DERRIÈRE LA RECHERCHE, IL Y A DES GENS.

INRS
Université d'avant-garde

CENTRE INRS – INSTITUT ARMAND-FRAPPIER | RAPPORT D'ACTIVITÉS 2011-2012



4 INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
6 DIAGRAMMES
8 LES PROFESSEURS DE L'INRS
9 LES PROFESSEURS ASSOCIÉS, ÉMÉRITES, INVITÉS ET HONORAIRES DE L'INRS
11 MOT DU DIRECTEUR
12 AXE 1 : MALADIES INFECTIEUSES, IMMUNITÉ, CANCER, ÉPIDÉMIOLOGIE
32 AXE 2 : TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE ET PHARMACOCHIMIE
46 AXE 3 : BIOTECHNOLOGIES ENVIRONNEMENTALES
54 LES CHAIRES DE RECHERCHE
55 LES PROGRAMMES D'ÉTUDES
56 LES DIPLÔMÉS
60 LES CONFÉRENCES
62 LES SERVICES TECHNIQUES
65 LES EMPLOYÉS

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

L'INRS est une université dédiée à la recherche et à la formation aux 2e et 3e cycles dont la mission est de développer la recherche fondamentale et appliquée pour le développement économique, social et culturel du Québec, tout en assurant le transfert des connaissances et des technologies dans l'ensemble des secteurs où il œuvre.

Plus de 600 étudiants, près de 650 employés dont 160 professeurs ainsi qu'une centaine de stagiaires postdoctoraux qui sont répartis dans quatre centres à Montréal, à Québec, à Laval et à Varennes.

Centre Eau Terre Environnement
Centre Énergie Matériaux Télécommunications
Centre Urbanisation Culture et Société
Centre INRS–Institut Armand-Frappier

Centre INRS–Institut Armand-Frappier
Le Centre INRS–Institut Armand-Frappier contribue aux efforts québécois de recherche, de formation de 2e et 3e cycles et de transfert technologique dans le domaine de la santé humaine, animale et environnementale. Héritier du Dr Armand Frappier, le Centre possède une forte tradition de recherche orientée vers la prévention et l'amélioration de la santé. Le Centre regroupe une quarantaine de professeurs-chercheurs.

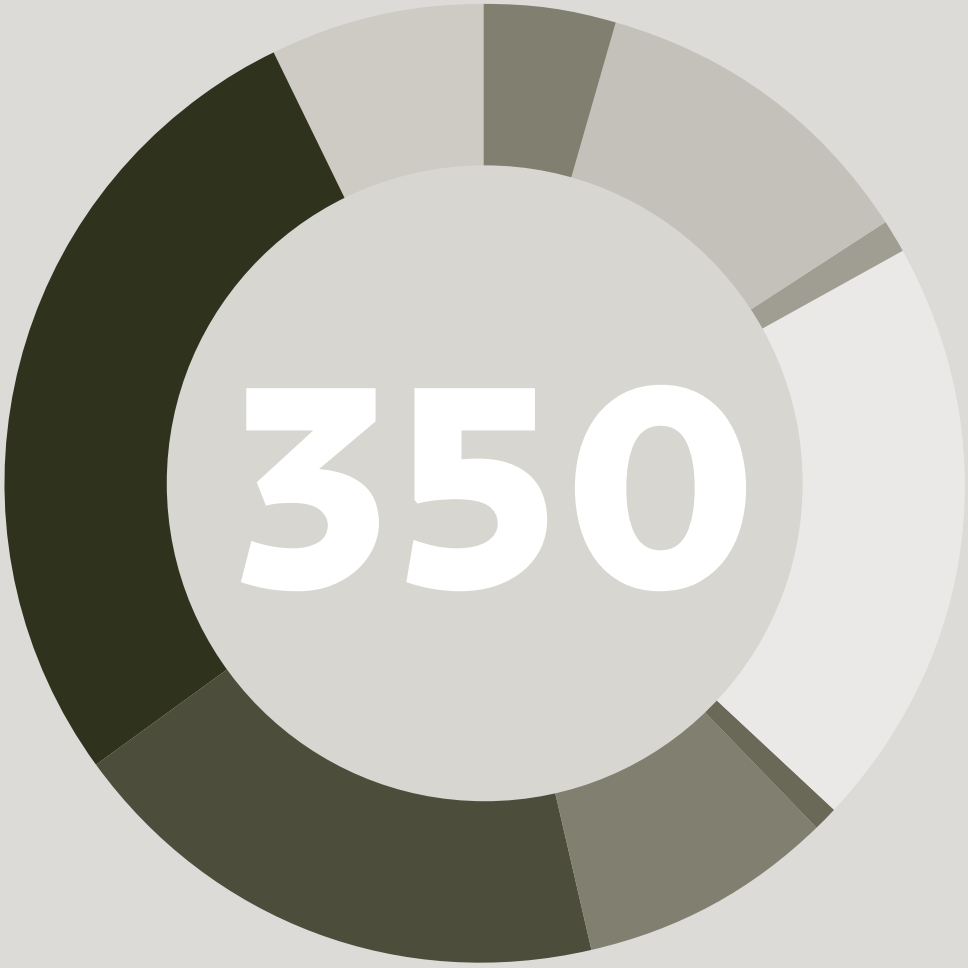
Le Centre INRS–Institut Armand-Frappier accueille près de 140 étudiants à la maîtrise et au doctorat inscrits dans ses 5 programmes d'études en microbiologie appliquée, sciences expérimentales de la santé, biologie, virologie et immunologie, de même qu'une vingtaine de stagiaires postdoctoraux.

Les professeurs du Centre mettent à profit leurs multiples expertises pour dépister, prévenir et traiter diverses maladies. Pour cette raison, ils concentrent leurs activités de recherche dans 3 grands axes :

- les maladies infectieuses, l'immunité, le cancer et l'épidémiologie ;
- les biotechnologies environnementales ;
- la toxicologie environnementale et la pharmacochimie.

Le Centre accueille 5 chaires de recherche. De plus, nos professeurs-chercheurs participent à d'importants groupes et réseaux de recherche nationaux et internationaux, notamment le Réseau International des Instituts Pasteur sur les maladies infectieuses, le Réseau de recherche en santé environnementale, le Centre interinstitutionnel de recherche en écotoxicologie du Québec et le Centre canadien pour l'éthique dans le sport.

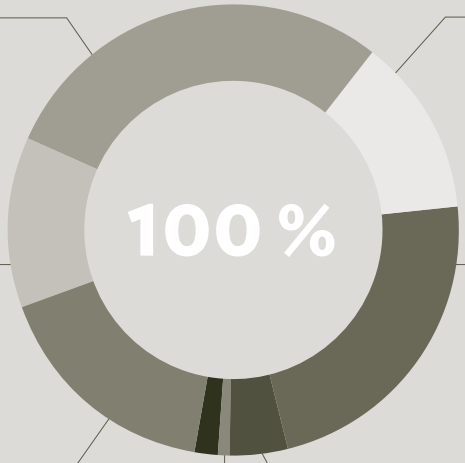
Les compétences des chercheurs du Centre INRS–IAF ont permis d'acquérir une expertise reconnue internationalement et valent au Centre d'être considéré comme un carrefour de la recherche en santé au Québec. De fait, le Centre abrite une des plus importantes équipes de recherche en immunologie au Québec. En plus de constituer un pôle unique de recherche en santé environnementale, il dispose d'une expertise exceptionnelle en matière de contrôle du dopage sportif et de caractérisation de peptides bioactifs.



LE CENTRE EN BREF – LE PERSONNEL ET LES ÉTUDIANTS

DIRECTION, VALORISATION ET ADMINISTRATION **17**
PROFESSEURS **41**
SANTÉ ET SÉCURITÉ **4**
LABORATOIRES **73**
BIBLIOTHÈQUE **3**
STAGIAIRES POSTDOCTORAUX **31**
ÉTUDIANTS **155**
PROFESSEURS ASSOCIÉS, INVITÉS OU HONORAIRES **26**

RÉPARTITION DES SUBVENTIONS DE RECHERCHE PAR ORGANISME SUBVENTIONNAIRE



29 %
Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

13 %
Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ)

12 %
Chaires de recherche du Canada

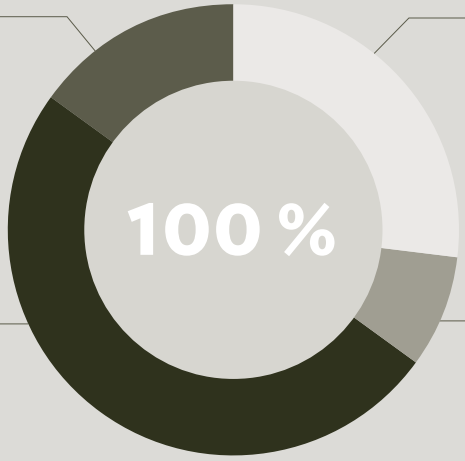
22 %
Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG)

17 %
Gouvernement du Québec (MDEIE, MAPAQ, MELS)

4 %
Fonds de recherche du Québec – Nature et technologies (FRQNT)

