stades précoces, confirmant l'impact possible de plusieurs facteurs, dont le sexe, l'âge et le stress.
Nous avons également découvert que la TSPO peut être surexprimée par les cellules endothéliales au début de la MA alors que son expression est couramment attribuée à la microglie.

Oral #

8

Éfficacité combinée de la thérapie photothermique et de l'inactivation des neurones sensoriels contre le mélanome métastatique.

Alissa R. Dory (1,2), Ahad Mohammadi(1,2), Christos Boutopoulos(2,3), Sébastien Talbot(4).

(1) Institut de génie biomédical, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada (2) Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec, Canada (3) Département d'ophtalmologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada (4) Département des sciences biomédicales et moléculaires, Université Queen's, Kingston, Canada

Le cancer cause environ 30 % des décès dans le monde. Bien que le système immunitaire soit conçu pour éliminer les cellules anormales, une activation prolongée de certains récepteurs immunitaires peut entraîner leur épuisement fonctionnel, réduisant leur efficacité antitumorale.

Des travaux récents en neuro-immunologie ont révélé que les tumeurs sécrètent des facteurs favorisant leur innervation. Notre équipe a montré que le mélanome est hyperinnervé par des neurones sensoriels Trpv1+ libérant le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), qui aggrave l'épuisement des lymphocytes T cytotoxiques. En ciblant RAMP1, récepteur du CGRP, nous avons partiellement restauré la fonction des cellules T et ralenti la progression tumorale. La thérapie photothermique (PTT) est une approche innovante utilisant la lumière proche de l'infrarouge pour détruire localement les tumeurs. L'irradiation ciblée induit une mort cellulaire immunogène par hyperthermie, stimulant ainsi les réponses immunitaires antitumorales. En clinique, la PTT améliore la qualité de vie et la survie des patients atteints de mélanome.

Nous avons émis l'hypothèse qu'une triple combinaison – PTT, inactivation des neurones Trpv1+ et inhibition des points de contrôle immunitaires – renforcerait l'immunité antitumorale. Nos données sur un modèle murin de mélanome sont prometteuses : ce protocole a ralenti la croissance tumorale ($p=0,0003$), amélioré la survie et induit une rémission complète chez 42 % des souris. Après réexposition tumorale, 84 % sont restées indemnes, suggérant une mémoire immunitaire durable.

Cette approche combinée pourrait constituer une avancée majeure contre le mélanome métastatique en réengageant le système immunitaire pour une réponse durable et efficace.

Oral #

9

Monitoring Multiple Sclerosis Progression with a Wearable Device

Cassidy Tomlinson (1), Ariane Khatiz (2), Dr. Emmanuelle Lapointe (3,4), Dr. Blanche Perraud (3,4), Alexandr Staritcin (5), & Dr. Denis Gris (1,2).

(1) Programme d'immunologie, Université de Sherbrooke, (2) Département de pharmacologie-physiologie, Université de Sherbrooke, (3) Département de médecine, Université de Sherbrooke, (4) Service de neurologie - CIUSSS de l'Estrie-CHUS, (5) CÉGEP de Sherbrooke

Multiple sclerosis (MS) is the most prevalent neurological disorder in young adults. It is characterized by unpredictable inflammatory events called relapses that cause or worsen symptoms, including fatigue, reduced sleep quality, mobility limitations, poor thermal regulation, and autonomic dysfunction. Besides relapse-attributed worsening (RAW), progression independent of relapse activity (PIRA) contributes to chronic neurodegeneration and disability accumulation.

We hypothesize that changes in physiological parameters such as sleep stage durations, physical activity, and autonomic nervous system function will reflect MS patients' RAW and PIRA events that lead to worsening clinical scores. These physiological changes will also provide context for the poor adaptability of MS patients to environmental changes separate from progression.

The study includes 23 participants (17 MS patients & 6 healthy controls (HC)) who continuously wore Oura Ring fitness trackers. MS patients had follow-ups every 6 months to update clinical assessments, such as the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Sleep stages were determined from heart rate. Autonomic function was assessed through heart rate variability (HRV), specifically the root mean square of successive differences (RMSSD) and the low/high frequency HRV ratio. Data was analyzed in Python using linear regression, Kruskal–Wallis, and 2-way ANOVA with Tukey post hoc tests to assess significance.MS patients exhibit greater seasonal variation in physiological parameters than HCs. Worsening EDSS scores correlate with reduced time in deep and REM sleep stages ($p= 0.02$ & 0.18). As EDSS scores increase, RMSSD decreases ($p= 0.01$) and the low/high HRV frequency ratio increases ($p = 0.02$), indicating declining autonomic balance associated with disease progression.

Long-term data from wearable devices can assist physicians in monitoring disease progression between clinical assessments through associations to physiological fluctuation.

Oral #

10

La colite ulcéreuse: comprendre la dysbiose via la modulation du microbiote par les phages

Ally Champoux (1), Annie Chénard (1), Serena Tuytschaevers (1), Marie-Josée Langlois (2), Maëlis Nephtalie Garba (2), Krystina Rhéaume (2), Élodie Jolicoeur (1), Myriam Allman (1), Nathalie Rivard (2), Louis-Charles Fortier (1).

(1) Département de microbiologie et d'infectiologie de l'Université de Sherbrooke, (2) Département d'Immunologie et de Biologie cellulaire de l'Université de Sherbrooke

La colite ulcéreuse (CU) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, encore mal comprise et sans traitement curatif. Une dysbiose du microbiote intestinal est souvent observée chez les patients, mais les espèces bactériennes impliquées varient selon les études. Une hypothèse pourrait expliquer ces incohérences : certaines souches d'une même espèce seraient pro-inflammatoires, tandis que d'autres seraient anti-inflammatoires.

Nous utilisons un modèle murin inductible de CU, développé par la Pre Natalie Rivard, dans lequel une dysbiose similaire est observée. Des analyses du microbiome par séquençage du gène 16S ont révélé une augmentation de Phocaeicola vulgatus, une espèce associée à la pathologie dans la littérature. Mon projet vise à évaluer si les souches de P. vulgatus varient entre souris saines et malades, et si leur expansion peut être limitée par l'utilisation de bactériophages ciblant cette espèce.Des isolats de P. vulgatus provenant de souris malades ont été séquencés, et les analyses bio-informatiques ont permis d'identifier six souches distinctes. Le pangénome généré avec Anvi'o-8 a permis de révéler des variations génétiques. GeNomad et DefenseFinder ont permis d'identifier que des mécanismes de résistance aux phages, des prophages et des plasmides distinguaient les souches analysées. Des phages infectant P. vulgatus ont été isolés et trois, sélectionnés selon leur efficacité d'infection, sont testés in vivo. Ces essais évaluent leur survie intestinale, leur impact sur les symptômes et la modulation du microbiote.

Ce projet pourrait démontrer l'utilité des bactériophages pour moduler le microbiote intestinal et ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour la CU.

Oral #

11

Un ligand apelinergique prometteur pour la fonction des cellules musculaires lisses en condition de diabète

Victoria Pruneau (1), Stéphanie Larrivée Vanier (1), Pedro Geraldes (1,2).

(1) Centre de recherche du CHUS, Université de Sherbrooke, (2) Service d'endocrinologie, département de médecine de l'Université de Sherbrooke

La maladie artérielle périphérique (MAP) est une des principales causes des amputations non-traumatiques et le diabète est un facteur de risque de la MAP. Notre laboratoire a démontré qu'un traitement à l'apeline améliore la néovascularisation et la reperfusion sanguine chez les souris diabétiques (DM) ischémiques.

Objectif: Caractériser les effets de l'ELABELA (ELA), un autre ligand du récepteur APJ, sur (1) la fonction et la signalisation des cellules musculaires lisses (CML) et (2) la revascularisation dans un modèle murin diabétique déficient pour le récepteur APJ spécifiquement dans les CML. Méthodes: Des CML bovines, délétées ou non pour le récepteur APJ, grâce à un siRNA, ont été exposées à des concentrations normales (5,6mM; NG) ou élevées (25nM; HG) de glucose pendant 48h, puis à l'hypoxie (<1%O2) pendant 24h et stimulées avec de l'ELA (500nM). La migration, prolifération et signalisation ont été évaluées. In vivo, des souris non-DM et DM avec ou sans délétion du récepteur APJ dans les CML (APJCML-/-) ont subi une ligature de l'artère fémorale et un traitement d'ELA avec une pompe osmotique. La reperfusion sanguine a été suivie pendant 28 jours.

Résultats: Nos données suggèrent que les CML stimulées à l'ELA ont une migration augmentée, mais elle ne diminue pas lors de la délétion d'APJ. Les souris DM traitées avec de l'ELA (75%) ont une meilleure reperfusion que les souris DM non traitées (55%).

Conclusion: L'ELA a un effet important sur la fonction angiogénique des CML et l'ELA semble avoir des effets indépendants du récepteur APJ dans les CML.

Oral #

12

Importance du gène GAPDHP1 dans le maintien des fonctions mitochondriales neuronales

Isabelle Perron-Lépine (1), Joelle Vincent(1), Antoine Levenes (2), Félix-Antoine Trifiro(1), Guillaume Provost(3), Benoit Laurent (3), Marie A. Brunet(1).

(1) Institut de recherche sur le cancer, Université de Sherbrooke, (2) Département de biologie, Université de Sherbrooke, (3) Pavillon de santé de précision et de recherche translationnelle, Université de Sherbrooke

De récents progrès ont révélé la traduction de séquences codantes non canoniques (ncCDS) chez l'homme, 25 % des ncCDS se trouvent dans les pseudogènes. Les pseudogènes, considérés comme des répliques dégradées, sont marginalisés dans les analyses de génomique/transcriptomique et sont absents des bases de données protéiques. Cependant, leur identification cohérente par spectrométrie de masse (MS) remet en question leur définition. Certains gènes possèdent un nombre exceptionnellement élevé de pseudogènes, tels que GAPDH.

P1 est une protéine issue d'un pseudogène de GAPDH. P1 a été détecté dans 18 études indépendants avec une couverture de séquence de 82 % (peptides uniques). P1 a été trouvé exclusivement dans les mitochondries. L'analyse génomique a suggéré que l'annotation de P1 devrait être étendue de 76 pb en 5’ et de 201 pb en 3’. La mise à jour de l'annotation a permis d'augmenter de 6 fois le nombre de lectures mappées de manière unique provenant du RNAseq et a mis en évidence une régulation significativement à la baisse de P1 dans l'hippocampe des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA). Les cellules neuronales avec suppression de P1 présentaient une diminution significative de 68 % de la respiration basale, de 57 % de la production d'ATP et de 67 % de la respiration maximale. P1 a été trouvé interagissant avec Mic60, une protéine essentielle du complexe MICOS, importante pour la formation des jonctions de crêtes et le bon fonctionnement mitochondrial. P1 est significativement régulé à la baisse (diminution de 90 %) lors de la différenciation neuronale saine. Cela pourrait refléter le passage d'un métabolisme de progéniteur prolifératif vers la phosphorylation oxydative dans les neurones.

Nos données suggèrent que la régulation à la baisse de P1 chez les patients atteints de MA fait partie d'une réponse au stress inadaptée, revenant vers un profil métabolique de type progéniteur qui accélère finalement la défaillance mitochondriale.

Journée Phare

— 17e édition —

Congrès québécois en sciences de la santé

Programme | Schedule

Présentations par affiche | Posters

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Session d'affiche #1

Mardi 25 novembre, 10h45 – 11h45

#	Nom	#	Nom	#	Nom	#	Nom
1	Simon Bache	21	Léo Eusebi	41	Nicolas Joyal	61	Camille Ingrand
3	Arielle Bédard	23	Maëlis Nephtalie Garba	43	Julian Sowon Jung	63	Sehrish Khan
5	Jérôme Bellemare	25	Laiyen Garcia Delgado	45	Nathan Meneboo	65	Matthieu Lepage
7	Victor Croisetiere	27	Rosalie Grégoire	47	Rabelani Negota	67	Lescalet Gaëlle
9	Maxime Fréchette	29	Émile Grenier	49	Elizabeth Boivin	69	Chaimaa Ouertane
11	Gabrielle-Lee Gaudreau	31	Elodie Jolicoeur	51	Angela Chen	71	Olivier Perreault
13	Félix Goudreau	33	Marta Turri	53	Antony Di-Cicco	73	Stupnitskaia P
15	Dung N. A. Hoang	35	Léa Ferreira	55	Louis Doucet	75	Andrew Umansky
17	Tony-Carlo Blanchette	37	Alyssa Filaj	57	Élie Fiogbé		
19	Aurore Chemla	39	Oriane Herviault	59	Alec Girling		

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Session d'affiche #2

Mardi 25 novembre, 14h – 15h

#	Nom	#	Nom	#	Nom	#	Nom
2	Alexandre Joushomme	22	Juan David Millan	42	Matys Brière	62	Louis-Philippe Chaumont
4	Gabriel Lemieux	24	Rose-Marie Pelletier	44	Alexandr Staritcin	64	Jean-Christophe Dubois
6	Ghizlane Loubane	26	Sammy Pépin	46	Jacinthlyn Sylvia Suresh	66	Alexandre Gagné
8	Shirley Meyer	28	Alicia Rodgers	48	Mélissa Villatte	68	Anthony Glaude
10	Shawn Pires Mendes	30	Juliane Sévigny	50	Mélodie Grondin-Lavigne	70	Virginie Goulet
12	Isabella Ruvo	32	Anne-Pascale Tremblay	52	Ariane Kek-Laflamme	72	Éloïse Guérin
14	Ibrahim Soumana Adamou	34	Marie-Pier Poulin	54	Mohamed-Ilias Kourid	74	Ommay Habiba
16	Léa Théroux	36	Damien Reid	56	Mehdi Lebbal		
18	Naïm Jos	38	Pierre Luc Robidas	58	Nasrin Rafiei		
20	Noah Lemay	40	Salomé Sabatié	60	Camille Bazin		

Journée Phare

— 17e édition —

Congrès québécois en sciences de la santé

Résumés | Abstracts

Présentations par affiche | Posters

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Biochimie, chimie et chimie médicinale

Session d'affiche #1

#	Nom
1	Simon Bache
3	Arielle Bédard
5	Jérôme Bellemare
7	Victor Croisetiere
9	Maxime Fréchette
11	Gabrielle-Lee Gaudreau
13	Félix Goudreau
15	Dung N. A. Hoang

Session d'affiche #2

#	Nom
2	Alexandre Joushomme
4	Gabriel Lemieux
6	Ghizlane Loubane
8	Shirley Meyer
10	Shawn Pires Mendes
12	Isabella Ruvo
14	Ibrahim Soumana Adamou
16	Léa Théroux

Affiche / Poster #

1

Analyse du rôle de PABPN1 dans la polyadénylation et l'épissage à l'aide de séquençage par nanopores

Simon Bache (1,2), Anne-Marie Landry-Voyer (1), Lauren Kwiatek (1), Karine Choquet (1,2), François Bachand (1)

(1) : Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooke (2) : Centre de Recherche sur le Vieillissement

PABPN1 est une protéine nucléaire qui se lie aux queues poly(A). Plusieurs rôles dans le métabolisme de l'ARN ont été attribués à PABPN1. Tout d'abord, la liaison initiale de PABPN1 aux queues poly(A) stimule leur élongation. PABPN1 est également impliquée dans l'export nucléaire des ARN polyadénylés, dans la régulation de la polyadénylation alternative, ainsi que dans la dégradation nucléaire des ARN. Des analyses récentes ont montré que la déplétion de PABPN1 entraîne une augmentation de la rétention d'introns. Cependant, les multiples fonctions de PABPN1 sont le plus souvent étudiées de manière indépendante, de sorte que nous ignorons si elles sont couplées mécaniquement ou fonctionnellement. Nos objectifs sont d'élucider le rôle de PABPN1 dans l'épissage et d'étudier le couplage entre ses différentes fonctions.

Nous avons déplété PABPN1 dans des cellules HeLa à l'aide de shRNA (shPABPN1), suivi d'un fractionnement cellulaire afin d'isoler l'ARN cytoplasmique et nucléaire. Chaque échantillon d'ARN a été soumis à un séquençage direct de l'ARN par nanopore, ce qui permet d'estimer la longueur des queues poly(A) et d'étudier la coordination entre polyadénylation et épissage grâce à des lectures longues.

Nos analyses ont montré que la déplétion de PABPN1 induit une augmentation de la rétention des introns terminaux et un raccourcissement global des queues poly(A). Les transcrits avec des introns terminaux retenus dans les noyaux shPABPN1 avaient tendance à posséder des queues poly(A) plus longues dans les cellules témoins. Nous avons également observé une accumulation nucléaire de transcrits et une augmentation de l'utilisation de sites de polyadénylation proximaux suite à la déplétion de PABPN1.

Ensemble, nos résultats mettent en évidence plusieurs fonctions de PABPN1 et suggèrent un couplage potentiel entre ses rôles dans la polyadénylation et l'épissage, indiquant que la queue poly(A) pourrait contribuer à la régulation de l'épissage du dernier intron via PABPN1.

Affiche / Poster #

2

Développement d'un inhibiteur sélectif de TMPRSS13 comme nouvelle stratégie thérapeutique contre le cancer du sein triple négatif

Alexandre Joushomme (1), Antoine Désilets (1), Alice Gravel-Trudeau (1), Pierre-Luc Boudreault (1), Richard Leduc (1)

(1) : Department of Pharmacology-Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada.

Les cancers du sein triple négatif (TNBC) représentent environ 15 % des cas de cancer du sein et se caractérisent par l'absence de récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et HER2. Cette particularité rend les traitements conventionnels inefficaces, soulignant l'urgence d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Parmi celles-ci, TMPRSS13, une protéase à sérine transmembranaire de type II (TTSP), émerge comme un candidat prometteur. Sa surexpression dans les TNBC est associée à un pronostic défavorable, et la baisse de son expression dans des modèles in vitro entraîne une réduction de la prolifération et de l'invasion cellulaire, tout en augmentant la sensibilité à certains agents chimiothérapeutiques.

Cependant, l'utilisation d'un inhibiteur spécifique de TMPRSS13 n'a pas encore été validé comme approche thérapeutique. Pour combler ce manque, nous avons criblé une banque de 65 composés peptidomimétiques qui possèdent un motif kétobenzothiazole (kbt), conçu pour piéger la sérine essentielle à l'activité catalytique. Nous avons ainsi identifié le N-0430, un inhibiteur présentant une affinité nanomolaire pour TMPRSS13 (Ki=5.3 nM) et actif in cellulo. Des tests préliminaires ont montré que le N-0430, ainsi que de petits ARN interférents (siRNA) ciblant TMPRSS13, réduisent la prolifération des cellules de cancer du sein MCF-7. Nous poursuivrons les expérimentations (prolifération, invasion) sur des lignées TNBC (BT-20, HCC1937, HCC70, MDA-MB-453 et MDA-MB-468). Enfin, nous étudierons si N-0430 potentialise l'efficacité de chimiothérapies standards telles que le paclitaxel et le carboplatine dans ces mêmes lignées.

Cette étude constitue une première étape vers le développement d'inhibiteurs ciblant TMPRSS13, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les cancers du sein triple négatif et potentiellement d'autres cancers où cette protéase est surexprimée.

Affiche / Poster #

3

Nouvel algorithme apprenant pour mesurer l'impact translatomique de variants génétiques

Arielle Bédard (1), Francis Bourassa (1), Marie Brunet (1)

(1) : Département de pédiatrie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Pour la majorité des variants associés au cancer, le mécanisme de pathogénicité demeure encore inconnu. Le développement du profilage ribosomique (ribo-seq) a permis de démontrer la traduction pervasive et l'expression de protéines non-canoniques dans plusieurs cas de cancer. Cependant, les méthodologies disponibles pour étudier les changements au niveau translatomiques restent encore limitées, ce qui empêche l'étude à grande échelle de l'impact des variants sur la traduction protéique.

Nous avons donc développé l'outil FOMOnet, un réseau neuronal unidimensionnel qui a la capacité de prédire les séquences codantes d'un transcrit en leur administrant un score de confiance. Le modèle a été entrainé sur des transcrits humains et surpasse les algorithmes existants en identifiant les sites de début de traduction avec une AUC ROC de 99,8% et un FRD de 0,52%.

L'exemple bien caractérisé de NF2 menant à la neurofibromatose a été utilisé et a permis de vérifier que FOMOnet est capable d'identifier des changements au niveau du profil traductionnel d'un transcrit suite à l'introduction de variants. Nous suggérons alors de tester l'ensemble de la banque de données COSMIC regroupant plusieurs mutations associées au cancer, avec FOMOnet pour évaluer l'impact translatomique d'un variant.

Jusqu'à maintenant, l'algorithme a été utilisé sur 15 gènes de la banque COSMIC. 93% des CDS prédits suite à une mutation introduisant un codon stop sont des troncations, comme il est attendu, alors que 5% de ces CDS sont de nouvelles séquences codantes. De plus, 8% des mutations étudiées mènent à l'expression d'une nouvelle séquence codante dans au moins un transcrit et 82% des transcrits expriment une protéine non-canonique suite à l'introduction d'au moins un variant. C'est la première méthodologie permettant d'évaluer l'impact translatomique d'un variant. Nos résultats permettent une exploration plus profonde des mécanismes pathologiques derrière les variants génétiques.

Affiche / Poster #

4

Inhibition à large spectre des protéases à sérine transmembranaire de type II comme stratégie contre les virus respiratoires

Gabriel Lemieux (1), Jimena Pérez-Vargas (2), Antoine Désilets (1), Malihe Hassanzadeh (1), Connor A.H. Thompson (2), Dominic Cliche (3), Isabelle Marois (3), Alice Gravel-Trudeau (1), Alexandre Joushomme (1), Siobhan Ennis (4), Ivan Villanueva (2), Étienne Marouseau (1), Bryan J. Fraser (5,6), William Champagne (1), Matthieu Lepage (1), Masahiro Niikura (4), Cheryl H. Arrowsmith (5,6,7), Martin V. Richter (3), François Jean (2), Richard Leduc (1) et Pierre-Luc Boudreault (1)

(1) : Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke. (2) : Life Sciences Institute, University of British Columbia. (3) : Département de médecine, Université de Sherbrooke. (4) : Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University. (5) : Department of Medical Biophysics, University of Toronto. (6) : Structural Genomics Consortium, University of Toronto. (7) : Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ontario.