3 %
Fondations

RÉPARTITION DES CONTRATS DE RECHERCHE



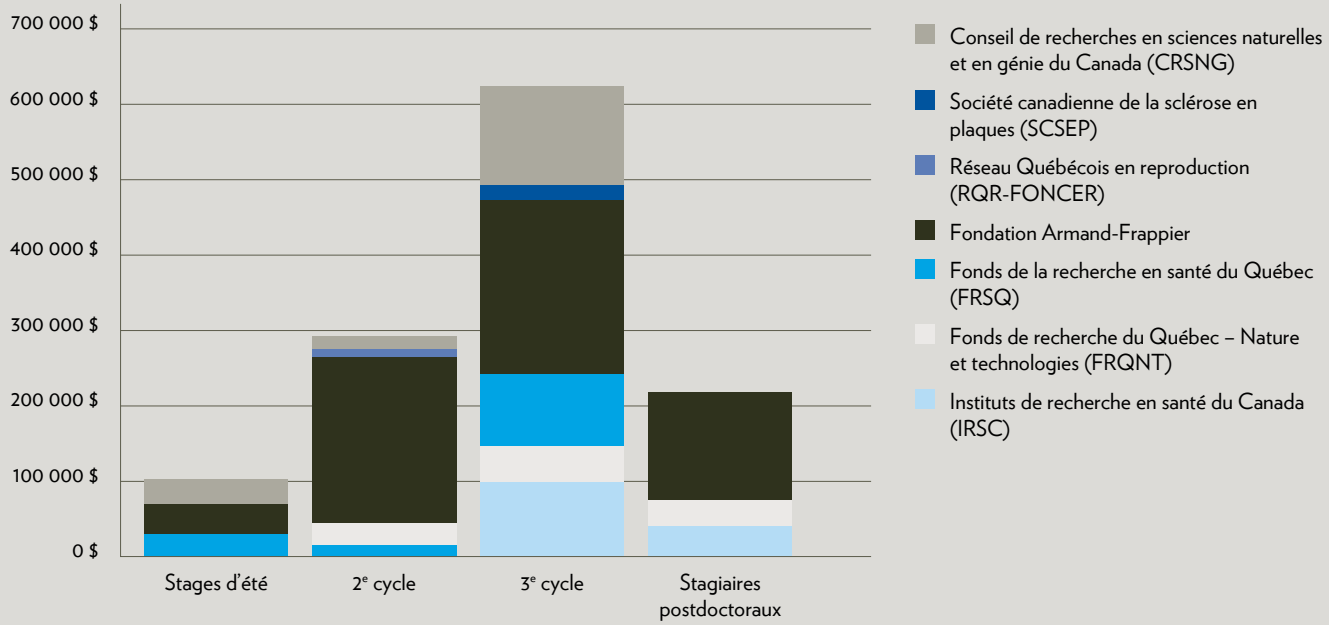
15 %
Contrats en histocomptabilité

27 %
Contrats avec compagnies privées

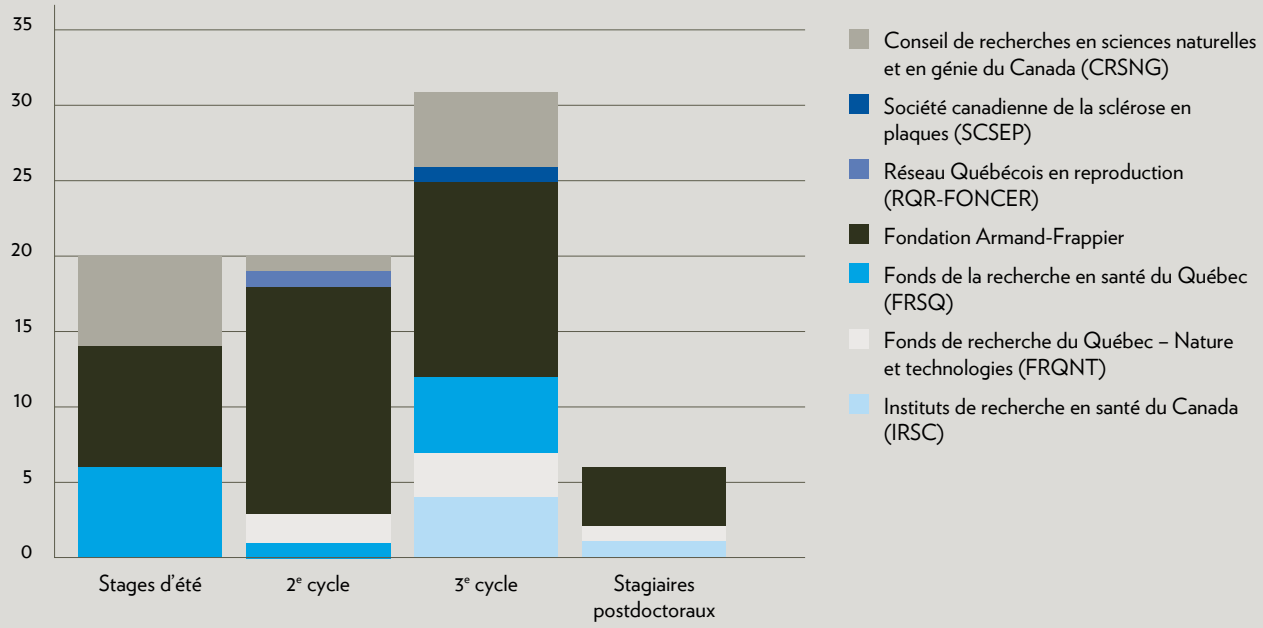
50 %
Contrats en analyse de dopage

8 %
Contrats gouvernementaux

RÉPARTITION DES BOURSES PAR ORGANISME SUBVENTIONNAIRE



RÉPARTITION DU NOMBRE DE BOURSES PAR ORGANISME SUBVENTIONNAIRE



LES PROFESSEURS DE L'INRS

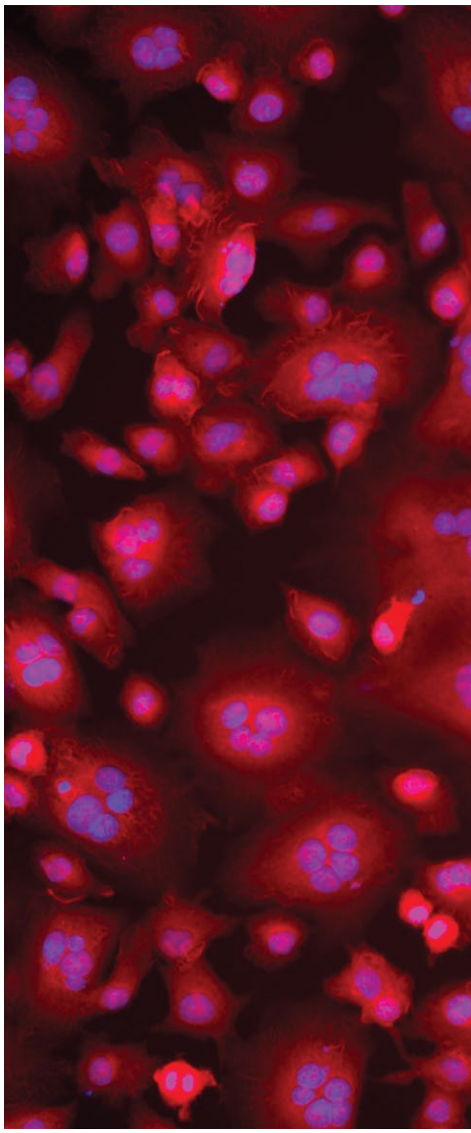
Christiane Ayotte	Contrôle du dopage	christiane.ayotte@iaf.inrs.ca
Jacques Bernier	Immunologie, toxicologie, perturbateur endocrinien, nanotoxicologie	jacques.bernier@iaf.inrs.ca
Mathieu Cellier	Immunologie nutritionnelle moléculaire	mathieu.cellier@iaf.inrs.ca
Michel Charbonneau	Toxicologie environnementale	michel.charbonneau@iaf.inrs.ca
David Chatenet	Pharmacochimie, theragnostique	david.chatenet@iaf.inrs.ca
Philippe Constant	Microbiogéochimie des gaz traces	philippe.constant@iaf.inrs.ca
Daniel Cyr	Infertilité masculine, toxicologie, contaminants	daniel.cyr@iaf.inrs.ca
Claude Daniel	Vaccination, transplantation, immunité	claude.daniel@iaf.inrs.ca
Géraldine Delbès	Toxicologie de la reproduction et développement embryonnaire	geraldine.delbes@iaf.inrs.ca
Albert Descoteaux	Parasitologie/pathogénèse microbienne, biologie cellulaire	albert.descoteaux@iaf.inrs.ca
Éric Déziel	Sociomicrobiologie, bactériologie	eric.deziel@iaf.inrs.ca
Nicolas Doucet	Ingénierie enzymatique	nicolas.doucet@iaf.inrs.ca
Charles Dozois	Infection bactérienne	charles.dozois@adm.inrs.ca
Pascale Duplay	Immunité, protéines Dok, développement des lymphocytes T	pascale.duplay@iaf.inrs.ca
Alain Fournier	Pharmacochimie, peptides, systèmes cardiovasculaire et nerveux	alain.fournier@adm.inrs.ca
Michel Fournier	Immunotoxicologie, environnement, santé animale	michel.fournier@iaf.inrs.ca
Denis Girard	Inflammation, granulocytes, immuno-nanotoxicologie	denis.girard@iaf.inrs.ca
Claude Guertin	Lutte biologie, entomopathogène, insectes subcorticaux	claude.guertin@iaf.inrs.ca
Krista Heinonen	Hématopoièse et leucémie	krista.heinonen@iaf.inrs.ca
Maritza Jaramillo-Patino	Contrôle traductionnel de la réponse immune	maritza.jaramillo@iaf.inrs.ca
Patrick Labonté	Hépatite chronique, virus de l'hépatite C (VHC)	patrick.labonte@iaf.inrs.ca
Monique Lacroix	Microbiologie alimentaire, composés neutraceutiques, films bioactifs	monique.lacroix@iaf.inrs.ca
Jean-François Laliberté	Virologie cellulaire	jean-francois.laliberte@iaf.inrs.ca
Alain Lamarre	Immunité antiviral, vaccins, oncolyse virale	alain.lamarre@iaf.inrs.ca
François Lépine	Chimie analytique, Spectrométrie de masse, Métabolites microbiens	francois.lepine@iaf.inrs.ca
Pierre-Yves Lozach	Biologie cellulaire des infections arbovirales	pierre-yves.lozach@iaf.inrs.ca
Belinda Nicolau	Épidémiologie buccodentaire	belinda.nicolau@iaf.inrs.ca
Marie-Élise Parent	Épidémiologie du cancer	marie-elise.parent@iaf.inrs.ca
Pierre Payment	Santé publique / Microorganismes pathogènes, eau	pierre.payment@iaf.inrs.ca
Angela Pearson	Virologie moléculaire, pathogenèse virale	angela.pearson@iaf.inrs.ca
Jonathan Perreault	ARN noncodants	jonathan.perreault@iaf.inrs.ca
Isabelle Plante	Toxicologie développementale et cancérogenèse environnementale	isabelle.plante@iaf.inrs.ca
Charles Ramassamy	Antioxydant-stress, oxydatif, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson	charles.ramassamy@iaf.inrs.ca
Marie-Claude Rousseau	Épidémiologie, maladies chroniques	marie-claude.rousseau@iaf.inrs.ca
Thomas J. Sanderson	Toxicologie, cancer endocrinien, composés naturels	thomas.sanderson@iaf.inrs.ca
François Shareck	Biotechnologie enzymatique, bioprocédés, Streptomyces	francois.shareck@iaf.inrs.ca
Simona Stäger	Immunologie, infection parasitaire, cellules T et B	simona.stager@iaf.inrs.ca
Yves St-Pierre	Cancer, pathologie, métastases	yves.st-pierre@iaf.inrs.ca
Michel Sylvestre	Biocatalyse, biorestauration, ingénierie génétique	michel.sylvestre@iaf.inrs.ca
Pierre Talbot	Virus, maladie neurologique	pierre.talbot@iaf.inrs.ca
Peter Tijssen	Parvovirus, densovirus, génomique virale, structure quasi-atomaire virale	peter.tijssen@iaf.inrs.ca
Cathy Vaillancourt	Placenta, grossesse, facteurs environnementaux	cathy.vaillancourt@iaf.inrs.ca
Richard Villemur	Écologie microbienne, bioprocédés	richard.villemur@iaf.inrs.ca
Veronika von Messling	Pathogenèse des virus respiratoires	veronika.vonmessling@iaf.inrs.ca

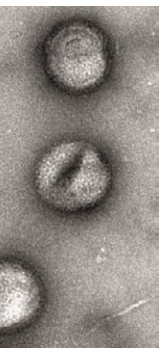
LES PROFESSEURS ASSOCIÉS, ÉMÉRITES, INVITÉS ET HONORAIRES DE L'INRS

Michel Auffret	Institut Européen de la Mer	Invité
Max Bergoin	Université Montpellier II	Invité
Stéphane Betoulle	Université de Reims	Invité
Bruce W. Case	Université McGill	Invité
Anand Chokkalingam	Université de Californie	Invité
Sabato D'Auria	National Research Council of Italy	Invité
David Favre	National Immune Monitoring Laboratory	Invité
Gilles Fédière	Institut de recherche pour le développement	Invité
François Gagné	Environnement Canada	Invité
Robert G. Hollingsworth	U.S. Pacific Basin Agricultural Research Center	Invité
Michel Houde	BCF Certification	Invité
Yves Hurtubise	Innu-Science Canada Inc.	Invité
Pierre Juteau	Cégep de Saint-Laurent	Invité
Selim Kermasha	Université McGill	Invité
Michael Kwan	Nunavik Research Centre	Invité
Lucie Lamontagne	UQAM	Invité
Yves Langelier	Hôpital Notre-Dame	Invité
Robert Lavallée	Ressources naturelles Canada	Invité
Carole Lavigne	Agence de la santé publique du Canada	Invité
Can Tien Le	Spencer Pharmaceutical	Invité
Suzanne Lemieux	Centre INRS–Institut Armand-Frappier	Honoraire
Yi Li	Université Huazhong	Invité
Mathieu Millette	Bio-K + International Inc.	Invité
Jocelyne Pellerin	UQAR	Invité
Laurent Poliquin	UQAM	Associé
Édouard Potworowski	Centre INRS–Institut Armand-Frappier	Émérite
Pierre-Yves Robidoux	CNRC	Invité
Philippe Alex Tessier	Centre de recherche CHUQ	Invité
Robert Vaillancourt	Biôdome de Montréal	Invité
David Vaudry	Université de Rouen	Invité
Hubert Vaudry	Université de Rouen	Invité



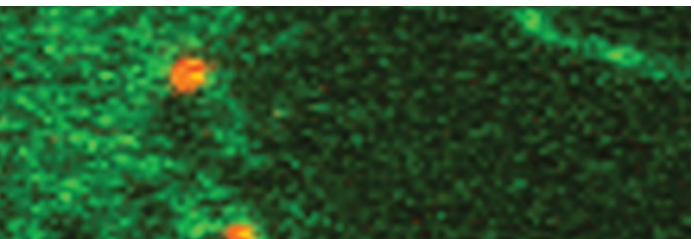














CHARLES M. DOZOIS, Ph.D.

DIRECTEUR DU CENTRE INRS–INSTITUT ARMAND-FRAPPIER

C'est avec grand plaisir que nous vous présentons le Rapport d'activités 2011-2012 du Centre INRS–Institut Armand-Frappier. Le Centre INRS–Institut Armand-Frappier contribue aux efforts québécois de recherche, de formation de 2e et 3e cycles et de transfert technologique dans le domaine de la santé humaine, animale et environnementale. Les activités de recherche et de formation poursuivies au Centre sont regroupées principalement dans trois grands axes soit : **Maladies infectieuses, Immunité, Cancer et Épidémiologie ; Biotechnologies environnementales ; Toxicologie environnementale et Pharmacochimie**.

Au cours de ces deux dernières années, notre Centre s'est démarqué par l'excellence des travaux de recherche de ses chercheurs, par son implication dans la promotion des sciences et par ses nombreuses collaborations de recherches académiques et industrielles. Les cinq chaires de recherche octroyées à certains de nos professeurs font d'ailleurs foi du haut niveau de recherche réalisée dans notre Centre. Nous avons également fait l'acquisition d'un microscope confocal et d'un cytomètre en flux à capacités multiparamétriques. Cette acquisition a été possible grâce à une subvention du MDEIE et à un don de la Fondation Armand-Frappier (maintenant connue sous le nom de la Fondation universitaire Armand-Frappier de l'INRS).

Mentionnons aussi que le Centre INRS–Institut Armand-Frappier accueille en ses murs le seul laboratoire du Canada accrédité par l'Agence mondiale antidopage (AMA). Ce laboratoire est reconnu pour ses 30 ans d'expertise relativement aux tests de dépistage du dopage chez des athlètes, et ce, dans une multitude de sports tant au niveau national qu'au niveau international. De plus, notre Centre héberge le Laboratoire d'histocompatibilité lequel offre des services aux unités de transplantation de plusieurs hôpitaux de la grande région de Montréal, représentant environ 60 % des analyses effectuées au Québec.

Au cours des dernières années, notre centre a recruté neuf nouveaux professeurs-chercheurs. Ces jeunes chercheurs prometteurs ont déjà mis en place des programmes de recherche bien subventionnés dans chacun de nos axes stratégiques et ont participé au recrutement de nouveaux étudiants et stagiaires postdoctoraux. D'ailleurs, la Fondation universitaire Armand-Frappier de l'INRS constitue un partenaire important pour le soutien financier des étudiants par le biais d'un programme de bourses et par son implication lors de l'acquisition d'équipements de pointe. Une trentaine d'étudiants inscrits à la maîtrise et au doctorat ainsi que des stagiaires post-doctoraux se sont ainsi partagé des bourses attribuées par voie de concours. Ces étudiants et stagiaires voient de ce fait leur travail récompensé par des bourses d'excellence.

Plusieurs congrès ou colloques ont été organisés cette année par les professeurs de notre Centre. Notons par exemple le Symposium du 10e anniversaire de la Cité de la Biotech de Laval ou encore la Rencontre annuelle du Centre de recherche sur les interactions hôte-parasite. Cinq professeurs du centre ont également participé à la réunion régionale des Amériques du Réseau International des Instituts Pasteur qui a eu lieu à Montevideo, Uruguay.

L'année qui se termine soulignait le 10e anniversaire du programme *Apprentis en biosciences* qui se veut une activité unique d'initiation à la recherche et un outil efficace de promotion des sciences. Cette activité estivale, à laquelle participent nos chercheurs et nos étudiants, initie les jeunes de 14 à 17 ans au monde de la recherche dans des domaines tels que la virologie, la bactériologie, l'immunologie, l'oncologie et la biotechnologie.

L'année 2012 a également été marquée par l'intronisation du Dr Armand Frappier au très select *Temple de la renommée médicale canadienne*. En 1938, cet éminent microbiologiste a mis sur pied le premier institut de recherche en santé publique au Québec, soit l'Institut de microbiologie et d'hygiène de Montréal devenu le Centre INRS–Institut Armand-Frappier.

En terminant, il est très important de noter l'effort constant de l'ensemble du personnel de notre Centre. Ainsi, professeurs-chercheurs, étudiants et stagiaires, personnel de soutien scientifique et administratif, personnel du développement et de l'entretien immobilier contribuent tous au succès de notre mission universitaire et nous les en remercions.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

Charles M. Dozois, Ph.D.
Directeur du Centre INRS–Institut Armand-Frappier


INRS
Université d'avant-garde



AXE

MALADIES INFECTIEUSES, IMMUNITÉ, CANCER ET ÉPIDÉMIOLOGIE

S'appuyant sur une longue tradition d'excellence et de pertinence sociétale de nos activités, la santé constitue l'objet primordial des activités réalisées dans le cadre de l'axe « Maladies infectieuses, immunité, cancer et épidémiologie ». La recherche qui y est effectuée vise ultimement à préserver et restaurer la santé, allégeant la souffrance et minimisant les pertes subies par l'individu et la société, comme suite à ce qui demeure les plus importants fléaux et enjeux de santé publique au niveau national et international : les maladies infectieuses, le cancer et les dérèglements du système immunitaire.

Les chercheurs de cet axe poursuivent divers programmes de recherche visant à élucider des mécanismes biologiques pertinents aux maladies ciblées, ainsi que de concevoir et réaliser les applications découlant de ces nouvelles connaissances. Le développement et la régulation des cellules et des molécules du système immunitaire, les voies de signalisation impliquées lors d'infections, l'apparition de tumeurs et les greffes tissulaires sont autant d'objets d'études. Par ailleurs, des chercheurs travaillent au développement et à l'évaluation de nouveaux produits antimicrobiens et antitumoraux ainsi qu'à l'identification d'adjuvants et de plateformes vaccinales de nouvelles générations.

Des programmes de recherche de cet axe ont comme objectifs de développer de nouvelles approches pour assurer la salubrité des aliments ou encore pour éclaircir les mécanismes responsables du développement de maladies humaines et animales. Des chercheurs de cet axe visent, de plus, à caractériser les diverses interactions moléculaires et cellulaires importantes lors de l'infection par des agents infectieux viraux, bactériens et parasitaires, ce qui pourra éventuellement constituer des cibles d'intervention thérapeutique.

Les déterminants pathogéniques associés à divers microbes font l'objet d'une caractérisation détaillée, faisant appel à des cultures cellulaires ainsi qu'à une grande gamme de modèles animaux pertinents.

Enfin, des études épidémiologiques d'envergure visent à identifier des facteurs ayant un effet nocif ou bénéfique sur la santé, tels que l'environnement général ou de travail, les habitudes de vie, les déterminants sociaux et la susceptibilité génétique. Ces études sont menées, notamment, afin d'élucider l'étiologie de certains cancers, autres maladies chroniques, infections et dérèglements immunitaires.

Bref, l'axe « Maladies infectieuses, immunité, cancer et épidémiologie » regroupe une masse critique de chercheurs poursuivant des programmes de recherche et de formation complémentaires et synergiques, pertinents à la santé, comportant diverses approches scientifiques allant de l'acquisition de connaissances fondamentales à l'application de celles-ci, de la molécule à la population, du laboratoire au lit du patient.

LISTE DES PROFESSEURS ŒUVRANT DANS CET AXE :

Mathieu Cellier, Claude Daniel, Albert Descoteaux, Charles Dozois, Pascale Duplay, Krista Heinonen, Maritza Jaramillo-Patino, Patrick Labonté, Monique Lacroix, Jean-François Laliberté, Alain Lamarre, Pierre-Yves Lozach, Belinda Nicolau, Marie-Élise Parent, Angela Pearson, Marie-Claude Rousseau, Yves St-Pierre, Simona Stäger, Pierre Talbot, Peter Tijssen, Veronika von Messling





MATHIEU CELLIER

La compréhension des mécanismes de résistance naturelle aux infections est essentielle au développement d'approches innovatrices pour le contrôle des maladies infectieuses. Le programme de recherche du Pr Cellier concerne l'étude d'une fonction antimicrobienne et sa régulation chez l'homme. Ce programme vise à définir le mécanisme moléculaire de translocation des métaux catalysé par les transporteurs de type « Solute Carrier 11 (Slc11) » pour mieux comprendre leurs rôles physiologiques et implications pathologiques.

Les transporteurs Slc11 participent au maintien de l'homéostasie en facilitant l'acquisition par les tissus de métaux essentiels comme le fer et le manganèse. L'activité et la régulation du transporteur « Nramp1 (Slc11a1) » sont prépondérantes lors d'infections par des parasites intracellulaires comme les mycobactéries, salmonelles et leishmanies, qui peuvent détourner à leur profit des métaux/nutriments provenant de l'hôte pour stimuler leur croissance. Pour détailler la régulation de Nramp1 lors du développement des phagocytes, le groupe du Pr Cellier utilise des approches *in vitro* génétiques et cellulaires et étudie en priorité l'action de la vitamine D comme médiateur important de l'immunité anti-infectieuse. Pour caractériser l'activité de Nramp1, il examine l'effet de sa surexpression dans des phagocytes matures sur la survie et la croissance de parasites intracellulaires variés.

L'étude du mécanisme de transport via des protéines intégralement membranaires est compliquée par leur relative inaccessibilité et rend nécessaire l'utilisation de différents modèles cellulaires et moléculaires. La nature ubiquitaire des transporteurs Slc11 permet d'apprécier l'évolution de déterminants fonctionnels, et l'homologue Slc11 de la bactérie *Escherichia coli* (MntH) est un outil avantageux pour établir la physicochimie du transport et la topologie transmembranaire. L'étude phylogénétique et fonctionnelle des transporteurs Slc11 a conduit à modéliser, selon une approche comparative, une structure tridimensionnelle utile pour déchiffrer leur relation-structure fonction. Pour valider ce modèle tridimensionnel, l'équipe du Pr Cellier caractérise des homologues Slc11 d'origines variées et de formes native ou mutante.

Le développement de ce programme améliorera notre compréhension des fonctions immunitaires des transporteurs Slc11, et l'étude d'homologues provenant de parasites intracellulaires permettra d'évaluer la contribution de fonctions nutritionnelles à la virulence microbienne vis-à-vis l'immunité naturelle de l'hôte et la biodisponibilité de métaux essentiels lors de l'invasion.



CLAUDE DANIEL

Régulation du rejet de greffe d'organe par les voies d'alloréactivité directe et indirecte. La reconnaissance d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) hétérologues par les lymphocytes T, phénomène appelé alloréactivité, est essentielle à l'initiation de la réponse immunitaire responsable du rejet lors de greffes d'organes. Ces antigènes peuvent être reconnus par le système immunitaire du receveur de deux façons distinctes.

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

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

L'introduction de la vaccination dans la pratique médicale, au début du 19e siècle, a été un des facteurs importants permettant d'améliorer la santé et l'espérance de vie de la population humaine. Malgré quelques succès retentissants, entre autres l'éradication du virus de la variole en 1979, des vaccins efficaces ne sont toujours pas disponibles contre plusieurs importantes maladies d'origine virale ou bactérienne. Le développement de nouveaux vaccins ou l'amélioration de vaccins existants nécessite une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques responsables de l'induction d'une réponse immunitaire protectrice de longue durée. Les travaux du Pr Daniel visent à caractériser davantage les mécanismes par lesquels la réponse vaccinale est améliorée. Son équipe a émis l'hypothèse qu'une meilleure prise en charge des constituants du vaccin par les cellules du système immunitaire responsables d'initier la réponse immunitaire spécifique, en particulier les cellules dendritiques (DC), est à la base de l'efficacité des Protéosomes™ (technologie développée par la compagnie GlaxoSmithKline, GSK). Les objectifs de ce nouveau programme de recherche sont d'étudier comment ces Protéosomes™ modulent l'activation et la fonction de présentation d'antigènes des cellules dendritiques (DCs), et de caractériser qualitativement et quantitativement la réponse immunitaire spécifique induite suite à la vaccination par les Protéosomes™. Ces travaux permettront d'évaluer à plus long terme si l'augmentation des fonctions de présentation d'antigène par les DCs se traduit par l'induction d'une réponse immunitaire spécifique quantitativement plus importante, et de longue durée.



ALBERT DESCOTEAUX

Mécanismes moléculaires d'activation du macrophage
L'objectif à long terme du programme de recherche du Pr Descoteaux est une meilleure compréhension, au niveau moléculaire, des mécanismes d'activation du macrophage. Cette connaissance est un prérequis essentiel pour le développement de nouvelles approches pharmacologiques basées sur la manipulation sélective des voies de signalisation intracellulaires du macrophage afin de stimuler le système immunitaire.