Les virus respiratoires représentent une menace majeure pour la santé publique mondiale. L'accroissement du risque zoonotique et des résistances antivirales soulignent l'urgence de développer de nouvelles thérapies antivirales. Les mécanismes d'entrée de nombreux virus respiratoires reposent sur l'activation protéolytique de leur protéine de fusion par des protéases de l'hôte, notamment les protéases à sérine transmembranaires de type II (TTSPs). Parmi celles-ci, TMPRSS2, la matriptase et TMPRSS13, jouent un rôle clé dans la maturation des protéines de fusion du SRAS-CoV-2 et de l'influenza, tandis que HAT et DESC1 peuvent également intervenir selon le tropisme viral. Ainsi, les TTSPs constituent une cible pharmacologique prometteuse pour contrer divers virus respiratoires.

Nous avons précédemment identifié le N-0385 comme un inhibiteur puissant de TMPRSS2, efficace contre le SRAS-CoV-2 dans un modèle murin d'infection. Pour moduler sa spécificité et élargir son spectre antiviral, une banque de 135 dérivés a été criblée pour leur affinité envers TMPRSS2 et leur activité antivirale contre des pseudovirus possédant le spicule du SARS-CoV-2. Dix-neuf molécules ont été sélectionnées et validées, parmi lesquelles le N-0695 et le N-0920 se sont distinguées comme molécules candidates. Ces dernières présentent une forte affinité pour plusieurs TTSPs (hepsine, TMPRSS2, matriptase, HAT, DESC1 et TMPRSS13) et une sélectivité marquée vis-à-vis de protéases hors cible (thrombine, furine).

Les deux composés ont montré une efficacité antivirale notable pour empêcher l'entée des variants du SRAS-CoV-2 EG.5.1 et JN.1 en plus de posséder une activité antivirale contre les souches H1N1 et H3N2 de l'influenza. De plus, le N-0920 présente des propriétés pharmacocinétiques compatibles avec une administration intranasale. Ces résultats soutiennent le développement d'inhibiteurs de TTSPs comme antiviraux à large spectre prometteurs.

Affiche / Poster #

5

Analyse de la stabilisation par des ligands du complexe formé par le récepteur FP et ses protéines G hétérotrimériques pour son étude en biologie structurale

Jérôme Bellemare (1), Sébastien Chrétien (1), Polina Stupnitskaia (1), Éric Barbeau (1), Isabella Ruvo (1), Véronique Blais (1), Martin Audet (1,2)

(1) : Département de Pharmacologie-physiologie, Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke (2) :Centre de Recherche du CHUS, CIUSSS-Estrie-CHUS, Sherbrooke

Le récepteur de la prostaglandine F2α (FP) est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG). L'activation du FP déclenche les voies de signalisation G12/13 et Gq impliquées dans la parturition et la régulation de la pression sanguine. L'objectif du projet est de comprendre à l'échelle atomique comment le FP initie ces voies de signalisation grâce à la microscopie électronique cryogénique (cryo-EM). Les protéines membranaires sont instables in vitro, et cette méthode nécessite la purification du récepteur avec ses effecteurs. Mon projet consiste à stabiliser le FP en complexe avec ses protéines G à l'aide de ligands. Afin d'y parvenir, le FP en complexe avec les protéines Gαq, Gβ, Gγ et le nanobody scFv16 ont été exprimés puis purifiés par chromatographie d'exclusion stérique. La présence des différentes protéines après purification a été confirmée à l'aide d'un gel de polyacrylamide et par buvardage de type western. La stabilité du FP en complexe avec ses protéines G et en présence de différents ligands a été déterminée par essai de thermodénaturation. Le complexe stabilisé avec différents ligands pourra être vitrifié afin d'obtenir les micrographes par cryo-EM et ainsi résoudre la structure moléculaire du complexe.

Affiche / Poster #

6

Réactivité redox du conjugué DHA–HTL vis-à-vis des thiols libres : implications structurales et biologiques

Ghizlane Loubane (1), Gabriel Robert (2), Syed Benazir Firdaus (1), Christian Comeau (3), Pierre-Luc Boudreault (3), Jeampy E. Komba (1), Hugo Gagnon (4), Richard Wagner (2), Stephen Naylor (5), Klaus Klarskov (1)

(1) : Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Sherbrooke (2) : Département de Médecine Nucléaire et Radiobiologie, Université de Sherbrooke (3) : Département de Chimie, Université de Sherbrooke (4) : Allumiqs, 975 Rue Léon-Trépanier, Sherbrooke, Quebec J1G5J6, Canada (5) : ReNeuroGen LLC, 2160 San Fernando Drive, Milwaukee, Wisconsin, 53122, USA

L'homocystéine est un acide aminé soufré hautement réactif capable de modifier les protéines par S-homocystéinylation (ponts disulfure) ou N-homocystéinylation (liaison amide irréversible via sa thiolactone), altérant leur structure et leur fonction, ce qui contribue à la toxicité observée lors d'hyperhomocystéinémie. Nos travaux récents montrent que le déshydroascorbate (DHA) réagit avec la thiolactone d'homocystéine (HTL) pour former un conjugué bicyclique (structure spiro-thiazinane) qui piège l'homocystéine et empêche la N-homocystéinylation. Ce conjugué réagit avec le groupement thiol de l'heptapeptide AcFHACAAK contenant une cystéine, avec l'hémoglobine pour générer un adduit DHA-HTL confirmé par LC-MS et par LC-MS/MS, ainsi qu'avec la N-acétylcystéine (NAC) pour former un disulfure mixte de masse précise $[M+H]^+$ = 455.078861 Da, correspondant à la formule $C_{15}H_{22}N_2O_{10}S_2$ (RDBE = 6), validé par LC-MS et RMN. Les analyses 1H-NMR et HMBC NMR de Nac-cDHA-L-HTL révèlent une liaison disulfure avec la moitié de HTL et Nac, gardant la structure bicyclique de de la moitié de DHA. Ceci est en partie confirmé par le MS/MS, qui montre un clivage spécifique de la liaison S–S. La masse exacte de l'ion $[M+H]^+$ m/z 455.0832 de Nac-cDHA-L-HTL purifié par HPLC confirme la structure, et un produit analogue est obtenu avec le glutathion (GSH, ~599 Da). Sur le plan biologique, le conjugué DHA–HTL agit comme un piège protecteur limitant la N-homocystéinylation, mais la consommation des antioxydants par la réduction de la GSH, la diminution de l'ascorbate et la réaction protéique pourront potentiellement perturber le système redox et induire un stress oxydatif. Les effets observés sur les cellules SH-SY5Y exposées au HTL et au DHA se traduisent par une cytotoxicité mesurable (test MTT). Ainsi, le conjugué DHA–HTL présente un double effet : protecteur contre la N-homocystéinylation, mais il est potentiellement cytotoxique par l'induction du stress oxydatif.

Affiche / Poster #

7

L'importance du plexus choroïde au cours du vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer

Victor Croisetiere (1), Léa Ferreira (1,2), Antxon Etchebest (1,2), Bijou Andriambelo (1,3), Mélanie Plourde (1,4), Benoit Laurent (1,2)

(1) : Département de Biochimie et de génomique fonctionnel, faculté de médecine et de science de la santé, université de Sherbrooke, Sherbrooke, CANADA (2) : Centre de recherche sur le vieillissement (3) : Département de pharmacologie et de physiologie, faculté de médecine et de science de la santé, université de Sherbrooke, Sherbrooke, CANADA (4) : Département de médecine, faculté de médecine et de science de la santé, université de Sherbrooke, Sherbrooke, CANADA

Le plexus choroïde (PC) joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie cérébrale en assurant la production du liquide cérébrospinal (LCR). Avec le vieillissement, sa capacité de production du LCR diminue, entraînant une accumulation de métabolites dans le cerveau. Cette accumulation favorise la mort cellulaire et pourrait contribuer au déclin cognitif associé à l'âge.
Les mitochondries assurent la production d'énergie nécessaire à la survie et au bon fonctionnement des cellules. Un dysfonctionnement mitochondrial associé à une augmentation du stress oxydatif est observée au cours du vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer (MA). Nous émettons l'hypothèse qu'une dysfonction mitochondriale précoce dans le PC pourrait contribuer au développement de la MA.
Pour vérifier cette hypothèse, des coupes histologiques de cerveaux de souris vieillissantes, et de souris modèles de MA précoce (3xTg-AD) et tardive (APOE4) ont été analysées par immunofluorescence. La protéine TOMM20, marqueur mitochondrial, a permis d'évaluer la densité mitochondriale dans le PC par microscopie confocale. Les résultats préliminaires montrent une augmentation de la densité mitochondriale avec le vieillissement et aux stades précoces de la MA, accompagnée d'une expression différentielle des principales protéines PC. Ces observations indiquent une modulation de la dynamique mitochondriale et une altération fonctionnelle du PC au cours du vieillissement et de la pathologie.
Ce projet contribue à une meilleure compréhension du rôle du PC dans la physiopathologie mitochondriale de la MA et ouvre la voie à son exploration comme cible thérapeutique potentielle pour prévenir les altérations métaboliques précoces.

Affiche / Poster #

8

Chimiothèque enrichie en "hot spots" : une approche ciblée pour l'inhibition des interactions protéine-protéine

Shirley Meyer, Alexandre Murza, Michel Grandbois, Pierre-Luc Boudreault

Les interactions protéine-protéine (IPP) jouent un rôle central dans de nombreux processus biologiques, tels que la signalisation cellulaire et la réponse immunitaire, ce qui en fait des cibles thérapeutiques prometteuses pour traiter des pathologies comme le cancer et les maladies neurodégénératives. Avec environ 650 000 IPP identifiées pour seulement 20 000 gènes codants, leur modulation offre un potentiel thérapeutique majeur. Cependant, la nature plane et dépourvue de cavités des interfaces d'IPP rend leur inhibition difficile. L'identification de "hot spots", des résidus contribuant fortement à l'énergie de liaison, ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de modulateurs spécifiques.

Ce projet vise à développer une chimiothèque enrichie en motifs structuraux inspirés de ces "hot spots"" afin d'accroître les chances d'identifier des inhibiteurs d'IPP efficaces, comparativement aux chimiothèques commerciales classiques. L'approche comprend trois volets : (1) la conception et la synthèse de petites molécules, (2) la conception et la synthèse de macrocycles peptidiques, et (3) leur évaluation biologique. Les petites molécules sont obtenues par chimie combinatoire et les macrocycles par synthèse sur phase solide. L'activité des composés sera mesurée à l'aide de la technologie bioluminescente NanoBiT, permettant le suivi en temps réel des interactions protéiques dans des cellules vivantes, notamment celles impliquant PD1–PDL1 et MDM2–p53, deux IPP d'intérêt thérapeutique majeur.

Les résultats préliminaires de la chimiothèque de petites molécules révèlent une grande diversité structurale et des propriétés comparables à celles des inhibiteurs d'IPP connus, soulignant ainsi son potentiel pour l'identification de nouveaux modulateurs lors de criblages à haut débit.

En intégrant des résidus critiques des ""hot spots"", cette conception de chimiothèque présente une alternative prometteuse aux chimiothèques classiques optimisées pour les cibles traditionnelles.

Affiche / Poster #

9

Impact du glucose sur les cellules souches humaines et leur différenciation en neurones

Maxime Fréchette (1), Mariano Avino (1) and Benoit Laurent (1,2)

(1) : Département de biochimie et de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (2) : Centre de recherche sur le vieillissement

Le diabète gestationnel (DG) est l'une des complications de grossesse les plus fréquentes, touchant environ une femme enceinte sur sept à travers le monde. Plusieurs études ont établi une corrélation entre le DG et les troubles neurodéveloppementaux, mais les mécanismes moléculaires impliqués demeurent mal compris.

Objectifs Cette étude vise à évaluer (1) l'impact de l'exposition prolongée à des niveaux élevés de glucose sur les cellules souches humaines, et (2) l'influence de cette exposition sur leur différenciation en neurones.

Résultats Des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) humaines ont été exposées pendant 2 semaines à différentes concentrations de glucose (25 mM, 50 mM), puis replacées pendant une semaine dans des conditions normoglycémiques (13 mM). Les ARNs totaux ont été extraits et analysés par séquençage d'ARN. Après exposition au glucose, nous avons observé une dose réponse de l'expression de plusieurs gènes dans les iPSCs. Cette expression était maintenue après le retour en normoglycémie, démontrant la persistance des effets de l'exposition au glucose.

Ces iPSCs exposées ou non à de fortes concentrations de glucose ont été différenciées en neurones. Les ARN totaux ont été extraits à la fin de la maturation neuronale et analysés par transcriptomique. Nous avons observé que (1) des gènes impliqués dans la différenciation neuronale étaient sous-exprimés à des concentrations plus élevées de glucose, et (2) l'expression des gènes mitochondriaux étaient augmentés dans les neurones dérivant d'iPSCs préalablement exposées à de fortes concentrations de glucose.

Conclusion Nos résultats démontrent que l'exposition des iPSCs à des concentrations élevées de glucose affectent négativement leur différenciation en neurones. Ces observations suggèrent une base moléculaire potentielle pour l'association entre la dérégulation du glucose et les déficits cognitifs.

Affiche / Poster #

10

Décrypter le lien entre l'ordre d'épissage, la coordination et les maladies génétiques rares avec le séquençage ciblé des nanopores

Shawn Pires Mendes (1), Simón Gil Castaño (1), Louis-Philippe Moreau (1), Danny Bergeron (2), Mathieu Durand (2), Carsten Bönnemann (3), Véronique Bolduc (3) and Karine Choquet (1,4)

(1) : Département de biochimie et génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooke, Canada. (2) : Plateforme RNomique, Université de Sherbrooke, Canada. (3) : National Institutes of Neurological Disorders and Stroke, NIH, USA. (4) : Centre de recherche sur le vieillissement du CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Canada.

Jusqu'à 60 % des variants pathologiques associés à des maladies rares provoquent des défauts d'épissage pré-ARNm tels que le saut d'exons, la rétention d'introns ou l'utilisation de sites d'épissage cryptiques. Connaître les conséquences des variantes sur l'épissage est essentiel pour évaluer la pathogénicité, fournir un pronostic et développer des traitements personnalisés. Pourtant, il reste difficile de prédire si et comment les variantes affectent l'ARNm mature. Des études antérieures ont montré que l'ordre dans lequel les introns sont éliminés influence le résultat des variantes du site d'épissage dans trois gènes. Notre objectif est de mieux comprendre le lien entre l'ordre d'épissage, la coordination et la modulation d'épissage par variantes génétiques utilisant le séquençage des nanopores de l'ARN naissant. Pour permettre l'analyse d'épissage de gènes spécifiques avec une couverture élevée, nous avons mis en œuvre l'approche ciblée TEQUILA-seq, qui utilise des sondes biotinylées pour enrichir les ADNc d'intérêt avant le séquençage des nanopores. Comme preuve de principe, nous avons appliqué TEQUILA-seq à cinq gènes de maladies rares et à deux gènes témoins, en utilisant de l'ARN total et naissant de fibroblastes et de myoblastes humains. Nous avons observé un fort enrichissement des transcriptions cibles, qui représentaient plus de 85 % des lectures alignées. Après avoir confirmé la validité de l'approche, nous utilisons maintenant le même panel de gènes pour étudier l'ordre d'épissage et la coordination chez les fibroblastes de patients atteints de maladies rares porteurs de variantes de modification de l'épissage. Notre étude fournira une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents aux défauts d'épissage génétique. Cela permettra un pronostic et un traitement plus précis des maladies rares.

Affiche / Poster #

11

L'estradiol et son impact sur les cellules souches pluripotentes induites humaines

Gabrielle-Lee Gaudreau (1,2), Benoit Laurent (1,2)

(1): Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooke (2): Centre de recherche sur le vieillissement

Introduction : L'estradiol est une hormone stéroïdienne principalement connue pour son rôle dans la reproduction féminine. Toutefois, elle est également présente chez les hommes et exécute de nombreuses fonctions physiologiques comme la régulation du métabolisme, le maintien de la masse osseuse et musculaire, et la modulation des fonctions cognitives. Des études récentes suggèrent que cette hormone pourrait aussi influencer la pluripotence et la différenciation des cellules souches. Cependant, son effet sur les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) humaines demeure largement inexploré.

Méthodologie : Des iPSCs dérivées de l'urine d'adultes sains ont été utilisées. Des lignées issues de donneurs masculins (n=2) et féminins (n=2) ont été sélectionnées et exposées à 1 nM de 17β-estradiol ou à du DMSO (contrôle) pendant 24 h et 48 h. L'expression des facteurs de pluripotence Oct4 et Nanog a été évaluée par qPCR pour l'expression génique et par immunofluorescence pour l'expression protéique.

Résultats : Après 24 h d'exposition à l'estradiol, une augmentation marquée de l'expression d'Oct4 et de Nanog a été observée, suggérant une stimulation transitoire de l'état pluripotent. Toutefois, après 48 h d'exposition, l'expression de ces deux marqueurs a diminué sous le niveau du contrôle, indiquant un possible effet de rétroaction négative ou un engagement précoce vers la différenciation.

De plus, des différences notables selon le sexe du donneur ont été détectées, suggérant une sensibilité différentielle à l'estradiol possiblement liée à des différences épigénétiques ou au statut des récepteurs hormonaux.

Conclusions : Ces résultats indiquent que l'estradiol exerce un effet à la fois temps-dépendant et sexe-dépendant sur la pluripotence des iPSCs humaines. Des études complémentaires, notamment sur l'expression des récepteurs aux œstrogènes et sur la différenciation, seront nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents.

Affiche / Poster #

12

Mise au point d'un biosenseur conformationnel du transporteur aux prostaglandines

Isabella Ruvo (1), Éric Barbeau (1), Jérôme Bellemare (1), Polina Stupnistkaia (1), Véronique Blais (1), Martin Audet (1,2)

(1) Département de Pharmacologie et Physiologie, Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada(2) Centre de recherche CHUS, CIUSSS-Estrie-CHUS, Sherbrooke, QC

Les prostaglandines sont des lipides bioactifs importants dans les processus physiologiques et pathophysiologiques comme l'inflammation, l'hypertension et le glaucome. Leur recapture dans le cytoplasme, nécessaire à leur dégradation, est assurée par le transporteur des prostaglandines (PGT), une protéine appartenant à la famille des Solute Carriers (SLC). Le mécanisme de transport de PGT est peu connu et les méthodes d'étude disponibles sont souvent coûteuses. C'est pourquoi ce projet vise à développer un nouvel essai de transport plus économique et à haut débit, en utilisant le transfert d'énergie par résonance de bioluminescence (BRET). À cette fin, la Renilla luciférase (Rluc) et la protéine fluorescente verte (GFP) ont été insérées par mutagénèse dirigée dans différents domaines intracellulaires de PGT. Cela a permis de générer 16 constructions chimériques exprimées dans des cellules Sf9, à partir desquelles il est possible de mesurer des signaux BRET. Ces constructions ont été utilisées pour réaliser un criblage de ligands et moduler de manière dose-dépendante certains inhibiteurs et substrats du transporteur. Il a été aussi possible de mesurer une variation BRET en insérant des mutations prédites pour stabiliser différentes conformations actives de PGT. En somme, les données suggèrent que le biosenseur BRET serait un outil utile pour étudier l'activité de PGT.

Affiche / Poster #

13

Rôles et interacteurs de l'ubiquitine ligase RFWD3 dans la tolérance aux dommages à l'ADN

Félix Goudreau (1,2), Lisa Casimir (1,2), Isabelle Marois (1,2), Alexandre Maréchal (1,2)

Le maintien de l'intégrité du génome est essentiel à la prévention de nombreuses pathologies humaines, notamment les cancers. Pour y parvenir, les cellules disposent de mécanismes complexes permettant de tolérer ou réparer les dommages à l'ADN. L'ubiquitine ligase RFWD3 joue un rôle central dans ces processus, en s'associant et en ubiquitinant plusieurs facteurs impliqués dans la dynamique des fourches de réplication et la réparation de l'ADN, dont RPA. Des mutations de RFWD3 sont associées à diverses pathologies humaines, telles que l'anémie de Fanconi ou des dysfonctionnements télomériques, soulignant son rôle clé dans la stabilité génomique. Des données récentes suggèrent également que RFWD3 participe au recrutement des polymérases translésionnelles (TLS) en réponse aux dommages induits par les UV, un processus jusqu'ici attribué à l'ubiquitination de PCNA par RAD18.

Nos travaux visent à caractériser les déterminants structuraux importants pour la fonction de RFWD3 et à définir les interactions protéiques impliquées dans la tolérance aux dommages à l'ADN. À cette fin, nous combinons deux approches complémentaires : un criblage biaisé ciblant des mutants spécifiques de RFWD3 et un criblage non-biaisé pour identifier de nouveaux déterminants structuraux.

Nous avons identifié un domaine PIP (PCNA-interacting peptide) putatif dans RFWD3, suggérant une interaction directe avec PCNA. De plus, RFWD3 est dégradée par le protéasome après irradiation UV, phénomène observé pour d'autres partenaires de PCNA, indiquant que le modèle actuel d'ubiquitination de PCNA est sans doute plus complexe qu'anticipé.

Ces travaux affineront notre compréhension des mécanismes par lesquels RFWD3 contribue à la stabilité du génome en réponse aux agents génotoxiques tels que les rayons UV et la cisplatine, et pourraient révéler de nouvelles vulnérabilités cellulaires ouvrant la voie à des stratégies pour renforcer l'efficacité des chimiothérapies.