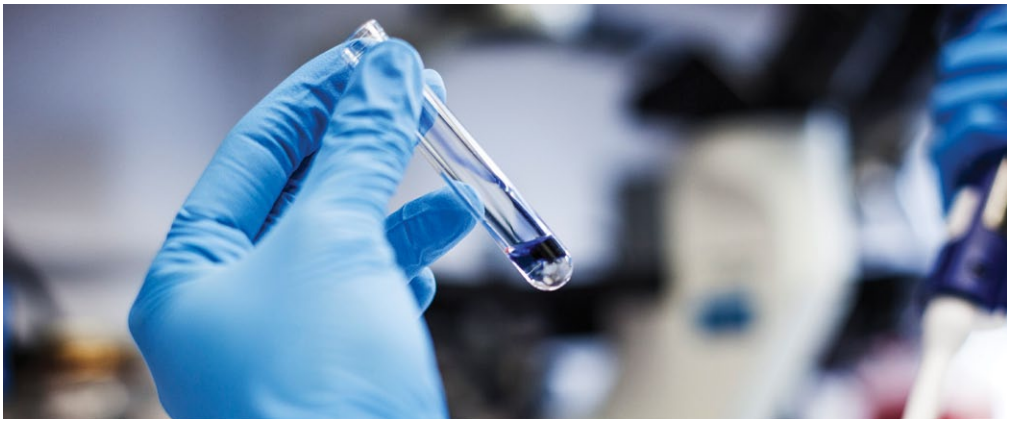
Le macrophage joue un rôle important dans la réponse immunitaire grâce à son potentiel antimicrobien et antitumoral et à sa capacité à stimuler l'activité des lymphocytes T. Ces fonctions du macrophage ne sont pas constitutives, étant plutôt acquises (activation) en présence de molécules activatrices, telles des cytokines ou des molécules d'origine microbienne. En se liant à un récepteur à la surface d'un macrophage au repos, ces molécules activatrices stimulent des cascades biochimiques spécifiques, aussi appelées voies de signalisation intracellulaires, qui sont requises pour l'expression de gènes et la synthèse protéique. Cette série d'évènements intracellulaires culmine en l'acquisition de phénotypes permettant au macrophage de jouer son rôle dans la réponse immunitaire.

Interactions moléculaires entre le parasite *Leishmania* et le macrophage
L'équipe du Pr Descoteaux s'intéresse aussi à l'interaction, au niveau moléculaire, entre le parasite *Leishmania* et le macrophage. Bien que l'intérieur d'un macrophage semble à prime abord un milieu très inhospitalier, de nombreux microbes (incluant virus, bactéries et protozoaires) ont choisi d'y élire résidence avec succès. Évidemment, ces microbes ont dû développer des stratégies leur permettant de déjouer ou manipuler la réponse immunitaire de l'hôte. Une de ces stratégies consiste à moduler en leur faveur les voies de signalisation intracellulaires du macrophage. L'étude des mécanismes sous-jacents nous permettra de mieux comprendre la régulation des fonctions du macrophage lors d'une infection.

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



CHARLES M. DOZOIS



Le groupe de recherche du Pr Dozois se concentre sur les maladies infectieuses bactériennes avec un accent majeur sur l'élucidation des mécanismes clés requis pour les pathogènes entérobactériens, tels que les souches *d'Escherichia coli* responsables d'infections importantes en santé animale et humaine. *E. coli* est une bactérie versatile causant plusieurs types de maladies incluant les diarrhées ainsi que les maladies extra-intestinales telles que les infections du tractus urinaire, méningite néonatale, et la septicémie chez les humains et les animaux d'importance agronomique.

L'équipe du Pr Dozois utilise des approches moléculaires et biochimiques sur des modèles animaux et cellulaires pour identifier les facteurs clés qui sont importants pour la virulence bactérienne. Les axes de recherche de son groupe sont : la détermination du rôle spécifique du transport des métaux et de l'homéostasie des métaux pour la virulence bactérienne, le rôle et la régulation des adhésines et la régulation des gènes bactériens au cours de l'infection.

Des métaux comme le fer, le manganèse et le zinc sont des éléments essentiels pour le métabolisme des bactéries et leur virulence. L'hôte séquestre ces métaux pendant l'infection et la disponibilité réduite de ces métaux à l'intérieur de l'hôte a été décrite comme un mécanisme d'immunité innée nutritionnelle. Les bactéries pathogènes ont adapté les systèmes pour contre-carrer cette réponse innée de l'hôte. Fait important, l'adhésion à la surface de la muqueuse est une étape essentielle dans les maladies infectieuses bactériennes. La caractérisation des mécanismes d'adhérence aux cellules hôtes et des approches pour inhiber l'adhérence ainsi que le transport des métaux pourrait mener au développement de vaccins et de nouvelles stratégies pour traiter ou prévenir les infections bactériennes. Le Pr Dozois est titulaire d'une Chaire de recherche du Canada sur les maladies infectieuses bactériennes.



PASCALE DUPLAY

Les lymphocytes T sont des acteurs essentiels des réponses immunitaire et inflammatoire dans la défense de l'organisme contre de nombreux pathogènes et les tumeurs. Après reconnaissance spécifique de l'antigène, l'intégration des signaux issus du récepteur des cellules T (TCR) et ceux issus d'autres récepteurs comme la molécule co-stimulatrice CD28, donne lieu à l'assemblage de complexes multimoléculaires de signalisation qui vont orchestrer les différents programmes biologiques contrôlant le développement, la croissance et les fonctions effectrices des lymphocytes.

Les protéines Dok : régulateur de la maturation et des fonctions des lymphocytes T
Les travaux de la Pre Duplay visent à mettre en évidence de nouvelles voies de signalisation régulées par les protéines Dok ainsi que les interactions mises en jeu. Les protéines de la famille Dok sont des prototypes de molécules dites adaptatrices. Elles présentent plusieurs domaines ou motifs qui, par le biais d'interactions « protéine-protéine », leur permettent de transférer un signal initié par des tyrosines kinases vers des mécanismes effecteurs. Deux membres de cette famille, Dok-1 et Dok-2, sont exprimés dans les cellules T, mais leur fonction dans la régulation des réponses des cellules T est encore très peu connue. Ce projet vise à caractériser fonctionnellement ces protéines et à définir les interactions moléculaires mises en jeu dans la cascade des signaux initiée par CD2, CD28 et le TCR. Les travaux récents du groupe de la Pre Duplay, qui utilisent des modèles de souris transgéniques ou déficientes pour l'expression des protéines Dok, ont montré que ces molécules sont impliquées dans la régulation à la baisse de la force du signal initié à partir du TCR. Ceci a des répercussions majeures sur la différenciation des cellules T en cellules effectrices.

Développement des cellules NKT
Les projets qui sont développés dans le laboratoire de la Pre Duplay visent aussi à définir les mécanismes impliqués dans le développement des lymphocytes T. Elle s'intéresse plus particulièrement à la maturation d'une population de cellules T non-conventionnelles, les cellules NKT. Ces lymphocytes exercent leurs fonctions immunorégulatrices via la production rapide et massive de cytokines. Le Pre Duplay souhaite identifier les récepteurs et facteurs qui régulent leurs propriétés fonctionnelles au cours de leur différenciation dans le thymus.

L'ensemble de ces résultats apportera des informations importantes sur les mécanismes moléculaires complexes régulant l'homéostasie des réponses lymphocytaires.



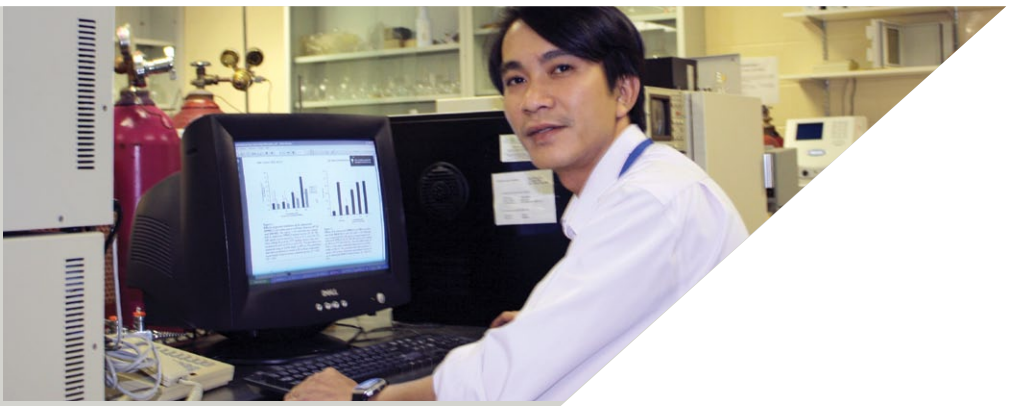
KRISTA HEINONEN

Les cellules du système immunitaire chez l'adulte sont toutes descendantes d'un petit nombre de cellules souches hématopoïétiques (CSH) résidant dans la moelle osseuse. Les CSH possèdent deux caractéristiques particulières : 1) leur capacité d'auto-renouvellement et 2) leur potentiel de différenciation en tous les types de cellules sanguines. Elles ne se divisent que rarement, et leurs divisions sont asymétriques, résultant en la génération d'une cellule souche identique à la cellule mère et d'une cellule progénitrice ayant perdu une partie de ces caractéristiques. Le laboratoire de la Pre Heinonen s'intéresse aux mécanismes qui modifient la balance entre la prolifération et la différenciation chez les CSH.

Premièrement, il est connu que les CSH fœtales se divisent plus fréquemment que les cellules adultes, et la symétrie de leur division favorise l'augmentation de leur nombre. Les travaux de la Pre Heinonen visent à identifier des différences entre les CSH chez l'adulte et le nouveau-né, particulièrement en ce qui concerne l'expression et la localisation des molécules régulatrices de symétrie de la division cellulaire. La première partie de ce projet se fait chez la souris. Ensuite, les résultats seront validés chez l'humain en collaboration avec la Banque de sang de cordon au CHU Sainte-Justine et la Banque de cellules leucémiques du Québec à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

En deuxième lieu, les interactions des CSH avec leur environnement dans la moelle osseuse sont cruciales pour leur maintien. Il est d'ailleurs très difficile de faire multiplier les cellules souches en culture, ce qui limite l'accès aux greffes de sang de cordon. Les projets de la Pre Heinonen se concentrent sur les voies de signalisation Wnt et la manière dont celles-ci influencent le contact des CSH avec des structures particulières dans la moelle osseuse, aussi connues sous le nom de niches hématopoïétiques. Le but de leurs travaux est d'identifier de nouvelles molécules qui faciliteraient l'expansion des CSH en culture.

Ensemble les travaux de la Pre Heinonen devraient nous permettre de mieux comprendre la biologie des CSH et pourraient améliorer le traitement des leucémies infantiles et adultes.





MARITZA JARAMILLO-PATINO

Le principal intérêt de recherche de la Pre Jaramillo est de comprendre le rôle du contrôle traductionnel de la réponse immune lors des maladies infectieuses. Au cours d'une infection, il y a des interactions constantes entre l'hôte et le pathogène, ce qui détermine l'issue de la maladie. Le contrôle traductionnel ou régulation de la synthèse protéique permet à la cellule immune de répondre rapidement aux signaux et attaques exogènes. En conséquence, ceci constitue une étape de régulation importante lors des infections. Afin de contrebalancer ces effets, des pathogènes intracellulaires ont développé des stratégies qui leur permettent d'utiliser/réguler la machinerie traductionnelle de l'hôte et ainsi favoriser leur réplication. De façon générale, les projets de recherche de la Pre Jaramillo visent à établir : (i) comment le pathogène module la machinerie de traduction de sa cellule hôte afin de survivre, et (ii) comment le contrôle traductionnel influence le développement d'une réponse immune efficace à un agent infectieux.

Les mécanismes moléculaires qui régulent l'activité traductionnelle des ARNs ont été étudiés principalement en réponse aux virus. Cependant, la participation du contrôle traductionnel lors des infections parasitaires et bactériennes n'a pas été explorée en profondeur. Voilà pourquoi, le laboratoire de la Pre Jaramillo a développé deux principaux volets de recherche : (i) l'étude du contrôle traductionnel dans l'inhibition de la réponse immune par le parasite protozoaire *Leishmania*, et (ii) l'identification des mécanismes moléculaires responsables de l'activation traductionnelle du macrophage par la toxine bactérienne lipopolysaccharide d'*Escherichia coli*. Les principaux objectifs de ces projets sont l'identification des ARNs messagers (e.g. microbicides, pro-inflammatoires) qui sont ciblés au niveau traductionnel et la caractérisation des signaux intracellulaires et des facteurs de la traduction impliqués dans ce processus. Basé sur ces travaux, il est probable que des régulateurs de la traduction deviennent des cibles pour des applications thérapeutiques non seulement lors des infections par *Leishmania* et par *E. coli,* mais aussi par d'autres parasites protozoaires et bactéries intracellulaires d'importance clinique (e.g. *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Salmonella*, *Mycobacterium*). Afin d'explorer cette possibilité, la Pre Jaramillo développe actuellement des collaborations avec des experts en divers modèles infectieux.



PATRICK LABONTÉ

On estime que 3 % de la population mondiale, soit environ 180 millions d'individus, possèdent des anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC), et que la majorité de ceux-ci (75-85 %) développeront une infection chronique pouvant dégénérer en maladies hépatiques graves. En Europe et en Amérique du Nord, le virus de l'hépatite est le principal agent étiologique du cancer du foie et la principale cause nécessitant une transplantation du foie.

Le traitement actuel consiste en la prise d'interféron-α pegylé et de ribavirine, deux molécules antivirales non spécifiques. Malheureusement, ce traitement est peu efficace contre le génotype viral qui prédomine dans la population mondiale et il comporte des effets secondaires sévères. Afin de développer une médication plus efficace et moins toxique, la majorité des stratégies antivirales ont porté essentiellement sur la caractérisation des activités enzymatiques du virus. L'équipe du Pr Labonté se concentre sur la caractérisation de facteurs cellulaires, encore peu étudiés, qu'elle croit essentiels à la réplication du VHC. Puisque la cible est la cellule hôte et non le virus lui-même, cette stratégie pourrait permettre le développement d'antiviraux novateurs qui auraient les deux avantages suivants : 1) les antiviraux ayant une très haute barrière de résistance contre l'adaptation par des virus mutants ; 2) les antiviraux produits pourraient avoir un spectre d'utilisation beaucoup plus large que les molécules dirigées contre une protéine spécifique d'un virus. En effet, les virus partagent souvent des voies communes menant à leur réplication. De ce fait, des inhibiteurs de ces voies pourraient être efficaces contre plusieurs virus. Ayant donc comme objectif la caractérisation de facteurs cellulaires impliqués dans la réplication du VHC, le laboratoire du Pr Labonté a identifié deux voies cellulaires novatrices importantes pour le VHC, soit les proprotéines convertases et l'autophagie.

Plusieurs publications ont démontré l'implication des lipides et du cholestérol dans la réplication du VHC. Il a été de plus démontré que le titre du VHC chez les patients corrèle positivement et fortement avec le niveau plasmatique des lipoprotéines de faible densité (LDL). Devant cet état de fait, le laboratoire du Pr Labonté, en collaboration avec des chercheurs de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, a récemment entamé un programme de recherche portant sur le potentiel antiviral de deux proprotéines convertases (SKI-1 et PCSK9) qui sont directement impliquées dans le métabolisme et la régulation du cholestérol et des acides gras. Le Pr Labonté a démontré que l'expression de PCSK9 dans les cellules Huh7 empêche l'infection de ces cellules par le VHC. Il a également démontré que l'effet antiviral attribué à PCSK9 était causé par une sévère perturbation de la tétraspanine CD81 et que cette perturbation est également observable chez la souris. De plus, selon une autre étude, le Pr Labonté a démontré que l'inhibition de SKI-1 empêche la réplication du virus. Dans son ensemble, ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle PCSK9 et SKI-1 sont d'importants régulateurs de la réplication du VHC.

L'autophagie est un processus cellulaire ubiquitaire dont le principal rôle est le maintien de l'homéostasie par le recyclage des constituants internes. Le Pr Labonté a été un des premiers à relier le processus d'autophagie avec la réplication du VHC. Plusieurs publications ont démontré l'importance de l'autophagie pour la réplication de virus à ARN tels que le virus du SRAS, le poliovirus, les artérivirus et le VHC. Les mécanismes régissant l'implication de l'autophagie dans la réplication de ces virus semblent varier grandement selon le virus et celui utilisé par le VHC est encore controversé. Les travaux effectués dans le laboratoire du Pr Labonté démontrent clairement que l'autophagie est nécessaire à la réplication du virus et que la protéine NS5B est directement impliquée. L'équipe du Pr Labonté poursuit ainsi ses recherches dans ce domaine émergeant en collaboration avec l'équipe du Pr Kouacou Konan de New York.



MONIQUE LACROIX

Le laboratoire dirigé par la Pre Lacroix est à la fine pointe de la recherche en sciences appliquées à l'alimentation et il est particulièrement performant dans le développement de méthodes permettant d'augmenter la durée de conservation des aliments, d'assurer la salubrité alimentaire, dans la détection de pathogènes, dans la mise au point de produits nutraceutiques et dans l'identification de nouveaux polymères et composés naturels bioactifs.

Les objectifs de recherche de la Pre Lacroix visent ainsi à mieux comprendre le mécanisme d'action de métabolites secondaires de plantes ou encore de bactéries probiotiques récemment isolées dans son laboratoire, métabolites ayant des propriétés biologiques (antimicrobiennes, antioxydantes, antiradicalaires, antimutagènes, anticancer) intéressantes pour la mise au point de formulations antimicrobiennes naturelles et d'aliments fonctionnels. Ces travaux permettront éventuellement de proposer de nouvelles solutions de rechange aux antibiotiques, et de prévenir le développement de maladies nosocomiales et infectieuses. Son équipe a isolé deux bactéries potentiellement probiotiques d'origine humaine stimulant *in vitro* la production de cytokines et inhibant des bactéries pathogènes ciblées dont une *Enterobacteriacea* résistante à la varomycine et ayant le pouvoir de moduler la flore intestinale *in vivo*. Le laboratoire de la Pre Lacroix travaille à l'isolement et à la caractérisation de deux bactériocines produites par ces bactéries : études de mécanismes d'actions, vérification de la modulation de la flore microbienne *in vivo* et évaluation des propriétés antipathogènes *in vitro* et *in vivo*.

L'équipe de la Pre Lacroix s'intéresse également à la radiosensibilisation de bactéries pathogènes retrouvées dans les aliments par des traitements d'irradiation en présence d'agents antimicrobiens naturels. Le but à long terme est de mettre au point de nouvelles technologies afin d'assurer l'innocuité des aliments tout en préservant les qualités nutritionnelles et sensorielles des aliments. La Pre Lacroix collabore avec l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique des Nations Unies (AIEA-NU) depuis 1987 pour la formation continue de chercheurs en irradiation et elle est membre de deux comités d'experts en irradiation à l'AIEA dont un comité conjoint avec l'Organisation mondiale de la santé, et la « Food and Agriculture Organization » pour proposer de nouvelles recommandations et collaborer dans un réseau de recherche international.

La Pre Lacroix s'intéresse enfin à valoriser les sous-produits issus d'industries alimentaires pour le développement d'emballages biodégradables et de films nanocomposites bioactifs pouvant protéger l'environnement contre la contamination par des polluants et le développement de produits de haute valeur. Ces matériaux sont mis au point pour des applications alimentaires, nutraceutiques, pharmaceutiques et pour la protection de l'environnement. Ces films ont également le pouvoir d'immobiliser des composantes bioactives telles que des composantes antimicrobiennes, antioxydantes, des bactéries probiotiques et même des agents pharmaceutiques.



JEAN-FRANÇOIS LALIBERTÉ

La biologie moléculaire et cellulaire du virus de la mosaïque du navet, un virus à ARN de polarité positive

Les virus induisent la formation de symptômes aux plantes qu'ils infectent. Ces phénotypes sont le résultat d'interactions entre les composantes virales et des facteurs de l'hôte qui affectent la physiologie et le développement de la plante.

Lors de l'infection, une réorganisation du réseau endomembranaire de la cellule mène à la formation d'organites nommés « usines virales ». Ces organites permettent alors de confiner le processus de production virale dans un endroit bien précis de la cellule.

Le programme de recherche du Pr Laliberté vise une meilleure compréhension de la biogénèse des usines virales produites lors de l'infection par le virus de la mosaïque du navet (TuMV). Les usines induites par le TuMV sont un assemblage de vésicules qui sont formées dès la production de la protéine 6K2 lors de la traduction de l'ARN viral. Elles prennent leur origine à la membrane externe du réticulum endoplasmique qui est associé au pourtour du noyau. Les vésicules subissent par la suite un processus de maturation dans lequel la réplication virale et l'assemblage des virus ont lieu. Ce processus de maturation est accompagné du transit des vésicules de leur lieu d'origine jusqu'à la membrane plasmique pour finalement conduire à la sortie du virus de la cellule. Tout au long de cette maturation, la voie de sécrétion de la cellule et le réseau endomembranaire sont mis à profit pour la biogénèse et maturation des usines virales. L'objectif de recherche du Pr Laliberté vise donc à comprendre cette relation entre les usines du TuMV et certaines composantes moléculaires et cellulaires du système de sécrétion de la cellule. Plus précisément, son groupe veut identifier les domaines de la 6K2 qui modulent la biogénèse et la maturation des vésicules et les composantes cellulaires impliquées dans ces processus. Les champs d'investigation utilisent les plus récentes technologies de visualisation cellulaire. Les étudiants qui participent à ces recherches acquièrent une excellente connaissance de la virologie moléculaire et cellulaire ainsi que de la biotechnologie végétale. Ils obtiennent également une expertise dans les technologies de l'ADN recombinant, dans l'expression de protéines et en microscopie confocale. Les habilités ainsi acquises leur permettront d'œuvrer non seulement dans le domaine de la biologie végétale, mais aussi dans toutes les sphères des sciences de la vie.



ALAIN LAMARRE

Mécanismes influençant l'établissement de la persistance virale

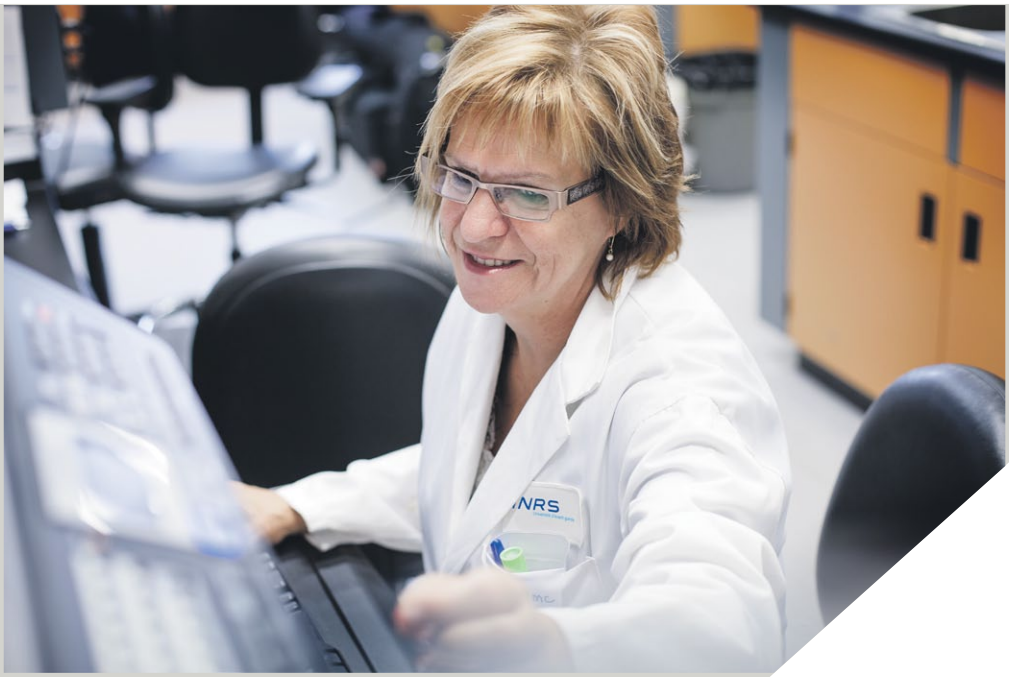
Les infections virales chroniques demeurent encore aujourd'hui un problème de santé publique majeur. À eux seuls les virus de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite B (VHB) et de l'immunodéficience humaine (VIH) infectent plus de 500 millions de personnes à travers le monde. Le laboratoire du Pr Alain Lamarre s'intéresse plus particulièrement aux mécanismes viraux et de l'hôte qui influencent l'établissement de la persistance virale. Ses recherches sont divisées en quatre volets principaux :

1. Définir le rôle des anticorps naturels dans l'induction de la réponse immunitaire adaptative contre le virus de l'hépatite C chez l'humain et le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) chez la souris et sur leur persistance. Les anticorps naturels, capables d'interagir avec divers pathogènes avant même que l'organisme n'y ait été exposé, ont un rôle capital à jouer dans les défenses innées de l'hôte. Le Pr Lamarre suggère que la variabilité intrinsèque du répertoire d'anticorps naturels pourrait expliquer certaines différences de susceptibilité aux infections virales entre les individus. Ce projet vise donc plus particulièrement à étudier la capacité des anticorps naturels à former des complexes immuns avec certains virus et à déterminer leur influence sur la présentation des antigènes viraux et sur l'initiation des réponses humorales et cellulaires antivirales et la persistance virale.