Affiche / Poster #

14

Investigating the relationship between splicing order and alternative splicing during vertebrate myogenesis

Ibrahim Soumana Adamou (1,2), Karine Choquet (1,2)

(1) : Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooke (2) : Centre de recherche sur le vieillissement du CIUSS de l'Estrie-CHUS

Alternative splicing (AS) is an essential step of gene expression that contributes to the generation of context-specific transcriptomes during development and differentiation. Vertebrate genes contain numerous introns, and the order in which these introns are removed can influence AS by modulating the availability of splice sites and splicing regulatory elements. We previously found that introns flanking alternative exons tend to be excised later than neighboring introns. Yet, whether and how this specific splicing order contributes to AS is unclear. In this study, we investigate the regulatory basis and evolutionary conservation of this delayed splicing during vertebrate myogenesis.

Myoblasts from human, mouse, and quail were differentiated into myotubes. Chromatin-associated RNA was extracted from myoblasts and myotubes and subjected to direct RNA nanopore sequencing to capture recently synthesized and partially spliced transcripts. We identified 590 alternative exons with significant differential inclusion during human myogenesis, of which 546 exhibit full or partial sequence conservation in the mouse genome. We initially focused on exons that undergo AS during human myogenesis, while their orthologous mouse region is always intronic. Introns flanking these human exons showed delayed removal, whereas the corresponding mouse introns tended to be removed earlier than their neighbors, suggesting co-evolution of alternative exon inclusion and delayed removal of flanking introns. We are now investigating whether exons that are alternatively spliced in all species display conserved splicing order. Our findings will provide new insights into the role of splicing order in modulating transcript diversity and improve our understanding of post-transcriptional regulation during vertebrate muscle development.

Affiche / Poster #

15

Towards the Development of Elabela Analogs Acting as biased Agonists of the Apelin Receptor

Dung N. A. Hoang, Bobbi Loranger, Mélissa Villatte, Alexandre Murza, Jean-Michel Longpré, Philippe Sarret, Pierre-Luc Boudreault

Institut de pharmacologie de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

The apelinergic system has become a promising target, particularly for the treatment of cardiovascular complications such as heart failure and hypertension. Since its identification in 2013, the structure-activity relationship (SAR) of ELA remains understudied. Nevertheless, we recently identified ELA(19-32) as the shortest bioactive fragment of ELA, with this C-terminal region exhibiting high affinity for APJ (Ki of 4.6 nM), a signaling profile similar to that of ELA(1-32) and in vivo activity. A rolling loop scan was performed to skew the peptide backbone conformation and find the best position to cyclize ELA(19-32) with the aim of maintaining optimal ligand binding and downstream receptor signaling. Using a radioligand binding assay, we found that macrocyclic analogs modified at the N-terminus showed only a marginal decrease in binding affinity. In contrast, macrocyclization in the C-terminal region of ELA(19-32) was detrimental on ligand-receptor interaction. Importantly, cyclization between residues Pyr19 and Nle23 led to a macrocyclic analog with a binding affinity that is one order of magnitude higher than ELA(19-32). The similar trend was observed in the rat plasma stability assay, wherein N-terminal macrocycles enhanced the half-life, but no such effect was noted for C-terminal modifications. In the bioluminescent resonance energy transfer (BRET) study, compound DAH01-23 neither induce Gαi1 activation nor β-arrestin2 recruitment. Next, we synthesized different types of linkers based on that aiming to discover their impacts on ligand-receptor interaction. Other modifications were adversely affected affinities, highlighting delicate and proper linker to introduce at these spots. While in vivo biological studies are ongoing, that novel peptide could serve as promising pharmacological tools to unravel the role of the ELA peptide in the apelinergic system.

Affiche / Poster #

16

Small molecule agonists of the apelin receptor as novel therapeutic agents

Léa Théroux(1), Kien Trân (2), Justin Fournier (2), Anne Castonguay (2), Ulrike Fröhlich (2), Mélissa Villatte (2), Jean-Michel Longpré (2), Philippe Sarret (2), Pierre-Luc Boudreault (2)

(1) : Faculté des sciences, Université de Sherbrooke (2) : Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

The APJ receptor, a G protein-coupled receptor (class A), and its endogenous ligands (apelin, ELABELA) are implicated in several physiopathological conditions for which medical needs are not met (pain, cardiovascular diseases, complications related to diabetes). However, the low bioavailability and half-life (in vivo, t1/2 < 5 min) of these endogenous ligands, as well as their hypotensive effect, limit their therapeutic use. Our study aims to develop small molecules acting as APJ receptor agonists with pharmacokinetic properties promoting oral administration.

This structure-activity relationship study enabled the identification of novel small molecules with enhanced pharmacological profiles for therapeutic use. These compounds present a high affinity for the APJ receptor (Ki 50 nM), an increased stability (microsomal t1/2 > 60 min), a good bioavailability (70%), a low recruitment of β-arrestins (EC50 424 nM), and consequently an absence of hypotensive effect. In addition, some compounds have shown analgesic efficacy as demonstrated in the formalin pain model carried out in rats. Therefore, this series of small molecule agonists of the APJ receptor stands out by their improved pharmacological profile favoring oral treatment and representing a new promising therapeutic avenue.

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Immunologie et biologie cellulaire

Session d'affiche #1		*Session d'affiche #2*	
#	**Nom**	**#**	**Nom**
17	Tony-Carlo Blanchette	**18**	Naïm Jos
19	Aurore Chemla	**20**	Noah Lemay
21	Léo Eusebi	**22**	Juan David Millan
23	Maëlis Nephtalie Garba	**24**	Rose-Marie Pelletier
25	Laiyen Garcia Delgado	**26**	Sammy Pépin
27	Rosalie Grégoire	**28**	Alicia Rodgers
29	Émile Grenier	**30**	Juliane Sévigny
31	Elodie Jolicoeur	**32**	Anne-Pascale Tremblay

Affiche / Poster #

17

Épissage alternatif des gènes driver dans le cancer : conservation, tolérance et motifs de régulation

Tony-Carlo Blanchette
Institut de Recherche sur le Cancer de l'Université de Sherbrooke, Université de Sherbrooke

Contexte : Mon projet explore la dérégulation de l'épissage alternatif au sein des gènes « driver » (oncogènes et suppresseurs de tumeur) pour identifier des marqueurs et des facteurs régulateurs susceptibles d'expliquer cette dérégulation.
Approche : J'ai d'abord extrait un ensemble de gènes driver et évalué leur conservation et leur tolérance aux pertes de fonction par phastCons100way, BLASTn et scores LOEUF. Ces analyses confirment que les gènes « driver » sont plus conservés et moins tolérants aux variations que les autres gènes codants, ce qui suggère que les altérations favorisant la tumorigenèse pourraient plutôt se produire au niveau de l'ARN que résulter d'une mutation délétère au niveau de l'ADN.
Résultats préliminaires : En comparant 37 cohortes tumorales à 53 cohortes de tissus sains avec MAJIQlopedia, j'observe une augmentation claire du nombre d'événements locaux de variation d'épissage (LSV) par gène driver dans les tumeurs comparativement aux tissus sains. Cela indique une augmentation de la diversité transcriptionnelle et potentiellement protéique.
Perspective : Je compte caractériser, via Chessboard, les profils d'épissage des gènes « driver » récurrents intra et inter-cohortes tumorales, puis effectuer une analyse de motif enrichi autour des nouveaux sites d'épissage surreprésentés dans les oncogènes. L'objectif est d'identifier des motifs potentiels de liaison pour des protéines liant l'ARN (RBP).
Conclusion : Ces résultats soutiennent l'hypothèse que la dérégulation de l'épissage contribue à la plasticité des gènes driver en cancer. Les analyses suivantes viseront à transformer ces pistes en marqueurs et facteurs fonctionnels plausibles, ouvrant la voie à des validations biologiques ciblées.

Affiche / Poster #

18

Étude du rôle de la protéine DOCK2 dans le métabolisme et l'internalisation des BCR des lymphocytes B

Naïm Jos (1), Hugues Allard-Chamard (1)

(1) : Université de Sherbrooke Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Sherbrooke, Canada

La protéine DOCK2, est une protéine dont le rôle crucial dans le fonctionnement du système immunitaire nous commençons tout juste à élucider. Son rôle l'est tel que sa déficience cause une grave déficience immunitaire combinée qui est léthale en bas âge si la greffe de moelle osseuse n'est pas possible. En effet, cette GEF pour la famille Rho de GTPases a été associée à des fonctions telles que la polymérisation d'actine permettant la migration des leucocytes, l'activation de ces derniers, la production d'interférons de type I et plusieurs autres. La recherche sur cette protéine par l'étude des effets de sa déficience était complexe jusqu'à son apparition chez des souris C57BL/6. Cette lignée déficiente en DOCK2, dû à des mutations ponctuelles, a offert l'opportunité d'étudier le fonctionnement de cette protéine. Par l'effet Warbug, les lymphocytes B sont limités dans le temps pour trouver un antigène. Si DOCK2 joue sur le métabolisme de ces cellules, alors une déficience pourrait rallonger le délai avant l'apoptose. De plus, si l'internalisation des BCRs est affectée par cette déficience, la durée des interactions B-T pourrait être différente, menant à des BCRs plus diversifiés. Nous hypothétisons que la déficience de DOCK2 modifie la vitesse d'internalisation des BCRs et diminue le métabolisme des lymphocytes B, offrant un effet protecteur contre la toxicité normalement générée par l'augmentation du métabolisme. Nous avons mesuré la vitesse d'internalisation des BCRs de lymphocytes B de rate de souris C57BL/6, déficientes ou non en DOCK2, par cytométrie en flux. Ces expériences ont permis de révéler une diminution de la vitesse d'internalisation des BCR chez les lymphocytes B des souris homozygotes déficientes en DOCK2 comparativement aux souris contrôles. Pour le métabolisme, nous avons mesuré le niveau de l'OCR et de l'EUCAR par Seahorse , permettant de révéler les différences métaboliques entre les cellules déficientes et non-déficientes en DOCK2.

Affiche / Poster #

19

Façonnage du développement rénal par les cellules « leader » du canal néphrique : identification de régulateurs cruciaux de la migration collective des cellules « leader » du canal néphrique

Aurore Chemla(1), Sean Carter(1), Oraly Sanchez Ferras (1,2)

(1) : Faculté des Sciences, Département de Biologie, Université de Sherbrooke (2) : Institut de recherche sur le cancer de l'Université de Sherbrooke (IRCUS)

Le canal néphrique (ND) joue un rôle crucial dans le développement du rein en coordonnant la migration collective de ses cellules. Ce mouvement permet au ND d'atteindre et de fusionner avec le cloaque, une étape clé dans la formation du rein métanéphrique. Des études antérieures suggèrent que les cellules du ND suivent une hiérarchie fonctionnelle, semblable à celle observée chez les oiseaux migrateurs. Les cellules situées à l'avant du front de migration, appelées cellules "leader", guident l'élongation du ND en détectant les signaux environnementaux et en orientant le mouvement le long d'une trajectoire précise.

L'incapacité à former ces cellules "leader" constitue une cause majeure des anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (CAKUT), comme l'illustrent les souris mutantes pour Gata3, qui présentent de graves défauts d'élongation du ND menant à une agénésie rénale. Cependant, les régulateurs moléculaires impliqués dans la dynamique des cellules "leader" du ND demeurent mal compris.

Dans cette étude, en utilisant le séquençage ARN à cellule unique (scRNA-seq) sur des cellules du ND normales et déficientes en Gata3, combiné à des immunofluorescence complète d'embryons de souris, nous avons identifié de nouveaux marqueurs géniques des cellules "leader" du ND ainsi que des gènes cibles de Gata3. Ces découvertes apportent de nouvelles perspectives sur le développement rénal et les mécanismes à l'origine des CAKUT.

Affiche / Poster #

20

Rôle des composés apelinergiques dans la polarisation des macrophages dans les plaies diabétiques

Noah Lemay(1), Pierre-Luc-Boudreault (2), Pedro Geraldes (1)

(1) : Centre de recherche du CHUS, Université de Sherbrooke (2) : Département de pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke

Le diabète altère le processus de guérison, créant des plaies ayant de la difficulté à guérir ou qui ne guérissent pas ce qui augmente les risques d'amputation chez les patients atteints de diabète. Notre laboratoire a montré que l'application topique de l'apeline (Ape) améliore la guérison dans un modèle murin de plaies diabétiques. L'objectif du projet est d'évaluer l'effet des composés apelinergiques (Ape et Ela) sur la polarisation des macrophages, des cellules importantes pour pouvoir progresser vers l'étape de guérison suivante. Méthodes in vivo : Deux plaies d'excision ont été réalisées au niveau dorsal chez des souris non-diabétiques (NDM) et diabétiques (DT1) qui ont le récepteur APJ ou sur des souris Aplnr flox qui ont été croisées avec des souris LyzM-cre afin d'obtenir des souris ayant une délétion du récepteur APJ spécifique aux cellules myéloïdes (LymAPLNR-/-). Une solution d'ELA (DT1+ELA) ou d'Ape (DT1+Ape) a été appliquée quotidiennement sur la plaie durant 7 jours. Et les plaies ont été photographiées aux jours 0-3-7. In vitro, des macrophages ont été stimulés avec du LPS pour reproduire l'environement plaie et ensuite traités avec les composés apelinergiques. L'expression de l'ARNm de marqueurs pro (Il-1, Il-6, TNF, Nos2) ou anti-inflammatoire (Il-10, TGF-β) a été évaluée. Résultats : La fermeture globale des plaies des souris NDM est de 46% comparativement aux DT1 qui est de 32% après 7 jours. Les DT1+ELA ont guéri à 42% et DT1+Ape à 51%. De façon intéréssante, les souris diabétiques LymAPLNR-/- ont guéri seulement de 15% montrant l'importance du récepteur apelinergique dans les macrophages sur la guérison de plaie. In vitro, le traitement avec les composés apelinergique augmente l'expression de marqueurs anti-inflammatoire (Il-10, TGF-beta). Conclusion : Ces résultats montrent les effets bénéfiques d'un traitement d'Ape et d'Ela sur la fermeture des plaies des souris DT1 possiblement grâce à leurs effets sur la polarisation des macrophages.

Affiche / Poster #

21

Approches bioinformatiques dans l'identification d'antigènes pour le cancer pancréatique

Léo Eusebi(1), Mathieu Quesnel-Vallières (1)

(1) : Institut de Recherche sur le Cancer de l'Université de Sherbrooke, Université de Sherbrooke

Le cancer du pancréas est un des cancers qui présentent un très bas taux de survie sur cinq ans. Ce taux de survie est dû à la nature agressive du cancer et au fait qu'il existe peu d'alternatives à la résection chirurgicale. Récemment, un vaccin ciblant des néoantigènes issus de mutations somatiques a produit des résultats prometteurs contre le cancer du pancréas. Comme l'efficacité des vaccins dépend en grande partie de la diversité des antigènes et de leur divergence avec les auto-antigènes, un vaccin comptant plus d'antigènes devrait générer une réponse immunitaire plus forte. Nous avons démontré que la dérégulation de l'épissage de l'ARN est une source abondante de variation transcriptionnelle au sein de notre cancer d'intérêt. Ces variations d'épissage pourraient constituer une nouvelle source d'antigènes de cancer pour la conception de vaccins thérapeutiques.

L'objectif de ce projet consiste dans un premier temps à produire une liste d'antigènes de cancer provenant d'événements d'épissage aberrants et de mutations somatiques et, dans un second temps, à identifier les antigènes ayant le meilleur potentiel thérapeutique pour validation ex vivo.

Afin d'identifier les néoantigènes, des données de séquençage du génome seront analysées à l'aide d'algorithmes établis. L'identification des jonctions d'épissage spécifiques aux tumeurs se fera par la quantification du profil d'épissage de chaque échantillon. Une fois la liste d'antigènes spécifiques obtenue, ils seront filtrés en fonction de leur potentiel thérapeutique qui sera prédit. Finalement, la présence des antigènes dans les tumeurs sera confirmée par immunopeptidomique sur des tissus des mêmes donneurs. À terme, notre méthode pourra être utilisée pour concevoir des vaccins thérapeutiques personnalisés, et améliorer le traitement pour les cancers des voies biliaires et du pancréas.

Affiche / Poster #

22

Convolutionnal Neural Network for gene definition

Sarah Macrides (1),Juan David Millan (2), Mathieu Quesnel-Vallères(3)

(1) : Institut de recherche sur le cancer de l'Université de Sherbrooke (2) : Institut de recherche sur le cancer de l'Université de Sherbrooke (3) : Institut de recherche sur le cancer de l'Université de Sherbrooke

Initialement, c'était un concept abstrait représentant une unité d'héritage biologique. Aujourd'hui, c'est un agrégat d'éléments fonctionnels et structurels pour lequel il n'y a pas de consensus. En effet, la croissance de la puissance technologique a permis un développement fulgurant des notions de biologie cellulaire; cela a brouillé les limites de ce qui est un gène, de ce qui n'en est pas. Est-ce uniquement ce qui encode pour une protéine ? Est-ce aussi ce qui encode pour les ARN non codants ? Est-ce en plus ce qui régule cet encodage ? Reformaliser une définition est nécessaire pour poser une base solide pour les annotations automatiques et les sciences expérimentales.

Celle-ci est développée, en cherchant à minimiser toute forme de biais, à l'aide d'un réseau neuronal convolutif. Ce modèle est entrainé avec une base de données du génome humain contenant des séquences de gènes et de non gènes qui ne sont actuellement pas contestés par la littérature telle qu'une séquence encodant pour une protéine. Ensuite, lorsque ce modèle atteint une capacité de prédiction jugée acceptable avec des métriques telles que l'AUROC et l'AUPR, il est testé sur d'autres espèces extensivement annotées telles que le rat. Puis, il est interprété pour induire une définition de ce qu'est un gène.

Affiche / Poster #

23

Évaluation de la phagothérapie comme nouvelle approche thérapeutique de la colite ulcéreuse

Maëlis Nephtalie Garba(1,2), Ally Champoux (2,3), Marie-Josée Langlois (1,2), Krystina Rhéaume (1,2), Élodie Jolicoeur (2,3), Annie Chénard (2,3), Louis-Charles Fortier (2,3), Nathalie Rivard (1,2)

(1) : Département d'immunologie-biologie cellulaire(2) : Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke.(3) : Département de microbiologie et infectiologie

La colite ulcéreuse est une maladie qui se caractérise par une inflammation chronique du côlon dont les causes restent mal définies. Il n'existe pas de remède pour la guérir.

L'équipe de la Pre Rivard a généré un modèle de souris transgéniques possédant une délétion du gène Shp-2 spécifiquement dans les cellules épithéliales intestinales (Shp-2CEI-iKO). Ces souris développent une inflammation intestinale semblable à celle des patients atteints de la colite ulcéreuse. Les analyses préliminaires du microbiote de ces souris ont montré une réduction de la diversité bactérienne et une augmentation de l'abondance relative de certaines bactéries. L'objectif de mon projet est d'évaluer le potentiel de la phagothérapie comme traitement de l'inflammation intestinale chez les souris Shp-2CEI-iKO. Pour ce faire, nous leur avons administré un mélange de phages capable de cibler Escherichia coli et Phocaeicola vulgatus dont l'abondance relative est augmentée chez les patients atteints de la colite ulcéreuse et chez les souris Shp-2CEI-iKO. Les phages ont été administrés au début des symptômes qui ont été évalués jusqu'à l'euthanasie. Les souris Shp-2CEI-iKO gavées avec des phages ont perdu moins de poids que les souris gavées uniquement avec le tampon. Elles présentaient également des signes d'inflammation moins importants. Une quantification des lipopolysaccharides (LPS) dans les fèces des souris a aussi été réalisée par dosage de l'activité du TLR4 dans des cellules HEK transformées et nous avons constaté que le traitement par phagothérapie a permis d'empêcher la hausse du LPS normalement observée dans les souris Shp-2CEI-iKO.

En conclusion, il s'agit d'une approche thérapeutique prometteuse de la colite ulcéreuse.

Affiche / Poster #

24

Étude de la signalisation biaisée par les ligands du récepteur purinergique P2Y2

Rose-Marie Pelletier (1), Guillaume Arguin (1), Fernand-Pierre Gendron (1)

(1) Département d'immunologie et de biologie cellulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Les nucléotides extracellulaires sont des molécules de signalisation très répandues. Ces nucléotides agissent comme molécules de signalisation en activant spécifiquement les récepteurs nucléotidiques P2X et P2Y. Les récepteurs P2Y sont couplés aux protéines G, et, parmi ceux-ci, le récepteur P2Y2 a la particularité d'être activé de façon équipotente par ses deux agonistes naturels, l'ATP et l'UTP. P2Y2 est exprimé de façon ubiquitaire et participe à de nombreux processus physiologiques. La majorité de ses rôles sont médiés par l'activation de la voie Gq, mais une interaction de son domaine RGD avec les intégrines αvβ3/5 permet également l'activation des voies Go et G12, par un mécanisme encore inconnu. Il a été démontré que l'activation des β-arrestines 1 et 2 par P2Y2 est différente avec l'ATP et l'UTP, ce qui suggère une signalisation biaisée du récepteur par ses ligands. Cependant, l'activation biaisée des protéines G est très peu étudiée pour P2Y2. L'objectif de ce projet est d'analyser l'activation directe des protéines G par P2Y2 avec ses différents ligands, le tout en analysant également les rôles de l'interaction avec les intégrines. Pour se faire, les biosenseurs G-CASE sont utilisés. Ces biosenseurs permettant de mesurer la dissociation des protéines G lors de leur activation, ils permettent ainsi de comparer l'activation des différentes familles de protéines G à la suite de la stimulation de P2Y2 par ses différents ligands. Une mutation du domaine RGD pour RGE, connue pour empêcher l'interaction avec les intégrines, est aussi utilisée pour étudier les rôles de cette interaction. Des lignées de cellules 1321N1 avec expression stable de P2Y2 et des biosenseurs ont été créées pour faire cette analyse. Des résultats préliminaires montrent que le domaine RGD serait aussi important pour l'activation de la voie Gq. Cette étude pourrait aider à mieux comprendre le signalome de P2Y2 selon son ligand et ainsi aider à développer son potentiel pharmacologique.

Affiche / Poster #

25

Le clivage de sorting nexin 2 comme régulateur de la signalisation de MET

Laiyen Garcia Delgado(1,3,4), Sammy Pépin(1,3,4), Christine Lavoie(1,3,4), Caroline Saucier(2,4), Jean-Bernard Denault(1,3,4)

(1) : Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé (2) : Département d'immunologie et de biologie cellulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé (3) : Institut de Pharmacologie de Sherbrooke (4) : Institut de Recherche sur le Cancer de l'Université de Sherbrooke

Les mécanismes de résistance à l'apoptose interférant avec l'activation et l'activité des caspases exécutrices sont fréquents dans les cellules tumorales. En général, ces altérations n'empêchent pas l'activation des caspases initiatrices de la voie extrinsèque, telles que la caspase-8, qui peut ainsi cliver des substrats comme les sorting nexins 1 et 2 (SNX1/2), sans induire la mort cellulaire. Un rôle dans la régulation du trafic intracellulaire de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), notamment le récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (HGF) MET, a été attribué à SNX1/2. Nous avons précédemment démontré que l'invalidation génétique (KO) de SNX1/2 dans les cellules de cancer colorectal HCT116 entraîne une augmentation de la phosphorylation de MET et d'AKT après la stimulation par le HGF, avec un effet plus marqué pour SNX2. Cette étude vise à déterminer l'impact du clivage de SNX2 sur la signalisation de MET.Une augmentation de la phosphorylation de MET et d'AKT après stimulation par le HGF a été observée dans les cellules HCT116 SNX2 KO exprimant les fragments de clivage de SNX2. L'expression individuelle de ces fragments suggère que l'augmentation de la phosphorylation de MET et d'AKT pourrait être associée à la génération du fragment de clivage Δ84 (fragment C-terminal). MET et phospho-MET ont été détectés dans les complexes immunoprécipitant la protéine SNX2 pleine longueur ainsi que le fragment Δ84. Nos résultats suggèrent que le clivage de SNX2 par la caspase-8 interfère avec le trafic de MET, entraînant une altération de sa signalisation. Plus spécifiquement, un rôle gain–of–fonction de SNX2 clivée Δ84 pourrait être à l'origine de cette altération. Ces observations soulignent l'importance d'étudier davantage l'activité des caspases dans les cellules résistantes à l'apoptose, afin d'améliorer notre compréhension des mécanismes de résistance dans le contexte des traitements oncologiques.

Affiche / Poster #

26

Protéolyse dirigée in cellulo de la protéine SNX2 par la protéase TEV dans des cellules HCT116

Sammy Pépin (1), Laiyen Garcia Delgado (1), Jean-Bernard Denault (1)

(1) : Département de pharmacologie-physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Institut de Recherche sur le Cancer de l'Université de Sherbrooke, Université de Sherbrooke

Les caspases sont des protéases qui déclenchent la mort cellulaire programmée. Elles peuvent cliver des protéines impliquées dans le trafic intracellulaire, comme le récepteur MET, pouvant modifier son activation, sa localisation et son recyclage. En contexte tumoral, les caspases exécutrices sont souvent inhibées, tandis que les caspases initiatrices restent actives et clivent des protéines comme SNX1 et SNX2. Dans le cancer colorectal, l'expression de SNX1 et SNX2 est réduite, ce qui favorise la phosphorylation et la signalisation de MET, un récepteur aux propriétés tumorigéniques. L'objectif est d'optimiser le clivage spécifique des protéines SNX1 et SNX2 ingéniées afin d'étudier l'impact de leur clivage sur la signalisation et le routage intracellulaire du récepteur MET. Une séquence cible de la protéase TEV (ENLYFQ↓S), unique dans le génome humain, a été insérée en remplacement du site de clivage par les caspases dans SNX1 et SNX2. L'expression de la protéase TEV sera induite par trois approches : transfection d'ADN plasmidique, transduction via des virus adéno-associés (AAV) et livraison directe à l'aide de domaines de transduction (PTD). L'expression de SNX2 est efficacement restaurée dans les cellules HCT116 KO, atteignant des niveaux comparables à ceux des cellules parentales. Après transfection, TEV s'exprime bien mais s'autoclive, ce qui pourrait réduire son efficacité et expliquer le clivage incomplet de SNX1 et SNX2. L'expression de TEV via AAV permet un clivage complet de SNX2, mais requiert des doses virales élevées, entraînant une forte toxicité et compromettant toutes les analyses microscopiques. Enfin, la protéase TEV fusionnée aux peptides pénétratine, LMWP et TAT s'exprime efficacement dans E. coli. L'utilisation de TEV fusionnée à un PTD offre une alternative prometteuse pour tester in cellulo le clivage de SNX2 sans activer les mécanismes cellulaires ni induire le stress lié aux vecteurs viraux.

Affiche / Poster #

27

Évaluer la sensibilité du cancer ovarien aux virus oncolytiques

Rosalie Grégoire (1), Zacharie Drouin (1), Morgane Placet (1), Taha Azad (2), Marilyne Labrie (1)

(1) : Département d'immunologie et de biologie cellulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Institut de Recherche sur le Cancer de l'Université de Sherbrooke (IRCUS), Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec Canada (2) : Département de microbiologie et infectiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Institut de Recherche sur le Cancer de l'Université de Sherbrooke (IRCUS), Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec Canada

La survie globale à 5 ans des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé ne dépasse pas 30 %. Toutefois, lorsqu'une réponse antitumorale est déclenchée durant le traitement, le pronostic s'améliore de façon notable. Mieux exploiter cette réponse pourrait donc contribuer à augmenter les chances de survie des patientes. Les virus oncolytiques sont capables de se répliquer sélectivement dans les cellules cancéreuses, de provoquer la mort de ces cellules et de stimuler l'activation du système immunitaire antitumorale. À ce jour, aucune virothérapie oncolytique n'a été développée pour cibler efficacement les cellules cancéreuses et renforcer la réponse immunitaire dans le cadre du cancer ovarien.

Notre objectif est d'évaluer la réponse virale et la capacité de lyse de trois virus oncolytiques génétiquement modifiés contre le cancer de l'ovaire en fonction du profil moléculaire des cellules tumorales ovariennes.

Huit lignées cellulaires issues d'un modèle syngénique murin de cancer ovarien ont été exposées à trois familles de virus oncolytiques (stomatite vésiculaire, vaccine et herpès simplex) à diverses concentrations. De plus, la présence de Hsp90 et HMGB1 dans le milieu des cellules infectées a été quantifiée par Western Blot afin de vérifier la mort immunogénique suite à l'infection.

Les tests de viabilité cellulaire réalisés à différents temps après l'infection ont montré que les différentes lignées ont un profil de sensibilité différent aux trois virus avec une vulnérabilité plus marquée au virus de la stomatite vésiculaire. Cependant, cette sensibilité ne semble pas être associée au profil génétique des lignées. Les Western Blots effectués ont révélé la mort immunogénique de plusieurs lignées suite à l'infection.Ce projet permettra d'en comprendre davantage sur le potentiel thérapeutique des virus oncolytiques et de faire un pas de l'avant dans la recherche d'une virothérapie efficace activant la réponse immunitaire contre les tumeurs ovariennes."

Affiche / Poster #

28

DICER as a putative modulator of inflammatory arthritis pathogenesis

Alicia Rodgers (1), Élodie Demontier (1), Hugues Allard-Chamard (1)

(1) : Faculté de médecine et des sciences de la santé

Inflammatory arthritis such as Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic auto-immune disease that leads to the inflammation of joints. If not treated properly and quickly, inflammation can worsen and cause joint damages and, ultimately, cause deformities and disability. RA is a multifactorial disease in which a genetically predisposed host exposed to the right environment develop immune dysregulation leading to chronic arthritis. Genetic variation in the HLA genes is associated with RA development, but overall, the penetrance of the arthritis phenotype with of such variation is relatively low. A mutation leading to a truncated Dicer protein, has been identified in two separate families with immune dysregulation and inflammatory arthritis. DICER is an RNase III expressed ubiquitously and has an important role in gene transcription. In human, DICER haploinsufficiency is associated with increased risk of cancer. In mice, decreased production of mature miRNA, due to DICER haploinsufficiency, interferes with terminal B cell differentiation and antibody production, while activation, migration and proliferation is affected in T cells. In RA, production of autoreactive antibodies by B cells and infiltration of CD4+ T helper cells at inflamed sites, which dysregulates homeostasis, have a crucial role in the development of the disease. The link between the Dicer mutation and RA is still unclear. To investigate this relation, immunophenotyping of B and T cells in lymphoid organs for wild-type and haploinsufficient mouse models for the Dicer gene will be realized by flow cytometry. Immunophenotyping before RA induction in all lymphoid organs is currently being realized and preliminary will be presented. Following immunophenotyping of before and after RA induction by Collagen Antibody Induced Arthritis mouse models of both wild-type and haploinsufficient mice will be realized in lymphoid organs.

Affiche / Poster #

29

Exploration des sous-types de fibroblastes associés au cancer et des cellules souches cancéreuses dans la résistance au 5-FU dans le cancer colorectal

Émile Grenier(1,2,3), Molly Sedeuil (1,2,3), Véronique Giroux (1,2,3)

(1): Département d'immunologie et de biologie cellulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke (2): Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CRCHUS) (3): Institut de Recherche sur le Cancer de l'Université de Sherbrooke (IRCUS)

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus mortel mondialement, représentant 10 % des nouveaux cas chaque année. Bien que le 5-Fluorouracile (5-FU) reste la chimiothérapie principale, de nombreux patients développent une résistance, réduisant l'efficacité du traitement. Des études récentes impliquent les cellules souches cancéreuses (CSC) et les fibroblastes associés au cancer (CAF) du microenvironnement tumoral comme acteurs clés de la chimiorésistance. De plus, les CAF présentent une hétérogénéité de sous-types, avec des fonctions distinctes selon les types de cancers. Toutefois, les interactions entre CAF et CSC, ainsi que l'influence des sous-types de CAF sur la résistance au 5-FU, demeurent peu étudiées.Dans cette étude, nous avons généré des modèles d'organoïdes de CCR résistants au 5-FU en traitant des lignées parentales avec différentes concentrations de 5-FU. Nous avons démontré par cytométrie de flux que l'acquisition de la résistance corrèle avec une augmentation de la proportion de cellules exprimant de forts niveaux de marqueurs de CSC soit ALDH1A1 et CD133. Nous observons une augmentation de la capacité clonogénique des lignées résistantes comparativement aux lignées contrôles.De plus, nous avons observé que le milieu conditionné de culture de différents sous-types de CAF modifie également le potentiel clonogénique de lignées d'organoïdes de CSC. Nous avons établi des co-cultures directes entre les organoïdes de CCR et les CAF. Nous examinons la nature de notre lignée de CAF en caractérisant quatre principaux sous-types de CAF: myCAF, iCAF, apCAF et ISLR+ CAF modulés respectivement par le TGF-β, l'IL-1β, la combinaison de TNF-α et d'IFN-γ et le calcitriol.Nos résultats montrent une augmentation des CSC dans les organoïdes résistants au 5-FU. De plus, la co-culture directe avec les CAF entraîne des changements morphologiques notables, suggérant des interactions qui pourraient favoriser la résistance.

Affiche / Poster #

30

Exploration des mécanismes adaptatifs pour orienter les traitements combinés à base de PARPi dans le cancer du sein triple négatif

Juliane Sévigny(1), Morgane Placet (1), Argun Akcakanat (2), Funda Meric-Bernstam (2), Marilyne Labrie (1)

(1): Département d'immunologie et de biologie cellulaire, Institut de recherche sur le cancer, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada(2): Département des thérapies expérimentales contre le cancer, Centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas, Houston, Texas

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) est un cancer agressif présentant des hauts taux de résistance aux traitements standards (chimiothérapies). Pour les cancers BRCA1/2 mutés, donc déficients pour la recombinaison homologue (HRD), les inhibiteurs de PARP (PARPi) offrent une option thérapeutique en induisant la léthalité synthétique des cellules tumorales. Cependant, la majorité des patientes n'en bénéficient pas à long terme, les cellules cancéreuses activant des réponses adaptatives permettant leur survie. Pour contrer ces mécanismes, des combinaisons thérapeutiques sont étudiées pour augmenter l'efficacité des PARPi. Toutefois, aucun outil ne permet de prédire la réponse individuelle aux combinaisons.

Nous posons l'hypothèse que les réponses adaptatives induites par les PARPi peuvent prédire la combinaison thérapeutique optimale pour chaque patiente. L'objectif est de développer une plateforme personnalisée permettant d'identifier les combinaisons thérapeutiques les plus efficaces à base de PARPi dans le TNBC.

Le statut HRD de sept lignées TNBC d'organoïdes dérivés de patientes a été déterminé par immunofluorescence ciblant RAD51. La sensibilité à la monothérapie PARPi (Olaparib et Saruparib) a été évaluée par essais de viabilité. Des tests de combinaisons thérapeutiques ont été réalisés en associant les PARPi à des inhibiteurs ciblant des voies de survie activées. Un panel d'anticorps permettant l'identification des mécanismes adaptatifs ciblables cliniquement a été développé. Les mécanismes adaptatifs activés en réponse aux PARPi ont été identifiés grâce à ce panel par immunofluorescence cyclique, une technique d'imagerie spatiale unicellulaire.

Les prochaines étapes seront des analyses protéomiques et des tests in vivo pour potentiellement découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Ce projet permettra de développer une plateforme pour identifier les combinaisons thérapeutiques personnalisées à base de PARPi les plus efficaces pour chaque patiente TNBC.

Affiche / Poster #

31

Phages contre Escherichia coli : une intervention ciblée dans la colite ulcéreuse

Elodie Jolicoeur(1), Annie Chénard (1), Maëlis Nephtalie Garba (2), Krystina Rhéaume (2), Marie-Josée Langlois (2), Serena Tuytschaevers (1), Ally Champoux (1), Nathalie Rivard (2), Louis-Charles Fortier (1)

(1) : Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke (2) : Département d'immunologie et de biologie cellulaire, Université de Sherbrooke

La colite ulcéreuse (CU) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui touche principalement le côlon et le rectum et augmente le risque de cancer colorectal. Sa physiopathologie implique une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux, dérégulation immunitaire et altération du microbiote intestinal. Parmi les approches thérapeutiques, les antibiotiques visent à corriger la dysbiose, mais leur utilisation soulève des enjeux majeurs : émergence de résistances et aggravation du déséquilibre microbien. Ainsi, le développement d'alternatives ciblées est une priorité.

La phagothérapie représente une avenue prometteuse. Dans un modèle murin de CU inductible, où le gène Shp-2 est inactivé dans les cellules épithéliales intestinales (SHP-2iKO-IEC), nous avons observé une augmentation significative des Enterobacteriaceae, particulièrement Escherichia coli, comparativement aux souris contrôles. L'objectif du projet est de concevoir un cocktail de phages spécifiques ciblant des souches intestinales d'E. coli isolées de nos souris modèles et d'évaluer son efficacité in vivo. Plusieurs phages environnementaux infectant E. coli ont été isolés et caractérisés; trois candidats ont été retenus pour une administration in vivo. Les expériences en cours visent à suivre leur persistance dans l'intestin, à évaluer leur capacité à éliminer E. coli, à déterminer leur influence sur la progression des symptômes inflammatoires et à mesurer les changements induits dans la structure du microbiote.

Ces travaux visent à déterminer le potentiel des phages à moduler sélectivement des populations bactériennes clés et à atténuer l'inflammation intestinale. Une telle approche pourrait ouvrir la voie à des stratégies thérapeutiques plus précises et moins invasives que les traitements actuels.

Affiche / Poster #

32

Regulatory T cell subset imbalance and phenotype switch following severe asthma exacerbation

Anne-Pascale Tremblay (1), Dominic Cliche (1), Carlos Celis-Preciado (1), Martine Duval (1), Simon Leclerc (1,2), Philippe Lachapelle (1), Simon Couillard (1) and Martin Klein (1)

(1) : Département de Médecine, CRCHUS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada (2) : CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke, Québec, Canada

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways affecting over 250 million people globally. This condition is marked by heightened innate and adaptive immune responses causing exacerbation. Normally, these inflammatory processes are counterbalanced by anti-inflammatory mechanisms mainly mediated by regulatory T cells (Tregs), commonly identified as CD4+CD25+Foxp3+ cells. Treg are divided by specific markers in several subset like Tr1, ICOS Treg, Th3, unconventional Treg (uTreg), CD8reg, natural Treg (nTreg) and induced Treg (iTreg). In asthma, a decrease in CD4+CD25+Foxp3+ Treg number and function has been seen in human, but little is known about the impact of exacerbation on each Treg subset (number and function). We hypothesize that each Treg subset number and function are differentially regulated in severe asthma after an exacerbation.

Peripheral blood mononuclear cells were isolated from blood of heathy subject (HS) and severe asthma patient after exacerbation (PRISMA cohort). Frequency and functions of different Treg subset were characterized by flow cytometry. After exacerbation, severe asthma general CD4+CD25+Foxp3+ Treg and uTreg frequency does not change compared to HS. However, severe asthma general Treg and uTreg exhibit a Th2 and Th17-like phenotype by producing more proinflammatory cytokines and expressing more CRTH2. Severe asthma group expressed more IFN-γ-secreting CD8reg and less IL-10-secreting CD8reg. No difference in frequency was observed but ICOS Treg express more IL-10 and TGF-β in HS. Finally, severe asthma patient exhibits a reduced frequency of nTreg, Tr1 and Th3 regulatory cells.

Our preliminary results show that asthma exacerbation differentially affects each regulatory T cells subset frequency and function, suggesting an immune regulatory signature associated to asthma exacerbation. Further analyzes are needed to fully characterize this signature and could lead to associate a specific signature to an asthma endotype.

Journée Phare
17e édition
Congrès québécois en sciences de la santé

Neurosciences

Session d'affiche #1		*Session d'affiche #2*	
#	**Nom**	**#**	**Nom**
33	Marta Turri	**34**	Marie-Pier Poulin
35	Léa Ferreira	**36**	Damien Reid
37	Alyssa Filaj	**38**	Pierre Luc Robidas
39	Oriane Herviault	**40**	Salomé Sabatié
41	Nicolas Joyal	**42**	Matys Brière
43	Julian Sowon Jung	**44**	Alexandr Staritcin
45	Nathan Meneboo	**46**	Jacinthlyn Sylvia Suresh
47	Rabelani Negota	**48**	Mélissa Villatte

Affiche / Poster #

33

Scd inhibition leads to fatty acid normalization, improved dendritic spine density and hippocampal neuronal regulation in alzheimer's disease

Marta Turri(1,2), Aubin M (1,2), Avila Lopez J (1), Valderrama-Carmona P (1), Aumont A (1), Vachon A (2), Mayhue M (1),Plourdre M (1,2), Fernandes K (1,2)

(1): Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke, Canada; (2): Research Center on Aging, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Canada

Alterations in brain lipids are a central feature of Alzheimer's disease (AD); nevertheless, therapeutic strategies targeting brain lipid metabolism are still lacking. Our lab recently reported that a pharmacological inhibitor of the fatty acid (FA) enzyme stearoyl-CoA desaturase (SCD) led to recovery of hippocampal synapses with associated improvements in learning and memory. Here, we used the 5xFAD rapidly progressing AD model to further delve into lipid metabolism disruptions in AD, and into the effect of the SCD inhibitor (SCDi) on hippocampal cell types.SCDi or vehicle was infused via intracerebroventricular osmotic pumps for 28 days in 5xFAD control mice. Hippocampi were collected for FA profiling by gas chromatography (GC–FID) and for immunohistochemistry (Aβ, GFAP, Iba-1). Golgi staining was performed for dendritic spine quantification. To further characterize the hippocampal cellular changes driven by the treatment, single-nucleus RNA sequencing was performed. Bioinformatic analyses were conducted using the Seurat package and cell-specific enriched pathways were identified using GSEA.FA alterations appeared in female hippocampus at 5 months (together with plaque pathology and gliosis), while males showed alterations at 8 months. The desaturation index of the SCD enzyme associated activity showed a significant increase in 5xFAD at 5 months in 5xFAD females. Treating 5xFAD mice at 5 months for 1 month with a SCDi improved dendritic spine density and normalized fatty acid levels. We established an optimized single-nucleus RNA sequencing protocol and, recovered 112,122 hippocampal nuclei. UMAP dimensional reduction identified 32 cell clusters. Corrected pathways involved inhibitory neurons and astrocytes.These data demonstrate that targeting lipid abnormalities through SCD inhibition led to recovery of excitatory neuron alterations and synaptic functions. Further analyses are ongoing to confirm the impact of this promising pharmacological target in AD.

Affiche / Poster #

34

Caractérisation du transport du beta-hydroxybutyrate à travers la barrière hémato-encéphalique via la perfusion cérébrale in situ dans un modèle de souris Alzheimer

Marie-Pier Poulin (1,2), Sabrine Linhares (1,2), Manon Leclerc (1,2), Vincent Émond (2), Frédéric Calon (1,2).

(1) : Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec, Canada. (2) : Axe Neurosciences, Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, Québec, Canada.

La maladie d'Alzheimer (MA) est associée avec une déficience énergétique cérébrale causée par une perturbation du transport et du métabolisme du glucose. Le bêta-hydroxybutyrate (BHB) est un corps cétonique utilisé par le cerveau pouvant servir d'alternative énergétique au glucose. Les interventions cétogènes sont présentement étudiées comme source d'énergie cérébrale alternative dans la MA. L'objectif principale de cette étude était de caractériser le transport cérébral du BHB dans un model murin in vivo.