2. Élucider les mécanismes responsables de l'apparition tardive d'anticorps neutralisants lors d'infections virales chroniques. Les virus causant des infections aiguës non persistantes comme les virus de l'influenza, de la rage ou de la stomatite vésiculaire (VSV) induisent une production rapide et efficace d'anticorps neutralisants alors que ceux-ci n'apparaissent que tardivement lors d'infections virales persistantes (VIH, VHC et LCMV). Les causes d'une si grande différence dans la cinétique de production d'anticorps neutralisants entre ces deux types d'infections virales sont encore mal connues. Les recherches du Pr Lamarre visent à élucider les mécanismes viraux et cellulaires qui pourraient induire un état immunosuppresseur chez l'hôte et contribuer au délai observé dans l'apparition d'anticorps neutralisants lors d'infections persistantes.

3. Développer de nouvelles stratégies de vaccination contre les infections virales persistantes. La plus grande limite des vaccins actuellement utilisés est leur incapacité à déclencher une réponse à médiation cellulaire efficace. Sachant que les anticorps sont généralement incapables d'éliminer les infections virales chroniques, il existe donc un besoin urgent pour le développement de nouveaux vaccins induisant une immunité cellulaire protectrice. Avec ses collaborateurs, l'équipe du Pr Lamarre a récemment développé une plateforme de vaccination basée sur des pseudoparticules du virus de la mosaïque du papayer (PapMV) capable d'induire une réponse antivirale protectrice à médiation cellulaire. Leurs recherches visent maintenant à analyser les propriétés immunomodulatoires des pseudoparticules de PapMV et à caractériser leur interaction avec différentes cellules du système immunitaire.

4. Développer de nouveaux mutants du VSV pour la virothérapie oncolytique. Certains virus dont le VSV possède la capacité remarquable de lyser préférentiellement les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. Le but de ce projet est de développer de nouveaux mutants du VSV ayant des propriétés oncolytiques accrues par rapport aux virus actuellement utilisés en clinique tout en maintenant leur innocuité face aux cellules saines. L'équipe du Pr Lamarre étudie également les mécanismes virologiques et immunologiques qui confèrent au VSV ses propriétés oncolytiques.





PIERRE-YVES LOZACH

Les arbovirus regroupent cinq familles virales avec plusieurs milliers de membres répartis sur toute la surface du globe, incluant le Canada. Ces virus sont transmis essentiellement par des vecteurs arthropodes, comme les moustiques et les tiques. De nombreux arbovirus sont responsables de graves maladies chez les animaux d'élevage et l'homme, majoritairement des fièvres hémorragiques, mais aussi des encéphalites et des hépatites souvent fatales. De par leur mode de transmission, et en raison du réchauffement climatique et de l'activité humaine, ces virus sont considérés comme agents de maladies émergentes. La récente épidémie de virus du Nil occidental aux États-Unis (2 636 cas recensés dont 118 morts pour les trois premiers trimestres de l'année 2012) est une des illustrations de la menace que les arbovirus représentent pour la santé publique partout dans le monde. Certains sont désormais classés comme armes biologiques potentielles pour le bioterrorisme. Dans l'immense majorité des cas, il n'existe aucun vaccin ou traitement autorisé pour une utilisation chez l'homme.

Le laboratoire du Pr Lozach s'intéresse aux interactions précoces entre les arbovirus et l'hôte humain, depuis la transmission initiale des virus par des arthropodes infectés jusqu'à l'entrée cellulaire et la relâche du génome viral dans les cellules. Le modèle d'étude principal est le virus Uukuniemi, un arbovirus associé à aucune maladie chez l'homme qui fait partie de l'imposante famille des Bunyaviridae (plus de 350 membres répertoriés à ce jour). Les travaux de l'équipe du Pr Lozach reposent en grande partie sur des approches de biologie cellulaire et moléculaire. Leurs différents axes de recherche impliquent de nombreuses technologies de pointe, comme la microscopie à fluorescence en cellules vivantes ainsi que la fluorimétrie et la cytométrie en flux. Ces techniques sont employées en combinaison avec un large panel de perturbants des fonctions cellulaires, incluant entre autres, des ARN interférents. L'objectif du programme du Pr Lozach est d'identifier et caractériser les facteurs et fonctions cellulaires utilisés par les arbovirus pour infecter l'homme. Le but ultime est que ses travaux puissent aider au développement de nouvelles stratégies antivirales.



BELINDA NICOLAU

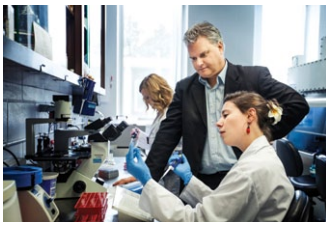
Étude HeNCe (« Head and Neck Cancer »). Les cancers de la bouche et de la gorge figurent parmi les dix cancers les plus fréquents dans le monde. Cinq ans après le diagnostic, seulement la moitié des patients sont encore vivants. Selon l'hypothèse actuelle, il existerait deux voies étiologiques de ces cancers : une liée à la consommation de tabac et d'alcool, et l'autre à l'infection au virus du papillome humain (VPH).

L'étude « HeNCe Life » pilotée par le Pre Nicolau vise à mieux comprendre le développement des cancers de la bouche et de la gorge en étudiant l'ensemble des facteurs sociaux, psychosociaux, comportementaux, viraux (VPH) et génétiques pertinents à l'aide de l'approche « lifecourse ». Il s'agit d'une étude internationale (Canada, Brésil, Inde) cas-témoins réalisée en milieu hospitalier. L'étude « HeNCe Life » contribuera à l'avancement des connaissances sur l'étiologie de ces cancers et fournira des pistes sur les façons de les prévenir.

Étude « MuCOSAL ». Les cancers de la bouche et de la gorge se développeraient à partir de plaques blanches ou rouges retrouvées sur leurs parois. Bien qu'environ 30 % de la population développe de telles plaques dans sa vie, on ne peut actuellement identifier les lésions qui progresseront vers un cancer. L'étude « MuCOSAL » est une étude internationale (États-Unis, Canada, Brésil) qui vise à examiner les facteurs génétiques, moléculaires, infectieux et les habitudes de vie en relation avec le risque de cancer de la bouche et de la gorge. Pour l'étude pilote menée à Montréal, l'équipe de la Pre Nicolau et de la Pre Marie-Claude Rousseau recrute 40 patients présentant des lésions blanches ou rouges à la bouche ou à la gorge. Ceux-ci participent à une entrevue, à un examen clinique et fournissent des cellules buccales. Une rencontre initiale et deux suivis (6 et 12 mois plus tard) auront lieu. L'étude permettra d'identifier les lésions plus à risque de devenir cancéreuses.

Cohorte QUALITY (« Quebec Adipose and Lifestyle InvesTigation in Youth »). L'étude « Cohorte QUALITY » constitue la plus grande étude épidémiologique canadienne portant sur l'histoire naturelle de l'obésité infantile et sur ses conséquences métaboliques et vasculaires. Plusieurs études démontrent que les maladies chroniques de la bouche sont fréquemment associées à l'obésité. L'objectif principal du volet santé buccale du projet « Cohorte QUALITY » est de clarifier les liens longitudinaux existants entre l'obésité chez l'enfant et les maladies chroniques de la bouche. Pour ce faire, 633 enfants âgés de 8 à 10 ans, d'origine caucasienne et dont au moins un des parents biologiques a reçu un diagnostic d'obésité, ont été recrutés. Des données additionnelles seront collectées tous les deux ans entre 8-10 ans et 19-20 ans. Le volet santé buccale dirigé par la Pre Nicolau permettra de clarifier la nature des liens existants entre l'obésité et les maladies orales chroniques chez l'enfant.









MARIE-ÉLISE PARENT

Le programme de recherche de la Pre Marie-Élise Parent porte sur l'étiologie du cancer, telle qu'étudiée à partir d'études épidémiologiques. Son projet de recherche principal consiste à évaluer, à l'aide d'une étude cas-témoins à base populationnelle, le rôle des habitudes de vie, des facteurs environnementaux et professionnels, ainsi que des facteurs de susceptibilité génétique, dans l'apparition du cancer de la prostate.

En 2010, la Pre Parent mettait en place le *Programme de recherche québécois pour la prévention du cancer de la prostate*. Ce vaste programme s'articule autour de l'étude « PROtEuS » (« Prostate cancer and Environment Study »), à laquelle près de 2 000 patients atteints de cancer de la prostate et 2 000 témoins ont participé. Ce projet, de par la richesse de l'information environnementale qui y est recueillie, est tout à fait unique. Il a été rendu possible grâce aux financements offerts par la Société canadienne du cancer, la Société de recherche sur le cancer, le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS), le FRQS-RRSE et le ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec.

La Pre Parent participe parallèlement à trois autres études épidémiologiques en tant que chercheure principale. Le premier projet consiste en une série de sous-projets d'analyse des facteurs de risque professionnels et des facteurs rattachés au mode de vie dans le cadre d'une étude sur le cancer du poumon. La deuxième étude, intitulée « INTERPHONE », est une étude multicentrique faisant appel à la participation de treize pays, visant à étudier l'association entre l'utilisation des téléphones cellulaires, les radiations à faibles doses qui en émanent, et les risques de tumeurs du cerveau. Il s'agit de la plus importante étude épidémiologique jamais menée sur les risques potentiels rattachés à l'usage de téléphones cellulaires. La troisième étude, intitulée « INTEROCC », vise cette fois à explorer le rôle des expositions chimiques et des radiations en milieu de travail sur l'incidence du cancer du cerveau. Cette étude réunit des collaborateurs provenant de huit pays.

Ce programme de recherche fait appel à l'utilisation d'approches méthodologiques avancées dans l'évaluation des expositions, notamment au niveau des produits chimiques et physiques auxquels les individus sont exposés dans leur environnement.



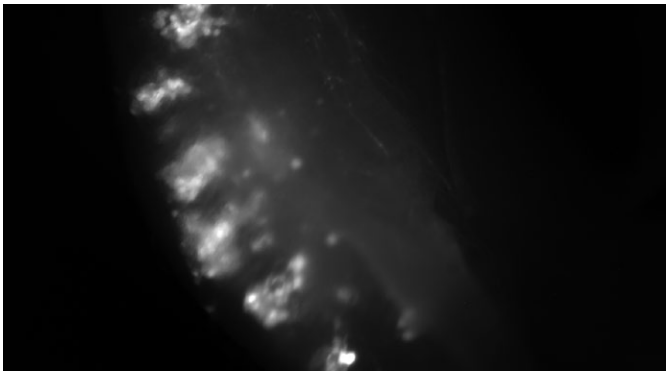
ANGELA PEARSON

Les mécanismes moléculaires qui interviennent dans la pathogenèse des virus herpès

Le virus de l'herpès simplex (VHS) infecte la majorité de la population adulte et ces infections sont particulièrement sévères chez les personnes atteintes de déficits immunitaires, notamment les patients sidéens, les receveurs de cellules souches, de même que les nouveau-nés. Suite à l'infection aiguë, le virus établit une infection latente dans les ganglions des nerfs sensoriels. En temps de stress, le virus se réactive, causant des infections récurrentes.