À l'aide de la perfusion cérébrale in situ (PCIS), du BHB radiomarqué a été perfusé et son coefficient d'absorption cérébrale (Clup) a été mesuré à 1 µl.g-1.s-1, comparable à celui du glucose. Le blocage de MCT1, le transporteur du BHB, à l'aide d'un inhibiteur a entrainé une faible diminution du Clup (-17%). De plus, un essai de compétition avec du BHB non radiomarqué (jusqu'à 20 000X, 0.4 mM) n'a pas réduit le Clup, suggérant un transport non saturable. Le transport cérébral du BHB n'était pas influencée par l'âge, la MA et un jeûne de 6 heures. En revanche, l'exposition à une diète riche en gras (HFD) durant 4 mois précédant la perfusion a augmenté le Clup du BHB, particulièrement chez les femelles. Enfin, les niveaux de MCT1 demeuraient inchangés par l'âge et la neuropathologie d'Alzheimer chez la souris.

En conclusion, le transport cérébral du BHB étant non saturable et inchangée par l'âge et la MA appuient les recherches sur le potentiel des interventions cétogènes dans la MA.

Affiche / Poster #

35

De l'urine aux organoïdes cérébraux, une révolution pour comprendre le cerveau humain

Léa Ferreira (1,2), Olivier Dionne (1), Antxon Etchebest (1,2), Gabrielle-lee Gaudreau (1) et Benoit Laurent (1,2)

(1) : Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooke; (2): Centre de rechercher sur le vieillissement, Université de Sherbrooke.

Introduction : Les maladies neurodégénératives (MND) résultent de l'entrelacement complexe du vieillissement et de la génétique. Longtemps étudiées à travers des modèles animaux ou post-mortem, elles exigent désormais une nouvelle approche : comprendre le cerveau humain vivant grâce à des modèles physiologiques plus fidèles, afin de percer les mécanismes réels de leur développement.Les organoïdes cérébraux représentent une avancée majeure pour relever ce défi. Issus de cellules souches pluripotentes humaines, ces mini-cerveaux reproduisent in vitro l'organisation et certaines fonctions clés du tissu cérébral. Ils constituent un modèle unique pour suivre, dans un contexte humain, les processus dynamiques de vieillissement et de dégénérescence neuronale.

Objectif : Une région cérébrale qui suscite un intérêt croissant dans le cadre du développement des MND est le plexus choroïde (PC), le tissu qui produit le liquide céphalo-rachidien (LCR). L'objectif de ce projet est de créer des organoïdes de PC afin d'étudier ses fonctions dans les MND.

Résultats : Nous avons mis au point un modèle fondé sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites (CSPi) dérivées de patients. Ce modèle repose sur trois étapes principales : 1. La génération de CSPi à partir de cellules urinaires, 2. La différenciation de ces CSPi en organoïdes du PC, 3. La caractérisation fonctionnelle des organoïdes obtenus.

Nos travaux démontrent qu'il est possible d'obtenir des CSPi à partir de cellules urinaires, et que ces CSPi conservent la capacité de se différencier en organoïdes du PC. Ces organoïdes reproduisent fidèlement les principales fonctions du PC in vivo : production de LCR, formation d'une barrière étanche et sécrétion de protéines essentielles au bon fonctionnement cérébral.

Conclusion : Ce modèle offre ainsi une plateforme humaine pertinente pour mieux comprendre le rôle du PC dans la physiopathologie des MND, et ouvre la voie à la mise au point de thérapies ciblées.

Affiche / Poster #

36

Interactions between basal ganglia and locomotor circuits in salamanders

Damien Reid (1), Jordan Swiegers (1), Katherine Medina-Ortiz (1), Léa Blanché (1), Dimitri Ryczko (1,2,3,4)

(1): Department of Pharmacology-Physiology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada (2): Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada (3): Neurosciences Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada (4): Institut de pharmacologie de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada.

Locomotor control is influenced by interactions between the basal ganglia and brainstem circuits. Dopaminergic input to the striatum, the entry point of the basal ganglia, is essential for initiating locomotion, and the loss of dopaminergic neurons leads to impaired locomotor function. Salamanders regain locomotion within weeks following the destruction of dopaminergic neurons. However, the striatum in salamanders has been relatively unexplored, and the interactions between the basal ganglia and brainstem locomotor circuits remain largely unknown. Here, we examine the striatum and the pathways through which the basal ganglia influence brainstem circuits in salamanders. Using immunofluorescence against tyrosine-hydroxylase and dopamine transporter 1 on brain sections, we confirmed the presence of dopaminergic projections to the striatum. To target this region, we developed a salamander striatal slice preparation for whole-cell patch-clamp recordings. We report the electrophysiological properties of salamander striatal neurons, including cell resistance, membrane time constant, firing frequencies, action potential amplitude etc. To investigate the interactions between the striatum and brainstem locomotor circuits, we used two-photon calcium imaging in isolated brains from transgenic salamanders expressing the calcium sensor GCaMP6s under the hSyn neuronal promoter. Preliminary two-photon imaging indicates that electrical stimulation of the striatum induces calcium responses in neurons of the reticular formation, where many reticulospinal neurons receiving input from the Mesencephalic Locomotor Region are located. Furthermore, preliminary patch-clamp recordings indicate that striatal stimulation can produce varying effects in reticular neurons depending on the preparation, either inducing rhythmic firing or suppressing ongoing spiking activity. Altogether our findings reveal a functional relationship in salamanders between the striatum and the reticular formation.

Affiche / Poster #

37

Du cerveau à la synapse : exploration des mécanismes moléculaires de tolérance à la morphine

Alyssa Filaj (1), Désirée Lopes L'heureux (1,2), Noémie Desgranges (1), Louis Gendron (1,3,4).

(1): Département de Pharmacologie-Physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke. (2): Séminaire de Sherbrooke. (3): Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. (4): Quebec Pain Research Network.

La douleur chronique est une composante commune à diverses pathologies et reste, à ce jour, difficile à traiter, ce qui représente une problématique médicale complexe. Les opioïdes comme la morphine, qui agissent principalement via les récepteurs opioïdes mu (MOP), sont couramment utilisés pour le soulagement de douleurs aiguës. Cependant, leur usage prolongé dans le cadre de douleurs chroniques entraîne le développement de tolérance, de dépendance physique et d'effets indésirables. Des études récentes suggèrent que les récepteurs opioïdes delta (DOP) jouent un rôle clé dans le développement de la tolérance à la morphine, et ce, par une modulation des MOP. En effet, l'inhibition ou l'absence de DOP semble réduire la tolérance, la dépendance et les effets gratifiants liés à la morphine.

Ainsi, afin d'élucider le mécanisme par lequel les DOP modulent les MOP et induisent une tolérance, les changements dans la distribution synaptiques des MOP et DOP seront d'abord étudiés. Les cerveaux, d'un modèle murin de douleur chronique où une tolérance à la morphine est établie ou non, seront utilisés lors d'analyses par Western Blot et microscopie électronique, des différentes fractions synaptiques obtenues par fractionnement subcellulaire.

À travers ce projet, nous avons pu établir et valider notre protocole de fractionnement subcellulaire visant à enrichir nos fractions des différents éléments synaptiques. Des Western Blot de protéines post- et pré synaptiques connues et des images de microscopie électronique ont été effectués. Ceux-ci démontrent que le fractionnement subcellulaire pour l'obtention des différentes fractions synaptiques semble prometteur pour étudier la distribution des MOP et DOP.

Affiche / Poster #

38

Agonistes neurotensinergiques : modulation de l'hypotension sans altération de l'hypothermie

Pierre Luc Robidas (1), Frédérique Lussier (1), Félix Bélair (1), Isabelle Brochu (1), Jérôme Côté (1), Jean-Michel Longpré (1), Philippe Sarret (1)

(1) : Département de pharmacologie et physiologie. Institut de pharmacologie de Sherbrooke. Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke. QC, J1H 5N4

Dans les atteintes ischémiques où la protection des tissus contre les lésions est cruciale, l'hypothermie offre un puissant outil de neuroprotection. Le développement de composés capables d'induire une hypothermie contrôlée ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. La neurotensine est connue pour induire une profonde hypothermie de façon dose-dépendante, ce qui en fait une cible d'intérêt. Cependant, ce neuropeptide provoque également une forte hypotension, ce qui représente un frein à son utilisation clinique.

Pour tenter d'induire une hypothermie sans hypotension, nous avons évalué les effets physiologiques de deux agonistes neurotensinergiques, le HPI-363 et le NT77, par différentes voies d'administration. Leurs effets physiologiques ont été surveillés en continu grâce à des capteurs télémétriques DSI HD-S21 permettant un suivi simultané de la température corporelle et de la pression artérielle. L'injection intrathécale de NT77 a induit une forte baisse de la température corporelle sans hypotension. Par ailleurs, l'effet hypotenseur du HPI-363 peut être renversé par l'administration d'un antagoniste des récepteurs H1 sans avoir d'effet sur l'hypothermie.

Ces résultats suggèrent qu'une activation contrôlée du système neurotensinergique au niveau central pourrait permettre d'obtenir une hypothermie sans hypotension. La voie neurotensinergique semble être prometteuse pour le développement d'une thérapie hypothermisante sans effet hypotenseur.

Affiche / Poster #

39

Analyse cinématique des réponses motrices évoquées par stimulation circonférentielle de la moelle épinière chez le chat

Oriane Herviault (1), Oussama Eddaoui (1), Jonathan Harnie (1), Khaled Ashkar (1), Alain Frigon (1), Christian Iorio-Morin (2)

(1) : Département de pharmacologie-physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

(2) : Département de chirurgie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke"

"La marche est une compétence essentielle dans la vie de tous les jours, mais elle peut être altérée dans de nombreux troubles moteurs, comme la blessure médullaire. L'approche par neuromodulation, comme la stimulation électrique de la moelle épinière, s'est montrée très prometteuse pour la restauration de la marche après une blessure médullaire. Ici, nous avons utilisé une électrode circonférentielle qui s'enroule autour de la moelle épinière pour étudier les effets de la stimulation électrique épidurale (EES) de la moelle épinière lombaire dorsale, latérale, et ventrale sur la génération de mouvements des pattes arrière chez des chats adultes anesthésiés. Nous avons quantifié ces mouvements évoqués par EES en mesurant la cinématique avec le logiciel DeepLabCut TM (Mathis et al., 2018), puis nous les avons caractérisés en fonction de leur direction, amplitude spatiale, et latéralité avant de les associer aux paramètres de stimulation.Des résultats préliminaires ont été obtenus en analysant 88 stimulations. La position de l'électrode sur la moelle épinière semble déterminante dans le mouvement produit. Une stimulation rostrale – c'est-à-dire à proximité des racines des segments L4 à L5 – produit majoritairement des mouvements contrôlés vers l'avant, tandis qu'une stimulation caudale – c'est-à-dire à proximité des racines des segments L7 à S3 – produit majoritairement des mouvements vers l'arrière. Une stimulation ventrale produit comparativement beaucoup plus de mouvements qu'une stimulation dorsale, et ceux-ci sont bien mieux contrôlés. Nos résultats préliminaires suggèrent que l'EES de la moelle épinière lombaire dépend fortement du segment et de l'emplacement stimulé. Ultimement, notre objectif est de trouver les paramètres de stimulation optimaux pour reconstruire un patron de marche fonctionnel qui pourra être testé de façon chronique sur des chats avec une lésion spinale complète avant un essai clinique sur l'humain."

Affiche / Poster #

40

(Re)mettre de l'ordre dans l'épissage : de la régulation de la neurogenèse aux altérations liées au vieillissement

Salomé Sabatié (1,2), Benoit Laurent (1,2), Karine Choquet (1,2)

(1): Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada. (2): Centre de recherche sur le vieillissement, CIUSSSE-Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada.

Le processus complexe de neurogenèse, qui conduit à la maturation des cellules souches en neurones différenciés, dépend d'une régulation fine de l'expression génique, notamment via l'épissage alternatif (EA), permettant à un gène de produire plusieurs ARNm. Des travaux récents ont montré que l'ordre d'épissage des introns est crucial pour la fidélité de l'EA : il ne suit pas la position des introns dans le gène, et ceux flanquant les exons alternatifs sont souvent excisés en dernier. L'EA est également dérégulé dans des pathologies liées au vieillissement, comme la maladie d'Alzheimer. Nous faisons l'hypothèse que ces perturbations contribuent à la physiopathologie de ces maladies. Comme la régulation de l'EA reste incomplètement comprise, il est essentiel de mieux en cerner les mécanismes pour en comprendre les dérèglements. Notre projet vise à (i) étudier la régulation de l'EA, notamment l'ordre d'épissage, au cours de la neurogenèse, et (ii) caractériser sa dérégulation dans un contexte pathologique lié à l'âge. Nous postulons que l'excision retardée des introns est cruciale pour les décisions correctes d'EA durant la différenciation. À l'aide du modèle de différenciation induite par les neurogénines (iNGN), nous avons identifié 13 événements d'EA fortement régulés et analysé l'ordre d'excision de leurs introns par PCR digitale en gouttelettes. Certains exons alternatifs montrent une excision retardée constante, d'autres un retard limité à un stade précis. Nous utilisons présentement le séquençage par nanopores pour étendre nos analyses au transcriptome entier. Nous déterminerons ensuite si les ARNs présentant une rétention des introns flanquants sont toujours éventuellement épissés ou si certains sont dégradés. Enfin, nous explorerons comment les altérations de l'ordre d'épissage contribuent aux anomalies d'EA observées dans les pathologies liées à l'âge, ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant l'épissage.

Affiche / Poster #

41

Effet entre l'attention soutenue et la détection d'erreurs

Nicolas Joyal(1), Mathieu Landry(2).

(1) : Département de psychologie/Université du Québec à Trois-Rivières (2) : Département de psychologie/Université de Laval

De plus en plus de travaux soulignent le rôle central de la métacognition dans l'adaptation des comportements, en permettant à l'individu de surveiller et de réguler ses propres performances. Toutefois, les mécanismes neuronaux reliant la surveillance métacognitive à la vigilance attentionnelle demeurent encore peu compris.
Cette étude vise à examiner comment les fluctuations de vigilance, indexées par l'activité EEG dans la bande alpha, influencent la probabilité d'erreur et la détection consciente de ces erreurs. Les participant·e·s ont réalisé une tâche de type Go/No-Go prolongée, conçue pour induire des baisses de vigilance et des erreurs de commission, qu'ils devaient eux-mêmes détecter. L'activité alpha, calculée à partir de la transformation de Hilbert du signal EEG, a été utilisée comme indicateur continu de l'état attentionnel.

Les analyses préliminaires révèlent une diminution progressive de la vigilance au fil du temps, associée à une augmentation de la synchronisation alpha, une hausse du taux d'erreurs et une variabilité accrue des temps de réponse. Des analyses plus poussées ont démontré un lien significatif entre l'activité alpha et la probabilité d'erreur : des niveaux élevés d'alpha étaient associés à des erreurs de commission. De plus, la relation entre l'activité alpha et la probabilité de détection d'erreur était médiée par le temps de réponse.

Ces résultats mettent en évidence un lien intéressant entre les fluctuations attentionnelles et la sensibilité métacognitive : l'activité alpha reflète non seulement l'état de vigilance, mais module également la dynamique entre contrôle cognitif et détection d'erreurs.

Affiche / Poster #

42

Les PNNs hypothalamiques : une nouvelle piste dans la compréhension des troubles alimentaires

Matys Brière(1), Ambica Bora(1), Audrey Plante(2), Alexandre Fisette(1)

(1): Département de biologie médicale, Université du Québec à Trois-Rivières(2): Université de Montréal

L'hypothalamus est une structure jouant un rôle important dans la régulation de l'appétit et de la satiété par l'implication du système de la mélanocortine. Cependant, ce n'est que récemment que certains chercheurs se sont penchés sur le rôle de la matrice extracellulaire dans l'hypothalamus, plus précisément les réseaux périneuronaux de cette région (PNN). Les PNNs sont des structures se formant durant le développement et régulent la neuroplasticité en « fixant » les structures de la région afin de limiter la neuroplasticité. Une altération dans la neuroplasticité dans le système mélanocortique pourrait limiter la capacité des neurones du système à établir de nouvelles connections. Le tout pourrait influencer la capacité du cerveau à envoyer les signaux de satiété et de faim.

À l'aide de souris transgénique, ma recherche servira à d'évaluer l'impact de différentes conditions métabolique (contrôle, alimentation riche en sucre et en gras, activité physique, restriction calorique et anorexie) sur les réseaux de PNNs en plus de déterminer le rôle de ces réseaux dans les différentes conditions.

Les résultats obtenus jusqu'à maintenant suggèrent des différences entre les conditions métaboliques au niveau de la répartition et la quantité des PNNs au niveau de l'hypothalamus basal.

Notre recherche pourrait contribuer au vaste domaine des neurosciences en fournissant une compréhension approfondie de la manière dont les circuits neuronaux seraient régulés par la matrice extracellulaire. Le tout pourrait permettre l'envisagement du développement de nouveaux traitements pharmacologiques contre les divers problèmes alimentaires.

Affiche / Poster #

43

Unsupervised analysis of locomotor behaviour in salamanders recovering from spinal cord injury

Julian Sowon Jung (1), Guillaume Huret (2), Inès Khsime (1), Léa Blanché (1), Jordan Swiegers (1), Cornelis Immanuel van der Zouwen (1), Dimitri Ryczko (1,3,4,5)

(1) : Département de pharmacologie-physiologie, Université de Sherbrooke (2) : Département d'informatique, Université de Sherbrooke (3) : Centre de recherche du centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Université de Sherbrooke(4) : Neurosciences Sherbrooke (5) : Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke

Locomotion is a fundamental behaviour characterized by stereotyped and repeated movements, such as walking, turning, and stopping. While discrete locomotor bouts are identifiable with the human eye, their automatic detection has been hindered by their complex nature.

To capture this complexity without using physical markers, deep learning-based tools like DeepLabCut have been developed for pose estimation. However, linking static poses to dynamic movements remained difficult until recently. New machine learning-based software, such as Keypoint-MoSeq, now allows for the analysis of movement patterns at an unprecedented resolution. Here, we apply this novel tool to a dataset recorded in salamanders (Pleurodeles waltl). Unlike mammals, salamanders can regenerate their central nervous system, allowing them to recover both walking and swimming behaviours after complete spinal cord transection. However, the temporal dynamics of this behavioural recovery are still not well understood. By applying Keypoint-MoSeq to video recordings, we segment locomotor behaviour into so-called syllables and track changes in the use of these stereotyped motor syllables over time.

This approach offers a new perspective on how locomotion recovers after injury to the central nervous system in a regenerative quadruped animal model.

Affiche / Poster #

44

Impact of enviromental factors on activity level of people affected by multiple sclerosis

Alexandr Staritcin (1), Cassidy Tomlinson (2), Ariane Khatiz (3), Dr. Emmanuelle Lapointe (4,5), Dr. Blanche Perraud (4,5), Dr. Denis Gris (2,3)

(1) : Sciences de la nature, CÉGEP de Sherbrooke (2) : Programme d'immunologie, Université de Sherbrooke (3) : Département de pharmacologie-physiologie, Université de Sherbrooke (4) : Département de médecine, Université de Sherbrooke (5) : Service de neurologie - CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease affecting the central nervous system,leading to demyelination and neuronal loss. MS patients experience various symptoms, includingsevere fatigue, sleep disturbances, and decreased activity. The most common subtype isrelapsing-remitting MS (RRMS), characterized by unpredictable inflammatory events that causenew or worsening existing symptoms. This research aims to identify and measure everydaychallenges faced by MS patients. We hypothesize that environmental factors significantlyinfluence the quality of life and the outcomes of clinical assessments in MS patients.This study involved 17 RRMS patients and 6 healthy controls (HC). Since April 2023,patients were assessed by a series of clinical tests every 6 months. All participants continuouslywore an Oura ring, a fitness tracker, to monitor behavioral and physiological metrics such asheart rate, sleep cycles, exercise type, and activity intensity. Python programming was used fordata processing and statistical analysis. Two-way ANOVA followed by Tukey's multiplecomparison test was employed to identify significant trends deviating from the baseline.In RRMS patients, at temperatures higher than 25°C, the duration of high-intensityactivities was significantly reduced, while at temperatures below 0°C, low-intensity activitieswere decreased. For HCs, all activity levels decreased only during temperatures below 0°C.During precipitation, in RRMS patients, the duration of all activity levels was significantlyreduced, whereas in HCs, only medium and low-intensity activities decreased. Atmosphericpressure below 990 hPa and above 1010 hPa was associated with greater changes in physicalactivities in RRMS patients compered to HCs.Our research demonstrated that although atmospheric factors greatly affect both HC andMS patients, MS patients experience greater changes in daily activities that negatively impactquality of life and may bias clinical assessments.

Affiche / Poster #

45

Passage de la barrière hémato-encéphalique par la neurotensine(8-13) : exploration de la stratégie du cheval de Troie

Nathan Meneboo (1), Shauna Barreto (1), Isabelle Brochu (1), Jérôme Côté (1), Jean-Michel Longpré (1), Pierre-Luc Boudreault (1), Philippe Sarret (1)

(1) : Département de Pharmacologie-Physiologie, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke.

La neurotensine (NT) est un neuropeptide de 13 acides aminés dont le fragment C-Terminal NT(8-13) constitue le plus petit fragment actif. La NT et la NT(8-13) sont associées à un large panel d'effets physiologiques centraux et périphériques, parmi lesquels on retrouve notamment l'hypotension, l'hypothermie et un effet antinociceptif, médiés par leur liaison à deux récepteurs couplés aux protéines G : NTS1 et NTS2. L'analgésie induite par la neurotensine est indépendante du système opioïdergique, et représente donc une cible prometteuse dans le développement de nouveaux antidouleurs sécuritaires dans le contexte de la crise des opioïdes. Cependant, l'utilisation de la NT en clinique est limitée car son action antinociceptive est centrale, nécessitant le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Nous avons déjà démontré que la conjugaison de la NT(8-13) au peptide Angiopep2 (An2) par un connecteur thiomaléimide lui permettait d'atteindre le système nerveux central par une transcytose médiée par le récepteur LRP1, cependant le développement de composés neurotensinergiques cerveau-pénétrants reste limité. Ainsi, ce projet a pour objectif le développement de nouveaux conjugués NT(8-13), combinant 6 ligands de LRP1 et 7 connecteurs différents. Nous avons montré que les conjugaisons du connecteur et du transporteur en N-Terminal de la NT(8-13) n'affecte pas sa capacité à lier les récepteurs NTS1 et NTS2 par des expériences de radioliaison compétitive. De plus, l'injection sous-cutanée de conjugués à la dose de 5 mg/kg semble réduire les comportements douloureux de rats mâles dans le modèle de douleur tonique à la formaline.