L'objectif principal de l'équipe de la Pre Pearson est d'élucider les mécanismes moléculaires importants pour la réplication du VHS, sa réactivation et la pathogenèse. Ses travaux de recherche sont ciblés entre autres sur le gène viral UL24. Ce gène est nécessaire pour une réplication neuronale efficace et une réactivation efficace dans un modèle murin d'infection. Dans un premier volet du programme, la Pre Pearson veut déterminer les interactions génétiques et biochimiques contrôlant la fonction d'UL24, et dans un deuxième volet, son équipe étudie la régulation post-transcriptionnelle des gènes viraux. Dans le laboratoire de la Pre Pearson, il a été découvert, par des expériences de génétique virale et de microscopie, qu'UL24 est nécessaire pour certaines modifications aux nucléoles observées chez la cellule hôte et, de plus, que ces changements semblent être importants pour la pathogenèse. Des études sont poursuivies pour déterminer comment ces modifications ont un impact sur l'infection aux niveaux moléculaire et cellulaire et dans l'organisme. De plus, son groupe a découvert des fonctions d'UL24 dans le compartiment cytoplasmique de la cellule qui semble jouer un rôle dans la morphogenèse de nouvelles particules virales. Par ailleurs, dans une collaboration internationale avec une équipe au Texas, la Pre Pearson entame un projet sur l'orthologue d'UL24 chez le « B virus ». Les zoonoses de ce virus herpès de singe chez les humains peuvent être mortelles.

Au cours des prochaines années, l'équipe de la Pre Pearson vise à identifier et à caractériser des interactions protéine-protéine et protéine-acides nucléiques importantes pour la réplication virale et la pathogenèse. Son équipe continuera à exploiter des techniques de génétique virale, de virologie moléculaire et de bioimagerie pour étudier la relation virus-hôte. Le but ultime de cette recherche est d'identifier les interactions intermoléculaires qui sont cruciales pour la pathogenèse du VHS-1 et qui constitueront de nouvelles cibles pharmacologiques pour la mise au point de thérapies antivirales.





MARIE-CLAUDE ROUSSEAU

Stimulation non spécifique du système immunitaire durant l'enfance et risque de maladies chroniques

Plusieurs études suggèrent un lien entre la vaccination, les infections infantiles et certaines maladies inflammatoires et auto-immunes. Certains ont observé que la vaccination au Bacille Calmette-Guérin (BCG) était associée à une diminution de l'incidence de l'asthme, expliquée hypothétiquement par des effets sur la maturation du système immunitaire, ce que nous avons confirmé par une méta-analyse (El-Zein et al. 2010, Int J Epidemiol). Le vaccin au BCG, un puissant stimulant de la réponse immune non spécifique, a été administré à la population québécoise dans le cadre d'un programme systématique de lutte contre la tuberculose entre 1949 et 1974. L'équipe de la Pre Rousseau a mené des études portant sur la description des taux de vaccination, l'évaluation de la qualité de la numérisation du registre BCG et un appariement-pilote avec des bases de données médicales administratives. Deux projets basés sur une étude de cohorte rétrospective d'envergure (n=81 496) portant sur la vaccination BCG, impliquant des appariements avec des bases de données démographiques et médicales, sont en cours et s'intéressent respectivement à l'asthme infantile et au diabète de type 1. Le projet portant sur l'asthme comprend également une collecte de données directe auprès d'un sous-échantillon de sujets (n=1 600) afin de documenter certains facteurs de confusion potentiels. La portée des connaissances qui seront acquises grâce à ces études dépassera largement le rôle de la vaccination BCG, en contribuant à une meilleure connaissance du rôle de l'immunostimulation en jeune âge et de facteurs liés à l'étiologie de maladies inflammatoires et auto-immunes.

Étiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures

Presque tous les cancers oropharyngés se développent à partir de lésions blanches (leukoplasie) ou rouges (érythroplasie) communément retrouvées sur les surfaces intérieures de la bouche et de la gorge. Bien qu'environ 30 % de la population développe de telles lésions au cours de la vie, la probabilité qu'une lésion progresse vers un cancer invasif peut être faible ou élevée. Les travaux de l'équipe de la Pre Rousseau visent à étudier les facteurs moléculaires, infectieux et les habitudes de vie en relation avec le risque de cancer de l'oropharynx. Menée à Montréal en collaboration avec la Pre Belinda Nicolau, la présente étude pilote permettra d'établir et de valider les procédures de recrutement pour la composante canadienne de cette étude internationale. Quarante patients présentant de la leukoplasie ou érythroplasie de la cavité buccale sont recrutés dans des cliniques montréalaises. Ils participent à une entrevue, à un examen clinique et fournissent des cellules buccales lors d'une rencontre initiale et de deux visites de suivi (6 et 12 mois plus tard). L'étude de facteurs génétiques, comportementaux, ainsi que la détection d'infections par le virus du papillome humain permettront de déterminer si un sous-groupe de patients possède un risque de cancer plus élevé. Les facteurs génétiques étudiés (expression des gènes et méthylation de l'ADN) constituent des biomarqueurs prometteurs pour identifier les lésions à risque de devenir cancéreuses.

Étude cas-témoins montréalaise sur le cancer du poumon

Cette étude vise une meilleure compréhension de l'étiologie du cancer du poumon. Environ 1 200 patients nouvellement atteints de cette forme de cancer et 1 500 témoins de la population générale ont été interrogés afin d'obtenir des informations concernant des facteurs sociodémographiques, les habitudes de vie ainsi qu'une description détaillée de leur histoire professionnelle. Une équipe de chimistes industriels de l'Institut a révisé l'histoire professionnelle et inféré l'exposition possible aux différents agents chimiques. Les analyses statistiques de cette vaste étude sont en cours. Trois thèmes généraux sont explorés : A) les expositions professionnelles et le cancer du poumon ; B) les expositions autres que professionnelles et le cancer du poumon ; C) les développements méthodologiques qui permettent des analyses de fond plus poussées.



SIMONA STÄGER

Le laboratoire de la Pre Stäger étudie la réponse immunitaire contre le parasite Leshmania donovani dans un modèle de souris. Actuellement, deux projets sont poursuivis :

Le développement des réponses des cellules T CD8 dans les souris infectées avec *L. donovani*

La Pre Stäger s'intéresse particulièrement aux premières étapes du *priming*, à l'induction et la maintenance des cellules T effectrices et à la génération des cellules mémoire. Les cellules T CD8 jouent un rôle très important dans la défense immunitaire contre *L. donovani*. Néanmoins, le parasite est capable d'atténuer ces cellules par des mécanismes encore inconnus. L'équipe de la Pre Stäger a démontré récemment que suite à une infection de *L. donovani*, l'expansion des cellules T CD8 est inhibée ainsi que leur capacité à tuer les cellules infectées. De plus, les cellules T CD8 perdent graduellement toutes fonctions avec le développement de l'infection et meurent pendant la phase chronique de la maladie. Une réactivation des cellules T CD8 permet une diminution du nombre de parasites dans les organes affectés. Ces résultats pourraient être utiles pour développer des vaccins thérapeutiques contre *L. donovani*.

L'interaction entre les cellules B et Leishmania

L'activation polyclonale des cellules B est une des caractéristiques de la leishmaniose viscérale et influence négativement la réponse immunitaire contre *L. donovani*. Les travaux de la Pre Stäger ont récemment démontré que les cellules B de la zone marginale de la rate suppriment les cellules T pendant une infection aiguë de *L. donovani*. Cette inhibition est partiellement médiée par la sécrétion de l'IL-10, une cytokine avec des effets immunosuppresseurs. Les mécanismes d'activation des cellules B par *L. donovani* sont encore inconnus.

Leishmania donovani est un des agents causatifs de la leishmania viscérale (LV), une maladie zoonotique, qui est potentiellement mortelle chez l'homme. Le modèle expérimental de la LV est un modèle idéal pour étudier la dynamique des réponses des cellules T et B *in vivo* dans un contexte de maladie infectieuse chronique.



YVES ST-PIERRE

La métastasie est un processus multiséquentiel se déroulant en plusieurs étapes au cours desquelles les cellules cancéreuses vont subir des changements dans l'expression de leurs gènes suite, entre autres, aux interactions avec la matrice extracellulaire (MEC), les cellules endothéliales, les cellules péritumorales et les facteurs microenvironnementaux.

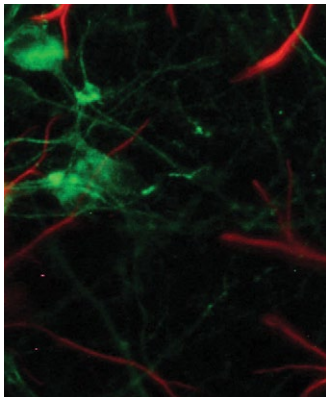
Ces interactions influencent la modulation de l'expression de certains gènes qui peuvent être impliqués dans la migration cellulaire, la prolifération cellulaire, la survie de la cellule, les interactions cellule-cellule ou cellule-matrice, l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) ou encore dans les mécanismes d'évasion permettant d'échapper au système immunitaire.

Au cours des dernières années, l'équipe du Pr St-Pierre s'est consacrée à l'identification des gènes impliqués dans la progression tumorale et le processus métastatique. Ils ont porté une attention particulière aux gènes codant pour les métalloprotéases de la matrice (MMP) et pour les membres de la famille des galectines. Grâce à l'utilisation de modèles pré-cliniques et d'échantillons de patients atteints de différentes formes de cancer, dont le cancer du sein et les cancers hématologiques, le laboratoire du Pr St-Pierre vise spécifiquement à mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui régulent l'expression anormalement élevée de ces gènes dans les cellules cancéreuses et de comprendre comment ceux-ci influencent la métastasie.



PIERRE TALBOT





Maladies neurologiques virales : le coronavirus et la sclérose en plaques

Le programme de recherche du Pr Talbot vise à vérifier une hypothèse originale, dont l'ampleur des retombées en santé est potentiellement remarquable. Ses travaux ciblent le coronavirus, un virus apparemment bénin et très répandu, responsable notamment du tiers des rhumes, et dont un variant a causé le SRAS, la première pandémie infectieuse du 21e siècle. Ce virus serait impliqué dans le déclenchement de certains cas de maladies neurologiques de cause inconnue, telles la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et d'autres pathologies du système nerveux. D'ailleurs, le coronavirus cause, chez la souris de laboratoire, une maladie neurologique similaire à la sclérose en plaques, ce qui fournit un important modèle animal pour comprendre les mécanismes pathogéniques.

La sclérose en plaques (SP) représente la maladie neurologique la plus répandue chez les jeunes adultes, atteignant une fréquence de 0,1 à 0,2 % dans les régions à haut risque comme le Canada et le nord des États-Unis et de l'Europe. Les causes de la maladie ne sont pas connues, mais semblent inclure des facteurs génétiques et environnementaux, ces derniers probablement des virus. On suspecte qu'une ou des infection(s) bénigne(s) subie(s) avant l'adolescence déclenche(nt) la maladie chez des personnes génétiquement susceptibles, ce qui se manifeste notamment par des réactions auto-immunitaires dirigées contre des protéines de la gaine de myéline enrobant les fibres nerveuses dans le système nerveux central, ainsi que la dégénérescence des neurones. Par ailleurs, le développement de la maladie d'Alzheimer s'accompagne de processus neuropathologiques qui sont aussi provoqués par certains virus tel le coronavirus.

Avec son équipe, le Pr Talbot a entre autres démontré au cours des dernières années que les coronavirus humains pouvaient provoquer des infections aiguës et persistantes de cellules du système nerveux, qu'ils infectent de façon persistante près de la moitié des cerveaux humains, et qu'ils provoquent des réactions neuroinflammatoires et neurodégénératives souvent associées à des maladies neurologiques, dont la SP.

Les travaux en cours au laboratoire de neuroimmunovirologie du Pr Talbot utilisent deux approches complémentaires de recherche pour en arriver à comprendre comment un virus respiratoire peut causer une maladie neurologique comme la SP et autres. D'une part, des cultures de cellules du système nerveux humain sont utilisées pour caractériser les conséquences de l'infection sur la cellule, notamment le neurone. D'autre part, un modèle animal, la souris, permet la caractérisation des déterminants moléculaires et cellulaires de l'interaction du virus avec les systèmes nerveux et immunitaire conduisant à la maladie neurologique, de même que l'exploration d'approches thérapeutiques.



PETER TIJSSEN

Les travaux de virologie moléculaire effectués dans le laboratoire du Pr Tijssen reposent sur l'étude des parvovirus ciblant autant les vertébrés que les invertébrés : A) Biologie moléculaire et cellulaire du parvovirus ; B) Utilisation des nanobiotechnologies dans l'étude des virus et inactivation de ceux-ci dans des produits thérapeutiques ; C) Services aux industries qui rencontrent des problèmes avec les parvovirus.