Par la suite, les composés seront caractérisés sur le modèle de douleur neuropathique de constriction du nerf sciatique. Leur capacité à effectivement traverser la BHE sera vérifiée par des expériences in vitro et in situ, ouvrant ainsi une nouvelle voie innovante dans la prise en charge de la douleur.

Affiche / Poster #

46

D2 receptor-positive neurons in the gigantocellularis nucleus modulate locomotion and head orientation in mice

Jacinthlyn Sylvia Suresh(1), Andrea Juárez Tello(1), Cornelis Immanuel van der Zouwen(1), Julian Sowon Jung(1), Katherine Medina-Ortiz(1), Jordan Swiegers(1), Juan Duque-Yate(1), Dimitri Ryczko(1,2,3,4)

(1) Department of Pharmacology-Physiology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada (2) : Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada (3) : Neurosciences Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada (4) : Institut de pharmacologie de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada.

The reticular formation plays an important role in motor control, as it contains the command systems for initiating, stopping, and directing locomotion, these commands transmitted to spinal motor circuits via reticulospinal neurons. In lampreys, these reticular regions have been shown to be the targets of descending dopaminergic pathways (Ryczko et al. 2020 J Neurosci). However, in mammals, the specific neurons targeted by dopamine within the reticular formation and their behavioral roles remain unknown.

We are now investigating in mice the behavioral role of neurons that express dopaminergic D2 receptors in the gigantocellular reticular nucleus (Gi), a region known to have command neurons involved in stopping and turning. Using RNAscope in brainstem slices from two mice, we identified cells expressing the D2 receptor in the Gi. To activate these D2-positive neurons in vivo, we unilaterally injected a virus into the Gi of transgenic D2-Cre mice, enabling Cre-dependent expression of channelrhodopsin, a light-sensitive cation channel. An optical fiber was implanted above the injection site to allow optogenetic stimulation with blue light (470 nm) in freely moving mice. We recorded the behavior in an open field and analyzed using deep learning-based software (DeepLabCut). The video recordings were used to track the speed of the mouse's body center before, during, and after optogenetic stimulation. Our data from five mice indicate that a brief (1-second) unilateral optogenetic activation of D2-expressing neurons in the Gi reduces locomotor speed. In addition, head tracking revealed optogenetically-evoked head orientations toward the stimulated side in the same animals. These behavioral effects were not observed when blue light was replaced with red light (589 nm).

Overall, our findings indicate that activation of D2-positive neurons in the gigantocellular reticular nucleus (Gi) decreases locomotor speed and induces ipsilateral head turning.

Affiche / Poster #

47

Spinal Connectivity Between Limb and Trunk Segments in Salamanders

Rabelani Negota (1), Jordan Swiegers(1), Léa Blanché(1), Andras Simon(2), Auke Jan Ijspeert (3), Dimitri Ryczko(1,4,5,6)

(1): Department of Pharmacology-Physiology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada.(2): Karolinska Institutet, Cell and Molecular Biology, Stockholm, Sweden. (3): École Polytechnique Fédérale de Lausanne, BIOROB, School of Engineering, Switzerland. (4) : Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada.(5): Neurosciences Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada. (6): Institut de pharmacologie de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

When salamanders walk, during the stance phase, forelimb extension is synchronized with activation of trunk muscles on the same side, allowing the contralateral forelimb to reach a more advanced position. To explain this coordination, modeling has proposed the existence of connections from limb segments to trunk segments. Supporting this, fictive locomotion studies have shown coordinated activity between limb and trunk ventral roots in the absence of brain input and sensory feedback. However, these spinal connections have not been directly studied. To investigate these, we developed an isolated spinal cord preparation of salamanders to examine connectivity between cervical segments (forelimbs) and thoracic segments (trunk). To access the ventral horn, which contains motoneurons and premotor interneurons, we surgically removed the dorsal portion of the spinal cord. Using whole-cell patch-clamp recordings, we characterized the electrophysiological properties of 12 ventral horn neurons in the trunk segments. To explore interactions between forelimb and trunk segments, we placed a stimulation electrode in segment 3 (innervating forelimb extensors) and performed whole-cell recordings in segment 7 (innervating trunk muscles). Single-pulse stimulation of the forelimb segment evoked excitatory postsynaptic potentials in 7/10 ipsilateral trunk neurons. The remaining 3 neurons showed either weak excitatory or no response with similar stimulation parameters. A train of electrical stimulation induced spiking activity in all ipsilateral trunk neurons tested (8/8), including in 2 neurons that showed no synaptic response to single pulses, suggesting a polysynaptic pathway. Altogether, our results demonstrate the presence of an excitatory connection from forelimb to trunk segments, sufficient to drive spiking activity, and likely corresponding to model-predicted pathways that coordinate limb and trunk movements during salamander locomotion.

Affiche / Poster #

48

KT01-116, a macrocyclic APJ receptor agonist, offers a novel independent opioidergic system approach to chronic pain treatment

Mélissa Villatte, Kien Tran, Edouard Caron-Duval, Isabelle Brochu, Marc-andré Dansereau, Jean-michel Longpré, Pierre-luc Boudreault, Philippe Sarret

Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Institut de pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada.

Apelin-13 (Ape13), the endogenous ligand of the G protein-coupled APJ receptor, has recently been shown to induce antinociceptive effects in different painful conditions. According to some articles, this antinociceptive effect of Ape13 is dependent on the opioidergic system, since naloxone can reverse its antinociceptive effect. To ensure the safety of the compounds, both its antinociceptive properties and potential adverse effects will be systematically evaluated.

We hypothesize that the design of macrocyclic analogs of Ape13 could provide powerful pharmacological tools for elucidating the connection between APJ receptor signaling and specific physiological outcomes. To this end, a series of macrocyclic analogs of Ape13 were synthetized, incorporating N- or C-terminally constraints to enhance conformational rigidity and improve pharmacokinetic properties. The best candidate (KT01-116) binds to the APJ receptor with high affinity and has a diverse signaling profile measured with the BRET-based biosensors. The macrocycle can significantly reduce nociceptive behaviors in an acute pain model and in an inflammatory chronic pain model. Surprisingly, this antinociceptive effect is independent of the opioidergic system since naloxone failed to reverse its effect. Moreover, there seems to be synergy between the two systems, since morphine and KT01-116 administered individually at low doses have no effect on pain behavior but a significant analgesic effect when co-administered.

According to preliminary results, KT01-116 does not induce a hypotensive effect. Ape13 did not induced constipation compared to the morphine group (charcoal transit ratio, 72% for Ape13 vs 45% for morphine). Locomotion function impairment can be a confounding factor for antinociceptive effects in many pain models. Therefore, general motor activity will be assessed using the open field test. Overall, these results highlight the therapeutic potential of macrocyclic APJ analogs for the treatment of pain

Santé clinique et des populations

Session d'affiche #1

#	Nom
49	Elizabeth Boivin
51	Angela Chen
53	Antony Di-Cicco
55	Louis Doucet
57	Élie Fiogbé
59	Alec Girling

Session d'affiche #2

#	Nom
50	Mélodie Grondin-Lavigne
52	Ariane Kek-Laflamme
54	Mohamed-Ilias Kourid
56	Mehdi Lebbal
58	Nasrin Rafiei

Affiche / Poster #

49

Implantation d'un test génétique pour le dépistage du diabète MODY2 en soins primaires

Elizabeth Boivin(1), Samuel Legeay (1,2), Lysanne Girard (3), Joanie Bouchard (4), Josianne Leblanc (5), Philippe Caron (6), Amélie Fournier (1), Vanessa T. Vaillancourt (1), Catherine Savard (1), Nathalie Bettez (1), Luigi Bouchard (3,5), Marie-Eve Poitras (1), Karine Tremblay (4)

(1) : Département de médecine de famille et de médecine d'urgence Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada (2) : Univercité d'Angers, Inserm, CNRS, MINT, SFR ICAT, F-49000 Angers, France (3) : Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada (4) : Département de pharmacologie-physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada (5) : Département de Médecine de Laboratoire, CIUSSS Saguenay-Lac-St-Jean, Québec, Canada (6) : Département d'endocrinologie, CIUSSS Saguenay-Lac-St-Jean, Québec, Canada

Le diabète MODY2 (Maturity Onset Diabetes of the Youth, type 2), lié à des variants pathogènes du gène GCK, touche mondialement ~1-5/10 000 personnes. Il se manifeste par une hyperglycémie à jeun légère et stable, sans risque de complications vasculaires, et ne requiert souvent aucune médication en l'absence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires. Or, l'accès actuel au test requiert une consultation en génétique, avec analyse à l'étranger (~350 $) et un délai de réponse d'environ 3 mois. Pour lever ces obstacles, nous avons conçu un test moléculaire local (≈20 $) sur auto-prélèvement buccal, validé cliniquement. Nous posons que le déployer en première ligne et dans certaines cliniques spécialisées du Saguenay–Lac-Saint-Jean accélère la détection et optimise la trajectoire de soins; nous en évaluons donc la faisabilité et les facteurs facilitateurs/limitants en soins primaires. Nous avons mené une étude pilote d'implantation à devis mixte convergent sur 12 mois dans 5 milieux, cadrée par le RE-AIM (Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation, Maintenance). Les professionnels de la santé (PS) ont suivi une formation en ligne (~1h), les patients ont complété un questionnaire de fin d'étude et un questionnaire sociodémographique et des entrevues de groupe (n=5) ont été enregistrées, transcrites verbatim puis analysées thématiquement avec MAXQDA. Les analyses quantitatives ont été réalisées sous RStudio. Il y a 57 PS qui ont été formés et 80 patients inclus, parmi lesquels 15 cas de MODY2 ont été identifiés. Le délai entre le prélèvement et l'envoi du fax au médecin était de 23,77 ± 13,22 jours (IC95%: 20,83–26,72) et 86,7% des cas MODY2 (n=15) avaient été mal diagnostiqués avant la confirmation génétique. Les entrevues de groupe indiquent que l'implantation est jugée pertinente, avec des besoins hétérogènes selon les milieux de pratique. Nos résultats appuient un déploiement régional du test, préalable à une mise à l'échelle provinciale.

Affiche / Poster #

50

Stimulation cérébrale profonde du tractus trigéminal pour la névralgie du trijumeau secondaire à une lésion pontique : Un premier cas

Mélodie Grondin-Lavigne (1), Oriane Herviault (1), Sarra Blagui (1), William Leduc (2), Mattieu Vincenot (1), Guillaume Léonard (1), Christian Iorio-Morin (3)

(1) : Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Québec, Canada (2) : Division de Neurologie, Département de Médicine, Université de Sherbrooke, Québec, Canada (3) : Division de Neurochirurgie, Département de Chirurgie, Université de Sherbrooke, Québec, Canada

Introduction : La névralgie du trijumeau (NT) se caractérise par des crises paroxystiques unilatérales de douleur faciale déclenchées par le toucher, la parole ou l'alimentation. Elle est le plus souvent due à un conflit neurovasculaire, traité par décompression microvasculaire ou procédures ablatives. Certains patients présentent toutefois une NT secondaire à une lésion pontique. Leur douleur est souvent plus réfractaire, probablement parce que les interventions ciblent des zones en aval du générateur de douleur présumé. Pour répondre à ce besoin thérapeutique, nous menons une étude de phase 1 sur un nouveau paradigme de traitement : la stimulation cérébrale profonde (SCP) du tractus trigéminal en amont de la lésion pontique (NCT05451251).

Méthodes : Nous présentons les résultats du premier patient inclus, un homme de 68 ans, atteint d'une NT secondaire à une lésion pontique, réfractaire à deux décompressions microvasculaires et quatre procédures ablatives. Une électrode de SCP a été implantée dans le tractus trigéminé via la fosse postérieure. Des tests sensoriels quantitatifs (QST), selon le protocole du German Research Network on Neuropathic Pain, ont été réalisés en préopératoire, postopératoire et sous stimulation.

Résultats : L'intervention a été bien tolérée, sans engourdissement facial ni effet indésirable lié à l'insertion de l'électrode. Les seuils sensoriels n’ont pas changé après l’intervention. Sous stimulation, le patient a rapporté de nouvelles paresthésies électriques. La stimulation tonique a induit une hypoesthésie faciale réversible dans les zones douloureuses.

Conclusions : La SCP du tractus trigéminal permet de moduler les sensations faciales chez un patient atteint de NT secondaire à une lésion pontique. La stimulation tonique peut produire une hypoesthésie faciale réversible, potentiellement utile pour prévenir ou interrompre les crises douloureuses. L’étude se poursuit pour confirmer ces résultats à long terme et dans une cohorte élargie.

Affiche / Poster #

51

Évaluation clinique du potentiel thérapeutique de l'endoradiothérapie au 177Lu-PSMA pour le traitement des cancers digestifs hauts métastatiques par calcul dosimétrique basé sur l'imagerie TEP au 68Ga-PSMA.

Angela Chen (1,2,3), Étienne Croteau (2,3), Frédéric Lemay (5,3), Yves Collin (4,3), Sylvie Breton (2,3), Catherine Wilhelmy (2,3), Brigitte Guérin (1,2,3), Eric Turcotte (1,2,3), Guy-Anne Turgeon (1,3), Esteban Espinosa-Bentancourt (2), Eric Lavallée (2), Amélie Tétu (2,3), Michel Pavic (5,3), Karine Tremblay (3), Etienne Rousseau (1,2,3)

(1) : Département des sciences de l'imagerie médicale et des radiations, Université de Sherbrooke, Canada(2) : Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Canada(3) : Institut de recherche sur le cancer de l'Université de Sherbrooke (IRCUS), Canada(4) : Département de chirurgie, Université de Sherbrooke, Canada(5) : Département de médecine, Université de Sherbrooke, Canada

Contexte : Les cancers digestifs hauts demeurent associés à un pronostic défavorable (moins de 30% de taux de survie à 5 ans pour les adénocarcinomes œsophagiens, gastriques, pancréatiques et biliaires) malgré les avancées thérapeutiques récentes. L'endoradiothérapie (ERT) pourrait offrir une nouvelle avenue de traitement systémique et ciblée, permettant possiblement le traitement de maladies métastatiques. Le Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA), bien que principalement associé au cancer de la prostate, est aussi exprimé dans la néoangiogenèse endothéliale de plusieurs cancers digestifs et serait une cible potentielle de l'ERT. Objectif : Évaluer le potentiel des radioligands ciblant le PSMA comme nouvelle avenue thérapeutique pour les patients atteints d'un cancer digestif haut avancé et déterminer avec le 68Ga-PSMA-PET la proportion de ces cancers qui seraient éligibles à la thérapie au 177Lu-PSMA.Méthodologie : Les patients ayant un adénocarcinome du tractus digestif supérieur confirmé en pathologie, avec une maladie active ou progressive à la tomodensitométrie (TDM) ont été inclus dans l'étude. Les participants ont passé un examen TEP avec 68Ga-PSMA-617 et leur éligibilité à un traitement au 177Lu-PSMA a été évaluée avec les critères de l'étude VISION et avec le score déterminé sur l'échelle PROMISEv2 de l'expression du PSMA. Résultats : Nous avons recruté 20 participants atteints d'un adénocarcinome gastrique ou œsophagien (40%), biliaire (25%) et pancréatique (35%). Pour les critères de l'étude VISION, 15% des patients étaient considérés traitables au 177Lu-PSMA. Selon les critères de l'EANM, 40% des cas sont considérés admissibles à l'ERT. Conclusion : Nous avons démontré qu'au moins 15% des patients avec un cancer digestif haut avaient une accumulation suffisante de PSMA radiopharmaceutique pour être éligibles à un traitement selon les critères de l'étude VISION. Ceci suggère la possibilité d'une nouvelle avenue thérapeutique pour ces patients.

Affiche / Poster #

52

Caractérisation des changements structurels dans l'épilepsie à début tardif de cause inconnue

Ariane Kek-Laflamme (1), Frederic Schaper (3), Page Penell (4), Steven Stufflebeam (3), Geoffrey Young (4), Gad Marshall (3), Rani Sarkis (3), Sara Larivière (2)

(1) : Département de pharmacologie-physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec), Canada (2) : Département des sciences d'imagerie médicale et des radiations, Centre de recherche du CHUS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec), Canada (3) : Département de neurologie, Brigham and Women's Hospital, Université Harvard, Boston (Massachusetts), États-Unis (4) : Département de neurologie, Université de Pittsburgh, Pittsburgh (Pennsylvanie), États-Unis, Canada.

Avec le vieillissement mondial, les épilepsies à début tardif augmentent fortement. Malgré des signes d'atrophie méso-temporale, jusqu'à 50 % des cas restent sans cause identifiable, appelés épilepsie à début tardif de cause inconnue (ÉDTCI).

Nous avons ici analysé une large cohorte de patients atteints d'ÉDTCI afin de quantifier les altérations cérébrales et d'examiner leur lien avec les profils neuropsychologiques et cliniques. Nous avons étudié 59 individus atteints d'ÉDTCI, après l'âge de 55 ans, ainsi que 53 personnes âgées en bonne santé, appariés selon plusieurs variables sociodémographiques. Tous ont subi une IRM 3T et une évaluation neuropsychologique standardisée. Pour chaque participant, nous avons mesuré l'épaisseur corticale et les volumes sous-corticaux de manière systématique, point par point, sur l'ensemble du cerveau. Nous avons ensuite comparé ces données entre les deux groupes et examiné les liens entre les altérations observées et les performances neuropsychologiques. Comparés aux participants sains, les patients atteints d'ÉDTCI présentaient une atrophie des aires sensori-motrices, visuelles, du lobe méso-temporal gauche, du pallidum et du putamen. Cette atrophie était liée à de moins bonnes performances en fluence verbale et au score global cognitif préclinique Alzheimer. À l'inverse, une hypertrophie du gyrus frontal inférieur et du thalamus était observée, plus marquée chez les patients avec crises focales sans altération de la conscience.

Nos résultats révèlent que les altérations cérébrales structurelles chez les ÉDTCI sont plus étendues qu'on ne le pensait, liées à une vulnérabilité cognitive, et pourraient ainsi constituer un biomarqueur du continuum entre épilepsie et maladie neurodégénérative.

Affiche / Poster #

53

Associations entre la pratique d'activité physique de loisir durant et suivant la grossesse sur les niveaux circulants d'adipokines

Antony Di-Cicco (1), Myriam Doyon (2), Mélina Arguin (2), Catherine Allard (2), Patrice Perron (1,2), Luigi Bouchard (3,4), and Marie-France Hivert (2,5,6)

(1) : Department of Medicine, Endocrinology Division, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC J1H 5N4, Canada (2) : Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, QC J1H 5N4, Canada (3) : Department of Biochemistry and Functional Genomics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC J1H 5N4, Canada (4) : Department of Medical Biology, CIUSSS of Saguenay-Lac-Saint-Jean, Saguenay, QC G7H 7K9, Canada (5) : Department of Population Medicine, Harvard Pilgrim Health Care Institute, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA (6) : Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA

La pratique d'activité physique de loisir peut prévenir diverses complications de la grossesse et favoriser la santé métabolique à long terme. Or, tous les mécanismes n'ont pas encore été élucidés et peuvent différer entre ces différentes périodes. L'objectif était d'évaluer l'association entre la pratique d'activité physique de loisir et les niveaux circulants de leptine et d'adiponectine, de façon transversale, en grossesse ainsi qu'à 3 et 5 ans post-accouchement. Nous avons inclus les données de 897 femmes âgées de ≥18 ans, de la cohorte Gen3G suivies durant la grossesse et en post-accouchement. Nous avons recueilli des mesures anthropométriques, la dépense énergétique quotidienne liée à la pratique d'activité physique de loisir (DEE-PA), et des échantillons sanguins au 1er (V1) et 2e trimestre (V2) de grossesse, ainsi qu'à 3 et 5 ans post-accouchement. La DEE-PA a été estimée à l'aide d'un questionnaire standardisé. Nous avons testé les associations entre la DEE-PA et les concentrations de leptine et d'adiponectine à chaque moment avec des modèles de régressions linéaires. Les femmes en début de grossesse étaient âgées de 28,9±4,4 ans et présentaient un indice de masse corporelle (IMC) de 25,7±5,8 kg/m². La médiane [IQR] de la DEE-PA (Kcal/kg/jour) était de 1,50 [0,71–2,78] à V1, 1,26 [0,55–2,24] à V2, 1,66 [0,78–2,69] à 3 ans et 1,76 [0,98–3,15] à 5 ans post-accouchement. Les concentrations de leptine étaient inversement associées à la DEE-PA à chaque visite (ex. β ±SE = −0,076 ±0,024, p=0,002 à V1), après ajustement pour l'âge, la consommation d'alcool, le tabagisme, la parité et l'IMC maternel. Aucune association significative n'a été observée entre la DEE-PA et l'adiponectine (p>0,05). Nos résultats suggèrent qu'une DEE-PA plus élevée est associée à des niveaux circulants plus faibles de leptine durant et après la grossesse, indépendamment de l'IMC et autres facteurs confondants.

Affiche / Poster #

54

Association entre l'allaitement exclusif a 3 mois de vie et le développement socioaffectif d'enfants âgés de 3 à 12 ans

Mohamed-Ilias Kourid(1), Myriam Doyon (2), Mélina Arguin (2), Catherine Allard (2), Sabrina Faleschini (3), Patrice Perron (1)(2) Luigi Bouchard(4)(5) Marie-France Hivert (2)(6)(7)

(1): Département de médecine, service d'endocrinologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke (2): Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (3): Faculté des sciences de l'éducation Département d'études sur l'enseignement et l'apprentissage, Université Laval (4): Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke (5): Département de biologie médicale, CIUSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean. (6): Department of Population Medicine Harvard Pilgrim Health Care Institute, Harvard Medical School (7) Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital

Contexte: L'allaitement maternel joue un rôle important pour la santé mentale de l'enfant. Son association avec le développement socioaffectif demeure cependant incertaine et peu d'études longitudinales prospectives ont été réalisées à ce jour.

Objectif: Étudier l'association entre l'allaitement maternel exclusif à 3 mois et le développement socioaffectif de l'enfant à 3, 5 et 12 ans.

Méthodes: Cette étude utilise les données de la cohorte prospective de naissances Gen3G, ayant recruté des femmes enceintes et suivi leur enfant à 3, 5 et 12 ans. La durée de l'allaitement maternel a été rapportée par la mère à 3 et 5 ans. Le développement socioaffectif de l'enfant a été évalué par le questionnaire validé Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) à chacun des trois suivis. L'association entre l'allaitement maternel exclusif jusqu'à 3 mois de vie (oui/non) et les scores SDQ totaux, transformé par Box-Cox, a été testée à l'aide de régressions linéaires. Certains facteurs confondants potentiels ont été considérés (âge et sexe de l'enfant, âge de la mère, parité, tabagisme et le niveau d'éducation maternelle.)

Résultats: Un total de 555 enfants, dont 54,1% ont exclusivement allaité par la mère jusqu'à 3 mois, ont été retenus pour cette étude. L'allaitement exclusif est associé à des scores SDQ plus favorables à 3 ans: ($\beta \pm SE$ =-0,23±0,10, P=0,02) et 12 ans: ($\beta \pm SE$ =-0,23±0,10, P=0,02). Après ajustement, les associations étaient grandement atténuées, avec le niveau d'éducation maternelle ayant l'impact le plus important sur l'atténuation des estimés: 3 ans: ($\beta \pm SE$ =-0,14±0,10, P=0,17) et 12 ans: ($\beta \pm SE$ =-0,11±0,10, P=0,28). Aucune association n'a été observée à 5 ans.

Conclusion: L'allaitement maternel exclusif à 3 mois est associé au développement socioaffectif chez l'enfant, mais cette association est grandement atténuée et non-significative après ajustement pour les facteurs confondants, notamment le niveau d'éducation maternelle.

Affiche / Poster #

55

Intégration du score de risque polygénique dans la prise en charge des femmes à risque génétique modéré ou familial de cancer du sein

Louis Doucet (1), Marie Pier Scott-Boyer (2), Yves Giguère (3), Marc-André Dugas (4), Jocelyne Chiquette (5), Arnaud Droit (2), Jacques Simard (2), Mathias Cavaillé (1)

(1): Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Axe Oncologie (2): Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Axe Endocrinologie-Néphrologie (3): Responsable médical de la plateforme de génomique clinique, CHU de Québec – Université Laval (4): Chef du Département de pédiatrie du Centre mère-enfant Soleil, CHU de Québec – Université Laval (5): MD., Centre des Maladies du Sein, Hôpital du Saint-Sacrament

Au Québec, la prédiction du risque de développer le cancer du sein pour les femmes prédisposées à celui-ci se base surtout sur l'historique familial et les variants monogéniques pathogènes. Toutefois, des études récentes ont démontré le rôle majeur que peut avoir les nombreux variants génétiques communs de faible susceptibilité lorsqu'ils sont regroupés sous un facteur polygénique nommé le score de risque polygénique (SRP). En effet, le SRP peut modifier considérablement le risque prédit de sorte à l'augmenter ou le diminuer par un facteur 2.

Le projet effectué au CRCHUL à Québec cherche à visualiser l'impact qu'a l'intégration du SRP dans les cliniques d'oncogénétique québécoises. Le projet se divise en deux volets, soit la validation analytique de la production des SRPs ainsi que la détermination de son utilité clinique. Les SRP seront produits à l'aide du séquençage par puces à ADN. 105 échantillons de l'étude PERSPECTIVE1&1 pour lequels un SRP fiable a déjà été produit seront utilisés afin de démontrer que les résultats obtenus sont similaires. Trois échantillons de qualité (Coriell Institute, coverage 30x) seront aussi employés pour la validation. La répétabilité, reproductibilité, sensibilité, valeur prédictive positive (>99%), robustesse, exactitude et la comparaison des résultats seront des éléments analysés dans le cadre du volet. Pour évaluer l'utilité clinique, un minimum de 415 patientes avec différents profils (95 ATM, 95 CHEK2, 75 RAD51C/D et 150 historique familial) doivent être recrutées afin d'atteindre un seuil minimum de significativité. L'indicateur de l'utilité clinique observé sera la transition de patientes d'une catégorie de risque vers une autre. Par exemple, il est attendu que certains scénarios de prédisposition présentent une reclassification du risque pour près de 50% des patientes. Les retombées potentielles du projet sont un accroissement de la stratification du risque ainsi qu'une meilleure identification des patientes à risque.

Affiche / Poster #

56

Segmentation automatisée de l'hypophyse par un outils informatique, basé sur l'intelligence artificielle, sur des IRM cérébrales afin d'évaluer l'effet de l'hypoperfusion chronique causé par les facteurs de risques cardiovasculaires

Mehdi Lebbal (1)

(1) : FMSS, Université de Sherbrooke

Les facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) représentent un fardeau majeur pour le système de santé québécois. L'hypophyse (HP), une structure cérébrale endocrinienne, régule plusieurs processus liés aux FRCV. Pourtant, peu d'études ont évalué les changements structuraux de l'HP chez les personnes atteintes de FRCV, en raison de limitations techniques.

L'HP comprend deux lobes : le postérieur, la neurohypophyse (nHP), et l'antérieur, l'adénohypophyse (aHP). L'aHP possède une vascularisation particulière assurant la sécrétion rapide des hormones hypothalamiques régulatrices, la rendant très dépendante d'un bon apport vasculaire. L'effet d'une perfusion réduite chronique induite par les FRCV demeure inconnu. Nous croyons que les FRCV entraînent une diminution du volume pituitaire. Pour le vérifier, il faut étudier un grand nombre de patients. Cependant, la petite taille de l'HP rend son analyse par imagerie exigeante, et aucune technologie efficace n'existe encore. Ce projet vise donc aussi à automatiser cette analyse grâce à un outil basé sur l'intelligence artificielle.

Le projet comporte deux volets. D'abord, construire un outil capable d'identifier les lobes de l'HP sur des IRM cérébrales pour en mesurer la taille et le volume. Cent IRM d'HP saine d'une large distribution seront utilisées pour entraîner l'algorithme nnU-Net, reconnu comme l'un des meilleurs en imagerie médicale. L'entraînement utilisera des IRM annotées manuellement et validées par des experts afin d'assurer la qualité des résultats. Les performances du modèle seront ensuite comparées à la délimitation manuelle à l'aide du DICE score, une métrique reconnue.

Une localisation efficace de la glande permettra d'en mesurer les volumes pour comparer les cohortes. L'objectif final est de caractériser les altérations structurales de l'HP après une exposition prolongée aux FRCV, en analysant les IRM de centaines de personnes avec et sans ces facteurs.

Affiche / Poster #

57

Adhésion, qualité d'exécution et acceptabilité d'un programme d'entraînement respiratoire par téléréadaptation dans la dystrophie myotonique de type 1

Élie Fiogbé (1), Cynthia Gagnon (1)

(1) : Université de Sherbrooke, Biology Department, Sherbrooke, Canada

Plusieurs éléments dictent la réussite d'un programme de réadaptation. Cette étude pilote avait pour but d'évaluer l'adhésion, la qualité d'exécution et l'acceptabilité d'un programme d'entraînement des muscles respiratoires (EMR) par téléréadaptation chez douze personnes atteintes de dystrophie myotonique de type 1 (DM1).

Le protocole de huit semaines consistait en 3 séances hebdomadaires, synchrones et asynchrones, avec une prescription personnalisée basée sur l'intensité (IME) et la durée (TLim) d'entrainement adéquats pour chaque participant. L'adhésion (ratio séances réalisées/prescrites), la qualité d'exécution (Charge Effective Moyenne par Séance, CEMS) calculée en intégrant l'IME, la TLim et le nombre total de séances, la fidélité (ratio CEMS réalisée/prescrite) et l'acceptabilité (évaluée selon le Cadre Théorique de l'Acceptabilité) ont été mesurées. L'acceptabilité du programme s'est avérée élevée (score moyen de 3,64 $\pm$ 0,47 sur une échelle de Likert à 5 points). L'adhésion à L'EMR s'est avérée excellente, les participants ayant complété en moyenne 2,1 fois plus de séances que celles prévues. Avec un ratio de 1,00 [IQR : 0,99–1,00], la fidélité est excellente.
L'analyse de la qualité d'exécution a révélé que les participants avec une plus faible capacité fonctionnelle (test de marche de 6 minutes) et une plus faible force inspiratoire (PIM) à l'inclusion se sont investis avec plus d'intensité et/ou de durée dans chaque séance (CEMS) ($r = -0,84$, $p = 0,001$ et $r = -0,61$, $p = 0,04$, respectivement).

Cette étude pilote fournit des évidences solides que la téléréadaptation est une modalité réalisable, bien acceptée et suscitant un engagement remarquable chez les personnes atteintes de DM1, particulièrement chez les individus les plus affectés.

Affiche / Poster #

58

Tractography-Based 3D Templates of Cranial Nerves for Clinical and Neurosurgical Applications

Nasrin Rafiei (1), Christian Iorio-Morin (2), Maxime Descoteaux (3), Arnaud Boré (1,3)

(1) : Département des sciences de l'imagerie médicale et des radiations, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada (2) : Département de chirurgie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada (3) : Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory (SCIL), Département d'informatique, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

Cranial nerves play a critical role in brain connectivity and are involved in numerous neurological conditions, such as multiple sclerosis. Unlike major white matter pathways (e.g., motor, optic, and language tracts) commonly used in presurgical mapping, cranial nerves are much smaller in diameter (< 4 mm), making them particularly challenging to image and reconstruct using standard clinical diffusion MRI acquisitions.

This PhD project aims to advance the diffusion MRI characterization of cranial nerves through three main objectives:

1. Develop three-dimensional templates of cranial nerves using novel tractography algorithms applied to ultra–high-resolution diffusion MRI datasets from open-science repositories.

2. Validate these templates on both high-resolution and clinical-resolution diffusion MRI acquisitions.

3. Demonstrate the added value of cranial nerve templates for neurosurgical planning and clinical cases from Dr. Iorio-Morin's practice.

This work will contribute to improving the accuracy of cranial nerve mapping and facilitate safer and more precise neurosurgical interventions.

Affiche / Poster #

59

Impact de l'athérosclérose intracrânienne légère sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer

Alec Girling (1), Omar aljubairi (1), Chấn Nam Nguyễn (1), Élise Roger (1), Kevin Whittingstall (1)

(1) : Centre de recherche du CHUS, Université de Sherbrooke

Au Québec et au Canada, la maladie d'Alzheimer présente un immense fardeau pour nos systèmes de santé. Toutefois, les prédispositions à la maladie sont encore incomprises, nous empêchant de faire une prévention efficace. C'est pourquoi on s'intéresse de plus en plus dans d'autres causes possibles de la maladie d'Alzheimer, comme le rôle de l'athérosclérose intracrânienne, c'est-à-dire la constriction des artères du cerveau à cause d'une accumulation de graisse dans les parois vasculaires. Des études récentes démontrent que même de l'athérosclérose légère dans les artères du cerveau pourrait augmenter les risques de développer la maladie d'Alzheimer. Notre projet a pour but de vérifier si cette athérosclérose intracrânienne légère peut être utilisée comme prédicteur de la maladie d'Alzheimer.

Grâce à une base de données ayant les données cliniques de milliers de patients de l'Estrie, nous aurons accès à un échantillon d'environ 1500 patients ayant reçu un diagnostic de démence et pour lesquels une angiographie par tomodensitométrie (angio-TDM) cérébrale a été réalisée avant leur diagnostic. À l'aide d'algorithmes d'intelligence artificielle développés au laboratoire, nous détecterons sur ces imageries les taux d'athérosclérose intracrânienne légère dans cette population et les comparerons à une cohorte sans diagnostic de démence et d'âge similaire. Enfin, grâce à des modèles d'apprentissage par machine, nous modéliseront l'association entre le taux d'athérosclérose légère et le délai de progression vers le diagnostic de démence.

Si un lien est trouvé, des médecins pourraient mieux identifier les personnes plus à risque de développer la maladie et proposer des changements d'habitudes de vie afin de mieux prévenir la maladie d'Alzheimer.

Journée Phare
— 17e édition —
Congrès québécois en sciences de la santé

Sciences fondamentales et expérimentales

Session d'affiche #1

#	Nom
61	Camille Ingrand
63	Sehrish Khan
65	Matthieu Lepage
67	Lescalet Gaëlle
69	Chaimaa Ouertane
71	Olivier Perreault
73	Polina Stupnitskaia
75	Andrew Umansky
75	Andrew Umansky

Session d'affiche #2

#	Nom
60	Camille Bazin
62	Louis-Philippe Chaumont
64	Jean-Christophe Dubois
66	Alexandre Gagné
68	Anthony Glaude
70	Virginie Goulet
72	Éloïse Guérin
74	Ommay Habiba

Affiche / Poster #

60

La lactylation de parp1 dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage relie le métabolisme cellulaire et la stabilité génomique

Camille Bazin, Véronique Giroux

(1) : Université de Sherbrooke, Biology Department, Sherbrooke, Canada, (2) : Université de Sherbrooke Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Sherbrooke, Canada, (3) :Université de Sherbrooke, Microbiology and Infectiology Department, Sherbrooke, Canada

Notre groupe a récemment identifié SUB1, un facteur liant l'ADN simple brin, comme une vulnérabilité génétique des cellules cancéreuses ALT. Lors du SR, SUB1 est recruté aux fourches bloquées ainsi qu'aux télomères ALT où il contribue à limiter ce stress réplicatif.

La déplétion de SUB1 accélère la mort cellulaire induite par la déplétion de FANCM, déclenchant des niveaux insoutenables de dommages télomériques dans les cellules ALT.

La combinaison de la déplétion de SUB1 avec des médicaments induisant le SR provoque rapidement une catastrophe réplicative dans les cellules ALT.

Affiche / Poster #

61

Mapping pro-regenerative paracrine Apelin signaling in skeletal muscle tissue.

Camille Ingrand (1), Svenja Caren Schüler (1), and C. Florian Bentzinger (1).
(1) : Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke

Our previous work has shown that microvascular defects are closely linked to skeletal muscle stem cell (MuSC) dysfunction in muscular dystrophy. We observed that, by promoting angiogenesis, the small peptide hormone Apelin-13 (AP-13) has a stimulatory effect on MuSCs and slows disease progression by enhancing endogenous tissue repair. While MuSCs do not express the AP-13 receptor APJ, the underlying mechanism involves the release of angiokines such as IGF2 from endothelial cells (ECs), which indirectly stimulate stem cell proliferation and tissue repair.
Interestingly, muscle fibers also express APJ, although at lower levels than ECs. Thus, to better understand AP-13 signaling in skeletal muscle and characterize the involved pro-regenerative paracrine signals, we generated endothelial cell- and muscle fiber- specific APJ knockout mice. Loss of APJ in ECs leads to impaired MuSC function and a regenerative phenotype reiterating features of muscular dystrophy including impaired angiogenesis, aberrant tissue regeneration, and fibrosis. In contrast, muscle fiber-specific APJ knockout mice present a paradoxical gain-of-function phenotype manifesting only in slow-contracting muscle types including muscle fibers showing increased in mitochondrial activity and a denser microvasculature. This observation suggests that AP-13 signaling in skeletal muscle involves complex paracrine feedback loops between the vasculature, muscle fibers, and MuSCs regulating both angiogenesis and myogenesis. Using co-culture models of endothelial cells, MuSC-derived cells and myotubes in combination with proteomics we have started to study the cellular interactions induced by AP-13 stimulation in-vitro.
Ultimately, our work will help to identify novel therapeutic targets for modulating apelin signaling in skeletal muscle disease.

Affiche / Poster #

62

Régulation des snoRNAs et de leurs gènes hôtes pendant la neurogenèse

Louis-Philippe Chaumont(1,2), Olivier Dionne (1,2) Benoit Laurent (1,2), Michelle S. Scott (1), Karine Choquet (1,2)

(1): Département de biochimie et génomique fonctionnelle, Université de Sherbrooe(2): Centre de recherche sur le vieillissement du CIUSS de l'Estrie-CHUS

La dérégulation de l'épissage, étape essentielle de la maturation des ARN messagers (ARNm), est une caractéristique majeure du vieillissement et joue un rôle clé dans les maladies neurodégénératives. Avec l'âge, les défauts d'épissage s'accumulent, altérant les fonctions neuronales. L'épissage alternatif permet la production de différents ARNm à partir d'un même gène, modulant l'expression de multiples isoformes impliquées dans des processus comme la différenciation neuronale. Son bon fonctionnement est donc crucial au maintien de l'intégrité des neurones.

Parallèlement, une sous-population de petits ARNs nucléolaires (snoRNAs) est enrichie dans le cerveau, suggérant un rôle dans la régulation neuronale. Les snoRNAs sont de courts ARNs non codants, essentiels à la biogenèse des ribosomes. Ils sont majoritairement encodés dans les introns de gènes plus longs appelés gènes hôtes, et leur maturation dépend de l'épissage de ces introns. Pourtant, leur abondance est souvent peu corrélée à celle de leurs gènes hôtes.

Notre objectif est de déterminer si l'abondance des snoRNAs est régulée durant la différenciation neuronale et d'étudier la relation d'abondance entre les snoRNAs et leurs gènes hôtes. Nous utilisons un modèle cellulaire de différenciation neuronale et une approche de séquençage à haut débit.

Nos analyses révèlent une régulation marquée de l'abondance et de l'épissage alternatif des gènes hôtes au cours de la neurogenèse. Plus de 25 % sont à la fois différentiellement exprimés et épissés. Ces gènes présentent plus d'événements d'épissage alternatif que ceux sans snoRNAs. On observe aussi une augmentation globale des snoRNAs au cours de la différenciation, tandis que les gènes hôtes adoptent divers profils, souvent inverses. En particulier, les snoRNAs qui évoluent en direction opposée à leurs gènes hôtes sont plus exprimés et plus conservés. Cette étude pourrait éclairer leur rôle dans le développement neuronal.

Affiche / Poster #

63

Targeting the Circadian Clock in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancers

Sehrish Khan (1) (3), Petros Papagerakis (2), Christopher Eskiw (4), Silvana, Papagerakis (2)

(1) : Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, Canada (2) : I-CARE, Research Center, Faculty of Dental Medicine, Laval University, Quebec, Canada (3) : Department of Anatomy, Physiology and Pharmacology, University of Saskatchewan, Saskatoon, Canada (4) : Department of Food and Bioproduct Sciences, University of Saskatchewan, Saskatoon, Canada

Oropharyngeal cancers, including both HPV-positive (HPV+) and HPV-negative (HPV–) subtypes, represent a major health challenge with distinct biological behaviors and clinical outcomes. While HPV+ tumors are generally associated with better prognosis, both subtypes display profound molecular alterations, including disruption of circadian rhythms. Circadian regulation is tightly linked to chromatin organization and epigenetic marks, and its dysregulation may drive tumorigenesis by altering genome folding and transcriptional programs.

Recent discoveries of small molecules (i.e. SR9009) that target circadian components provide an opportunity to restore normal clock function and investigate how this modulation impacts genome architecture in HPV+ and HPV– cancers. Treatment with SR9009, a synthetic agonist of the circadian regulator REV-ERB, resulted in marked anti-proliferative effects. Immunofluorescence and western blot confirmed low metastatic potential by increase in E-cadherin at the cellular membrane.

In addition, quantitative analysis performed on immunofluorescence images showed 37% reduction in nuclear area indicative of chromatin condensation and low transcription profile. Gene expression using qPCR further indicated that SR9009 altered the expression of genes involved in epithelial–mesenchymal transition and metastasis, supporting a link between circadian modulation, reduced proliferative capacity, and suppression of metastatic potential in oropharyngeal cancers.

Affiche / Poster #

64

Caractérisation de l'interactome génétique de SUB1, une protéine liant l'ADN simple brin, une vulnérabilité des cellules cancéreuses ALT

Jean-Christophe Dubois (1,2), Alberto David Delgado Monterroso (1,2), Amélie Filion (1,2), Julie Frion (1,2), Isabelle Marois (1,2), Lisa Casimir (1,2), Raymund J Wellinger (3), Alexandre Maréchal (1,2)

Affiliation

Dans 15 % des cancers, la voie de l'allongement alternatif des télomères (ALT), basée sur la recombinaison homologue, est utilisée à la place de la télomérase pour acquérir l'immortalité. Une des caractéristiques des cancers ALT est la présence d'un stress réplicatif (SR) important au niveau des télomères, lié à diverses structures qui bloquent la fourche de réplication. Cependant, des niveaux élevés de SR peuvent être délétères pour les cellules, et ce stress est donc contrôlé par divers facteurs.

Parmi ceux-ci, on peut souligner SMARCAL1, RPA ou ceux liés à la voie de réparation de l'ADN de l'anémie de Fanconi tels que FANCM. La manipulation du SR au niveau des télomères a ainsi été proposée comme stratégie thérapeutique contre les cancers ALT.

Par conséquent, l'identification des gènes impliqués dans ces régulations pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Affiche / Poster #

65

Identification de nouveaux substrats de TMPRSS6, une protéase impliquée dans l'homéostasie du fer et le métabolisme des lipides.

Matthieu Lepage (1), Antoine Désilets (1), Richard Leduc (1).

(1) : Département de pharmacologie-physiologie, Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

TMPRSS6 (Matriptase-2) est une protéase à sérine transmembranaire de type II, principalement reconnue pour son rôle dans l'homéostasie du fer via l'inhibition de la voie BMP/SMAD et la répression de l'hepcidine. Des études récentes suggèrent que cette protéase participe également au métabolisme des lipides, bien que ses substrats et mécanismes restent mal caractérisés. Notamment, TMPRSS6 a émergé comme cible thérapeutique potentielle dans la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), pathologie touchant environ 38 % de la population mondiale et pour laquelle les traitements efficaces sont limités.

Notre hypothèse est que TMPRSS6 pourrait réguler différentes voies moléculaires liées aux métabolismes du fer et des lipides par son activité protéolytique. Ce projet vise à identifier de nouveaux substrats régulés par TMPRSS6 et à préciser le rôle de sa fonction catalytique. Pour cela, la lignée Hep3B a été utilisée pour surexprimer transitoirement TMPRSS6 ou un vecteur vide. Les cellules ont été cultivées 48 h sans sérum et le milieu contenant les protéines sécrétées ou relarguées a été collecté, concentré et analysé par spectrométrie de masse.

L'analyse protéomique a révélé des différences significatives dans le profil extracellulaire entre cellules TMPRSS6 et contrôles. Plusieurs protéines présentaient une abondance différentielle, incluant des facteurs liés à la MASLD, à la régulation du fer ou à l'inhibition des protéases. Parmi celles-ci, β-Klotho (KLB) a été clivée lors de la co-transfection avec TMPRSS6 dans les cellules HEK293, un effet dépendant de l'activité catalytique et abolissable avec le mutant inactif.

Ces résultats suggèrent un rôle élargi de TMPRSS6 dans la signalisation et le métabolisme hépatiques, soulignant sa double implication dans la régulation du fer et des lipides et renforçant son intérêt comme cible thérapeutique dans la MASLD.

Affiche / Poster #

66

Études des interactions bactériophages-bactéries chez les Acinetobacter du complexe baumannii

Alexandre Gagné (1), Eva Faille (1), Annie Chénard (1), Serena Tuytschaevers (1), Louis-Charles Fortier (1)

(1): Département de microbiologie et d'infectiologie de l'Université de Sherbrooke

Chaque année, le complexe bactérien Acinetobacter baumannii, composé principalement d'Acinetobacter baumannii, d'Acinetobacter pittii et d'Acinetobacter nosocomialis, est la cause d'environ 2 % des infections nosocomiales aux États-Unis, avec environ 7 500 cas répertoriés en 2020, menant à plus de 700 décès. Plus de 98 % des souches causant ces infections étaient résistantes aux carbapénèmes, des antibiotiques de dernière ligne. Il est donc urgent de développer des thérapies innovatrices pour traiter ces infections.

Une alternative prometteuse est l'utilisation de bactériophages (ou phages), des virus qui infectent et tuent les bactéries spécifiquement. Dans la perspective d'étudier le potentiel de thérapie phagique chez le complexe Acinetobacter baumannii, il est impératif d'isoler et de caractériser un large nombre de phages afin d'en faire l'étude.

Jusqu'à maintenant, j'ai isolé et caractérisé, avec l'aide d'une stagiaire, un total de 48 phages infectant des souches du complexe A. baumannii. Par la suite, j'ai caractérisé ces phages en établissant les spectres d'hôtes de ceux-ci sur 34 souches issues des trois espèces du complexe A. baumannii. Finalement, j'ai poursuivi la caractérisation de ceux-ci en séquençant et analysant le génome de cinq phages. Parmi ces phages, quelques-uns ont un spectre d'hôte très large pouvant infecter les trois souches pathogènes du complexe, ce qui n'est pas encore démontré dans la littérature.

Cette collection de phages constitue une base solide pour des études approfondies visant à identifier les récepteurs bactériens essentiels à l'initiation de l'infection, ainsi que les protéines phagiques impliquées dans leur reconnaissance.

Affiche / Poster #

67

Caractérisation mécanistique du maintien des télomères et de la stabilité génomique des cancers pédiatriques ALT à fort besoin thérapeutique

Lescalet Gaëlle(1,2)

(1) : Département de Biologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Qc, Canada, J1K 2R1 2 CHUS Research Center; (2) : Université de Sherbrooke Cancer Research Institute, Sherbrooke, Qc, Canada, J1H 5N3 3 Institut de recherche sur le cancer de l'Université de Sherbrooke (IRCUS), Sherbrooke, QC, Canada J1E 4K8

Les tumeurs exploitant le mécanisme d'allongement alternatif des télomères (ALT) — notamment les sarcomes et gliomes pédiatriques — représentent un défi thérapeutique majeur. Dépourvues de télomérase, ces cellules maintiennent leurs télomères par recombinaison homologue, un processus intrinsèquement instable générant un stress réplicatif chronique. Comprendre comment elles tolèrent ce stress est essentiel pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques sélectives.

Notre projet vise à élucider les mécanismes moléculaires qui permettent la survie des cellules ALT malgré ce stress. Nous nous concentrons sur SUB1/PC4, un facteur de liaison à l'ADN simple brin impliqué dans la réponse au stress réplicatif et identifié comme vulnérabilité génétique spécifique des cancers ALT à partir de criblages CRISPR pangénomiques (Cancer Dependency Map).

Pour caractériser ses partenaires fonctionnels, nous combinons plusieurs approches complémentaires :- Un criblage CRISPR-Cas9 de létalité synthétique, révélant des interactions entre SUB1 et des acteurs clés du remodelage des fourches, tels que FANCM et SMARCAL1 ;- Des analyses protéomiques AP-MS et TurboID, permettant de cartographier le réseau d'interaction de SUB1 aux télomères ;- Des tests de viabilité et marqueurs de stress réplicatif dans des lignées télomérase-positives (RPE1) et ALT-positives (U2OS).

Nos résultats mettent en évidence un rôle essentiel de SUB1 dans la préservation de la stabilité télomérique et la résolution des structures d'ADN simple brin générées lors de la réplication. En ciblant cette dépendance unique au stress réplicatif, ce projet propose d'exploiter le talon d'Achille moléculaire des cancers ALT pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques sélectives contre ces tumeurs souvent incurables.

Affiche / Poster #

68

Analyse intégrative des mutations au niveau des transcrits et identification de peptides nouveaux dans des lignées cellulaires de neuroblastome

Anthony Glaude (1), Francis Bourassa(1), Félix-Antoine Trifiro (1)

(1): Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, Université de Sherbrooke

L'identification des protéoformes spécifiques aux tumeurs est cruciale pour le développement de thérapies personnalisées. Pourtant, elles demeurent largement invisibles aux pipelines protéomiques standard en raison de leur dépendance à des bases de données de référence statiques. Ces pipelines échouent souvent à capturer les mutations propres au patient, les protéoformes nouvelles ou les séquences non canoniques. Cette limitation entrave notre capacité à détecter de nouveaux antigènes tumoraux.

Nous avons développé un pipeline protéogénomique s'appuyant sur FOMOnet, notre réseau neuronal unidimensionnel, qui segmente les transcrits de type sauvage et mutés et prédit les modifications traductionnelles induites par les mutations. À partir d'ARN-seq des lignées SK-N-BE(2)-C et SH-SY5Y, nous avons construit un transcriptome personnalisé intégrant des mutations somatiques. Nous générons des bases protéogénomiques dédiées et les interrogeons sur des spectres MS/MS via le Trans-Proteomic Pipeline. Les identifications peptidiques ont été comparées entre trois bases de données : UniProt, OpenProt et la base personnalisée dérivée de FOMOnet.

La digestion in silico a produit environ 200,000 peptides uniques par échantillon. En moyenne, 78,9% étaient partagés entre UniProt et OpenProt, tandis que 1,18% et 8,0% étaient exclusifs à UniProt et à OpenProt, respectivement. Environ 11% (21,000–26,000 peptides) étaient des peptides nouveaux, présents uniquement dans notre base personnalisée dérivée de FOMOnet. La distribution des modifications traductionnelles prédites par FOMOnet est similaire entre les lignées. À partir de jeux de données de protéomique bottom-up, 156 peptides ont été confirmés dans SK-N-BE(2)-C et 46 dans SH-SY5Y.

Notre pipeline met en évidence des modifications traductionnelles (peptides mutés et non canoniques) et ouvre la voie à l'identification d'antigènes tumoraux auparavant indétectables pour la découverte de biomarqueurs et l'immunothérapie.

Affiche / Poster #

69

Rôle de la phosphatase DUSP4 dans le rétablissement de la fonction endothéliale dans la maladie artérielle périphérique causée par le diabète

Chaimaa Ouertane (1), Pedro Miguel Geraldes (2)

(1) : Centre de Recherche de CHUS , Université de Sherbrooke (2) : Département de Médecine – division Endocrinologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Introduction : Le diabète induit une dysfonction des cellules endothéliales (CEs), et par conséquent un dérèglement du processus angiogénique contribuant au développement de la maladie artérielle périphérique (MAP). Ce dysfonctionnement est lié à une suractivation des MAP kinases, régulées par les DUSPs, un groupe de protéines phosphatases dont DUSP4. Cette phosphatase est diminuée en condition diabétique et contribue à la MAP. L'OBJECTIF est d'évaluer l'effet d'une surexpression spécifique de DUSP4 dans les CEs dans un modèle murin d'ischémie et son effet sur la fonction des CEs.

Methodes : Des souris diabétiques (DM) ou non (NDM), avec ou sans surexpression endothéliale de DUSP4 (DUSP4EC+), ont subi une ligature de l'artère fémorale pour induire une ischémie. La reperfusion a été mesurée par laser Doppler sur 4 semaines et la fonction motrice a été évaluée par la distance parcourue dans une cage à roue. La structure des fibres musculaires a été évaluée par une coloration H&E. In vitro, des CE avec ou sans surexpression de DUSP4 ont été exposées à des conditions normal (NG; 5,6mM) ou élevé (HG; 25mM) de glucose pendant 48h et en hypoxie (1% O2) le dernier 16h, avec ou sans stimulation au TNF-α (5ng/ml) ou IL-1β (50 ng/ml ou 100 ng/ml).

Resultats: In vivo, les souris DM-DUSP4EC+ présentent une amélioration de la revascularisation et de la fonction motrice, ainsi qu'une augmentation de diamètres des fibres musculaires par rapport au souris DM. In vitro, la surexpression de DUSP4 réduit l'expression de l'ARNm de MCP-1 et ICAM induite par TNF-α. L'IL-1β augmente la phosphorylation de p38 en HG au niveau des CE.

Conclusion: La surexpression de DUSP4 améliore la revascularisation et donc la performance de souris diabétique, en plus de diminue l'activation inflammatoire et l'expression des molécules d'adhésions sur les CEs en conditions HG.

Affiche / Poster #

70

Grossesse et équilibre métabolique : la clé Cited1

Virginie Goulet (1), Jimeng Li (1), Alexandre Fisette (1)

(1): Groupe de recherche en signalisation cellulaire (GRSC), Département de Biologie Médicale, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, QC, Canada

Le processus reproductif chez la femelle entraîne de fortes variations énergétiques afin de soutenir le développement embryonnaire, préparer l'allaitement et assurer la survie maternelle. L'un des mécanismes permettant une adaptation rapide est la modulation de la sensibilité du cerveau à certaines hormones métaboliques, comme la leptine, qui influencent à la fois la sensation d'appétit et la dépense énergétique. Un débalancement entre la prise alimentaire et les réels besoins métaboliques périnataux peuvent mener à l'apparition de diabète de grossesse.

L'hypothèse de ce projet est que celui-ci résulte d'un mauvais ajustement de la sensibilité cérébrale aux hormones métaboliques. Cette variabilité pourrait être liée à Cited1, un gène associé aux interactions entre hormones sexuelles et métaboliques, notamment estradiol et leptine. Ce projet vise à élucider les mécanismes gouvernant les variations de la sensibilité du cerveau aux signaux métaboliques en grossesse, en déterminer l'ampleur, la dynamique, ainsi que le lien avec l'expression de Cited1.

À l'aide d'un modèle murin, de diètes contrôles et obésogènes, et d'une plateforme permettant de suivre le métabolisme durant toute la grossesse et l'allaitement, nous examinerons le réalignement métabolique et son altération dans un modèle de diabète gestationnel. Par des approches chirurgicales, nous augmenterons ou réduirons l'expression cérébrale de Cited1 pour en évaluer les effets sur la mère et les fœtus. Nous avons déjà observé des modifications marquées de l'alimentation, du poids et de la dépense énergétique, potentiellement liées à l'élévation de Cited1 dans l'hypothalamus pendant la gestation.

Grâce à cette stratégie, nous pourrons mieux comprendre comment l'organisme régule son poids autour de la naissance et explorer de quelle façon Cited1 influence la sensibilité hormonale pendant la gestation.

Affiche / Poster #

71

Incorporation d'acides nucléiques chimiquement modifiés dans l'ARN CRISPR pour améliorer la spécificité des adenine base editors

Olivier Perreault (1,2), Shun Zhang (2), Christopher Cromwell (2,3), Basil Hubbard (2)

(1) : Université de Sherbrooke (2) : University of Toronto (3) : Harvard Medical School

Les base editors sont une nouvelle technologie d'édition du génome, développée à partir du système CRISPR-Cas9, qui permet la modification ciblée de bases d'ADN à même le génome. Certains d'entre eux, les adenine base editors (ABEs), sont particulièrement intéressants d'un point de vue thérapeutique, puisqu'ils permettent de catalyser la transition d'une adénine (base 'A') à une guanine (base 'G'), transition qui pourrait théoriquement corriger jusqu'à 47% des SNPs pathogéniques présents chez l'humain. Ces technologies ne sont toutefois pas parfaites et possèdent une certaine activité off-target, ce qui entrave leur potentielle utilisation en contexte thérapeutique.

Il a été précédemment démontré que l'incorporation de différents acides nucléiques chimiquement modifiés au sein d'ARN guides permet de moduler la spécificité de l'activité endonucléase de la protéine Cas9 envers une séquence d'ADN donnée. Cette même approche pourrait permettre de réduire l'activité off-target des adenine base editors, qui sont basés sur la protéine Cas9, et ainsi rendre leur utilisation thérapeutique plus sécuritaire.

Dans ce but, des ARN guides chimiquement modifiés ont été synthétisés selon les données obtenues sur la Cas9 et leurs effets sur la spécificité des adenine base editors ont été évalués in-vitro. Les modifications les plus prometteuses seront alors testées sur un éventail de cibles en cellules, et les modifications au génome seront évaluées afin de quantifier l'effet sur l'activité on-target et off-target de chaque modification.

Affiche / Poster #

72

Identification des palmitoyl-transférases DHHC impliquées dans le recrutement endosomal de Gαs

Éloïse Guérin (1), Chanel Gabriel (1), Andréanne Laniel (1), Christine Lavoie (1)

(1): Facutlé de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

La sous-unité Gαs joue un rôle central dans la signalisation des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) à la membrane plasmique (MP). Cependant, au-delà de ce site bien connu, il est maintenant établi que Gαs se détache de la MP et est recrutée sur les endosomes, où elle initie une seconde vague de signalisation intracellulaire aux dynamiques et aux conséquences physiologiques distinctes de celles déclenchées à la MP. Les mécanismes moléculaires qui gouvernent ce processus demeurent cependant encore mal compris.

Une étape essentielle à la signalisation endosomale est la repalmitoylation de Gαs, permettant son ancrage stable dans la membrane. Cette modification lipidique est catalysée par des enzymes appelées DHHC (palmitoyl-transférases), caractérisées par un motif tétrapeptidique Asp-His-His-Cys conservé.

Le but de cette étude est d'identifier quelles DHHC pourraient être responsables du recrutement de Gαs sur les endosomes. Pour ce faire, nous avons surexprimé différentes DHHC dans la lignée HEK293-SL et analysé leur expression et localisation intracellulaire. Les expériences de microscopie confocale montrent que les DHHC1 à 6 se localisent principalement dans l'appareil de Golgi. De façon intéressante, le DHHC5 présente une colocalisation notable avec Rab5, un marqueur d'endosomes précoces, suggérant qu'il pourrait représenter un candidat clé pour la régulation de la palmitoylation de Gαs sur ce compartiment intracellulaire.

Ces résultats préliminaires établissent les bases d'investigations futures visant à caractériser le rôle spécifique des DHHC endosomales dans la compartimentalisation de la signalisation de Gαs et, plus largement, dans la régulation spatio-temporelle de la signalisation des RCPG.

Affiche / Poster #

73

Stabilisation du complexe FP-protéine G hétérotrimérique pour son étude structurale

Stupnitskaia P (1), Bellemare J (1), Salze M (1), Chrétien S (1), Barbeau E (1), Ruvo I (1), Blais V (1), Audet M (1,2)

(1) : Département de Pharmacologie-physiologie, Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke (2) : Centre de Recherche du CHUS, CIUSSS-Estrie-CHUS, Sherbrooke

Le récepteur de la prostaglandine F2α (FP) est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) notamment impliqué dans la régulation de la parturition. Son activation par la prostaglandine F2α déclenche les voies de signalisation G12/13 et Gq, conduisant à l'initiation de la contraction utérine. À ce titre, FP constitue une cible thérapeutique prometteuse pour la prévention des naissances prématurées, principale cause de mortalité infantile au Canada, pour laquelle aucun traitement efficace n'est actuellement disponible. L'objectif de ce projet est d'élucider, à l'échelle atomique, les mécanismes d'engagement des protéines G au récepteur FP à l'aide d'approche par biologie structurale.

Pour ce faire, le récepteur FP en complexe avec ses protéines G hétérotrimériques a été stabilisé et purifié. Les chromatographies d'exclusion stérique et l'imagerie en microscopie électronique par coloration négative de nos échantillons montrent que nos préparations sont monodispersées in vitro et demeurent stables lorsqu'appliquées sur une grille de microscopie électronique. Nos échantillons ont ensuite été vitrifiés et serviront à la collecte de micrographe en microscopie électronique cryogénique pour la résolution de la structure à haute résolution des complexes de signalisation de FP.

À terme, la compréhension structurale de l'engagement des protéines G hétérotrimériques au récepteur FP ouvrira la voie à l'élaboration de stratégies de conception d'une nouvelle génération de médicaments tocolytiques.

Affiche / Poster #

74

Nitric oxide modulation of peroxyl-radical induced DNA damage using LC-MS/MS.

Ommay Habiba (1), Jintana Meesungnoen (2) Jean-Paul Jay-Gerin (3), Richard J. Wagner (3)

(1) : Étudiante, Université de Sherbrooke. (2) : Responsable de reche, FMSS Dép. sciences imagerie médicale et radiations

(3) : Professeur, FMSS Dép. sciences imagerie médicale et radiations

Nitric oxide (NO) is a key signaling molecule involved in vasodilation, neurotransmission, immune regulation, and oxidative stress balance. Among reactive oxygen species (ROS), hydroxyl radicals formed by ionizing radiation or the Fenton reaction are highly reactive and known to cause DNA damage, resulting in mutations, genomic instability, and diseases such as cancer. This study investigates the role of NO in modulating peroxyl radical chemistry involved in DNA damage, using thymidine as a model molecule and then by using calf thymus DNA. Aqueous thymidine solutions in phosphate buffer (pH 7) were saturated with O_2 and irradiated with gamma rays in the presence or absence of DEA NONOate (a nitric oxide donor). Additional experiments were performed with and without superoxide dismutase (SOD) to assess the influence of superoxide anion radicals. The oxidation products were analyzed using ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), a sensitive technique for detecting DNA modifications.

The results show that the formation of 5´-hydroperoxymethyl-2-deoxyuridine (5hpm-dU) decreases significantly while that of 5´-hydroxymethyl-2-deoxyuridine (5hm-dU) increases in presence of NO. This indicates that NO reacts with intermediate peroxyl radicals of thymidine and convert them into the corresponding alcohol products. The addition of SOD shows a similar pattern except that the yields of hydroperoxides are much lower than without SOD (note that SOD removes superoxide anion radicals). This finding indicates that superoxide anion radicals are largely responsible for the formation of 5hpm-dU from the corresponding peroxyl radicals and that NO directly competes with superoxide anion radicals in the reaction of intermediate peroxyl radicals of DNA.

These findings support the hypothesis that NO plays a protective role against oxidative DNA damage by converting radiation-induced peroxyl radicals to the corresponding alcohol.

Affiche / Poster #

75

Modification génétique des bactériophages de Clostridioides difficile

Andrew Umansky (1), Alexandre Gagné (1), Louis-Charles Fortier (1)
(1) : Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke.

Clostridioides difficile (Cd) est la principale cause de diarrhée associée aux antibiotiques. Les traitements actuels, à base d'antibiotiques, perturbent le microbiote intestinal, favorisant les récidives. Il est donc crucial de développer des approches plus ciblées. L'utilisation de bactériophages lytiques, capables d'éliminer spécifiquement Cd sans affecter le reste du microbiote, représente une alternative prometteuse. Toutefois, tous les phages de Cd actuellement décrits sont tempérés, capables d'entrer en lysogénie, un état latent qui confère une résistance à l'infection par des phages similaires. Cette propriété rend leur utilisation thérapeutique peu souhaitable.
Pour contourner cette limitation, nous avons identifié, par analyses bioinformatiques et tests fonctionnels, des gènes impliqués dans la lysogénie. En délétant un régulateur clé du cycle lysogénique du phage phiMMP04, nous avons généré un phage recombinant strictement lytique à l'aide d'un système d'échange allélique reposant sur le système CRISPR-Cas endogène chez Cd. Ce phage modifié présente une activité lytique accrue, caractérisée par des plages de lyse plus nettes et une lyse plus complète en bouillon comparativement au phage sauvage et l'absence de lysogénie.
Cependant, des mutants bactériens résistants émergent, entraînant un rebond de la culture in vitro. L'analyse de ces mutants révèle l'acquisition de nouveaux espaceurs CRISPR ciblant le phage, constituant la première preuve d'une adaptation CRISPR-Cas fonctionnelle contre les phages chez Cd.
Ces travaux ouvrent la voie au développement de phages thérapeutiques rationnellement conçus contre les infections récurrentes à C. difficile et mettent en lumière l'importance de prendre en considération les systèmes anti-phages adaptifs dans le design de cocktails de phages.