Base moléculaire du tropisme du parvovirus porcin (PPV)

Le parvovirus porcin cause des problèmes de reproduction chez le porc. Afin de mieux comprendre le rôle des acides aminés caractérisant les virus pathogènes des virus inoffensifs chez l'animal, les travaux de l'équipe du Pr Tijssen ont pour objectif d'élucider quelles sont les interactions virus-cellules impliquant ces acides aminés. Leurs travaux ont démontré que les différences moléculaires qui caractérisent les souches de PPV sont uniquement localisées au sein des protéines structurales. L'équipe du Pr Tijssen a également déterminé la structure tridimensionnelle de ce parvovirus par cristallographie aux rayons X. De plus, ils ont pu développer un système cellulaire *in vitro* permettant de distinguer la souche vaccinale (inoffensive) des souches pathogéniques. Ce système permet ainsi d'étudier la permissivité des cellules pour des souches chimériques et/ou mutantes produites en laboratoire. C'est ainsi que son équipe a démontré, par la construction de virus chimériques, qu'un maximum de trois acides aminés localisés dans VP1/2 sont nécessaires à la différence de permissivité observée. L'équipe du Pr Tijssen a aussi identifié une activité enzymatique dans la capside (phospholipase A2) qui est essentielle pour l'entrée du virus dans la cellule. De plus, le mécanisme global des étapes précoces de l'infection a été déterminé récemment. Actuellement, l'interaction avec les composants cellulaires et la morphogenèse virale est étudiée.

Structure, organisation génomique et stratégie de transcription des densovirus

Les densovirus sont des parvovirus infectant les insectes et sont très différents des parvovirus infectant les vertébrés. Les différences se situent autant au point de vue de l'organisation génomique que de la stratégie de transcription. L'équipe du Pr Tijssen a déterminé la structure quasi atomique de trois densovirus et elle étudie présentement la régulation de la transcription des gènes de la capside virale ainsi que le tropisme de ces virus.

Nanoparticules et détection de virus

L'entrée dans la cellule et le transport intracellulaire des parvovirus ne sont pas totalement compris. L'équipe du Pr Tijssen veut déterminer le temps requis pour qu'un virus particulier traverse la membrane pour entrer dans la cellule. De plus, en ce qui concerne le transport intracellulaire, celui-ci doit être effectué à l'aide de moteurs cellulaires dynamiques. Cette équipe veut identifier des interactions entre le virus et ces moteurs cellulaires. L'objectif à court terme du projet de recherche est de développer une nouvelle génération de sondes avec des propriétés optiques excellentes, basées sur les nanoparticules fluorescentes. Ces nouvelles sondes seront utilisées pour visualiser et caractériser la cinétique du mouvement d'une seule particule virale dans une cellule sur une longue période de temps. Les objectifs à long terme seront d'améliorer les connaissances sur les nanocristaux émettant de la fluorescence, ainsi que les modifications de surface contrôlées d'une variété d'espèces « IP » et « NP-biospecies ». Ces connaissances ouvriront la porte à un large éventail d'applications biomédicales. Par exemple, les nanoparticules monofonctionnalisées avec une biomolécule unique d'intérêt ont un grand potentiel pour élucider des processus biologiques au niveau moléculaire. Les propriétés photoluminescentes de conjugués nanoparticules-virus les rendent idéales pour la photothérapie pour tuer les cellules tumorales.





VERONIKA VON MESSLING

Les mécanismes de la pathogenèse des morbillivirus

Le virus de la rougeole (MeV, « measles virus ») infecte annuellement jusqu'à 60 millions d'individus menant à environ 500 000 morts, et ce, malgré la disponibilité d'un vaccin très efficace et sécuritaire. Dû à la prévalence du MeV dans les pays ayant un faible taux de vaccination et un soutien médical limité ainsi qu'à la réduction de la vaccination dans certains pays industrialisés, on prévoit que les éclosions de rougeole vont perdurer à travers le monde.

Le laboratoire de la Pre von Messling vise à caractériser les déterminants de la virulence relatifs tant au virus qu'à l'hôte. Dans ce but, son équipe a développé un modèle animal basé sur l'étude d'un très proche parent du MeV : le virus de la maladie de Carré (CDV, « canine distemper virus »). Les furets sont très susceptibles aux infections par le CDV et ils meurent 3 à 5 semaines après l'inoculation intranasale avec une souche virulente. Le groupe de la Pre von Messling a démontré que l'évolution et les signes cliniques du CDV chez le furet sont très similaires à ceux du MeV chez les humains, y compris le développement d'une sévère immunosuppression, des éruptions cutanées caractéristiques, des signes respiratoires et gastro-intestinaux, ainsi que des complications neurologiques. Grâce à ce modèle, les questions suivantes sont abordées :

Comment les morbillivirus interfèrent-ils avec la réponse immunitaire ?
Qu'est-ce qui déclenche la neuroinvasion lors d'une infection par un morbillivirus ?
Pourquoi les vaccins développés contre les morbillivirus induisent-ils une protection pour la vie ?

Interactions entre le virus de la grippe et ses hôtes

Pendant les années non-pandémiques, le virus de la grippe infecte approximativement 20 % de la population mondiale et il est responsable d'un nombre de décès pouvant atteindre 500 000 personnes. Aux États-Unis uniquement, les coûts directs associés aux soins médicaux sont proches de 4,6 milliards de dollars (500 millions de dollars au Canada), et les coûts indirects causés par l'absentéisme au travail sont estimés à 12 milliards de dollars. Comme vivement illustrée par la pandémie de l'année dernière, l'émergence d'une nouvelle souche mène à une augmentation dramatique de ces chiffres ainsi qu'à des interruptions majeures de la vie quotidienne.

L'équipe de la Pre von Messling s'intéresse aux interactions entre le virus et ses hôtes naturels, dont le furet. Les furets ont été utilisés pour les études du virus de la grippe (influenza) depuis longtemps en raison de leur susceptibilité naturelle aux souches qui infectent les humains. De plus, les symptômes observés chez les furets sont très similaires à ceux que l'on observe chez l'humain. En utilisant des tests immunologiques développés dans son laboratoire, la Pre von Messling a démontré que la réponse précoce des cytokines chez les furets reproduit les résultats des études cliniques chez l'humain, démontrant la valeur de ce modèle pour l'analyse de la réponse de l'hôte. Actuellement, la Pre von Messling s'intéresse aux questions suivantes :

Quels sont les marqueurs immunitaires qui reflètent une réponse protectrice contre la grippe ?
Comment le virus interagit-il avec la réponse immunitaire innée ?
Pouvons-nous prédire le potentiel d'infection pour l'humain d'une souche du virus influenza provenant d'un animal ?

PUBLICATIONS DE NOS PROFESSEURS-CHERCHEURS POUR L'ANNÉE 2011-2012
AXE « MALADIES INFECTIEUSES, IMMUNITÉ, CANCER ET ÉPIDÉMIOLOGIE »

Cellier, M. F. 2012. Nutritional immunity: homology modeling of Nramp metal import. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 946:335-51.

Cellier, M. F. 2012. Nramp: from sequence to structure and mechanism of divalent metal import. *Current Topics in Membrane* 69:249-93.

Lin, Z., J. A. Fernandez-Robledo, **M. F. Cellier**, and G. R. Vasta. 2011. The Natural Resistance-Associated Macrophage Protein from the Protozoan Parasite Perkinsus marinus Mediates Iron Uptake. Biochemistry 50:6340-6355.

Veyrier, F. J., I. G. Boneca, **M. F. Cellier**, and M. K. Taha. 2011. A novel metal transporter mediating manganese export (Mntx) regulates the Mn to Fe intracellular ratio and Neisseria meningitidis virulence. *PLoS Pathogens* 7 (9):e1002261.

Arango Duque G, **Descoteaux A.** 2012. The assault of *Leishmania* on phagocytosis, In *"Host-Pathogen Interaction: At the Frontier of Cellular Microbiology"* (E Ghigo, JL Mege, G Mottola, Eds), pp. 183-201.

Gomez, C. P., S. M. Tiemi, **P. Duplay**, M. Olivier, and **A. Descoteaux.** 2012. The Protein Tyrosine Phosphatase SHP-1 Regulates Phagolysosome Biogenesis. *Journal of Immunology* 189 (5):2203-2210.

Moradin, N., and **A. Descoteaux.** 2012. Leishmania promastigotes: building a safe niche within macrophages. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2:121.

Rabhi, I., S. Rabhi, R. Ben-Othman, A. Rasche, S. Consortium, A. Daskalaki, B. Trentin, D. Piquemal, B. Regnault, **A. Descoteaux**, and L. Guizani-Tabbane. 2012. Transcriptomic signature of leishmania infected mice macrophages: a metabolic point of view. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6 (8):e1763.

Vinet, A. F., S. Jananji, S. J. Turco, M. Fukuda, and **A. Descoteaux.** 2011. Exclusion of synaptotagmin V at the phagocytic cup by Leishmania donovani lipophosphoglycan results in decreased promastigote internalization. *Microbiology* 157 (Pt 9):2619-28.

Bachman, M. A., J. E. Oyler, S. H. Burns, M. Caza, F. Lépine, **C. M. Dozois**, and J. N. Weiser. 2011. Klebsiella pneumoniae Yersiniabactin Promotes Respiratory Tract Infection through Evasion of Lipocalin 2. *Infection and Immunity* 79 (8):3309-3316.

Bélanger, L., A. Garenaux, J. Harel, M. Boulianne, E. Nadeau, and **C. M. Dozois**. 2011. Escherichia coli from animal reservoirs as a potential source of human extraintestinal pathogenic E-coli. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 62 (1):1-10.

Caza, M., F. Lépine, and **C. M. Dozois**. 2011. Secretion, but not overall synthesis, of catecholate siderophores contributes to virulence of extraintestinal pathogenic Escherichia coli. *Molecular Microbiology* 80 (1):266-82.

Charbonneau, M.-È., J.-P. Côté, M. F. Haurat, B. Reiz, S. Crépin, F. Berthiaume, **C. M. Dozois**, M. F. Feldman, and M. Mourez. 2012. A structural motif is the recognition site for a new family of bacterial protein O-glycosyltransferases. *Molecular Microbiology* 83 (5):894-907.

Côté, J. P., F. Berthiaume, S. Houle, J. M. Fairbrother, **C. M. Dozois**, and M. Mourez. 2012. Identification and Mechanism of Evolution of New Alleles Coding for the AIDA-I Autotransporter of Porcine Pathogenic Escherichia coli. *Applied and Environmental Microbiology* 78 (13):4597-4605.

Crépin, S., S.-M. Chekabab, G. Le Bihan, N. Bertrand, **C. M. Dozois**, and J. Harel. 2011. The Pho regulon and the pathogenesis of Escherichia coli. *Veterinary Microbiology* 153 (1-2):82-88.

Crépin, S., J. Harel, and **C. M. Dozois**. 2012. Chromosomal complementation using tn*7* transposon vectors in enterobacteriaceae. *Applied and Environmental Microbiology* 78 (17):6001-8.

Crépin, S., S. Houle, M.-È. Charbonneau, M. Mourez, J. Harel, and **C. M. Dozois.** 2012. Decreased expression of type 1 fimbriae by a pst mutant of uropathogenic Escherichia coli reduces urinary tract infection. *Infection and Immunity* 80 (8):2802-2815.

Garenaux, A., M. Caza, and **C. M. Dozois**. 2011. The Ins and Outs of siderophore mediated iron uptake by extra-intestinal pathogenic Escherichia coli. *Veterinary Microbiology* 153 (1-2):89-98.

Garenaux, A., and **C. M. Dozois**. 2012. Metals: Ironing out copper toxicity. *Nature Chemical Biology* 8 (8):680-1.

Garenaux A, Houle S, Folch B, Dallaire G, Truesdell M, Lépine F, Doucet N, **Dozois C. M**. Vet Immunol Immunopathol. 2012 Sep 26. doi:pii: S0165-2427(12)00348-0. 10.1016/j.vetimm.2012.09.018. [Epub ahead of print]

Besin, G., M. Yousefi, I. Saba, R. Klinck, P. P. Pandolfi, and **P. Duplay**. 2012. Dok-1 overexpression promotes development of gammadelta natural killer T cells. *European Journal of Immunology* 42 (9):2491-504.

K.M. Heinonen*, J. Ruiz Vanegas*, S. Brochu, J. Shan, S. Vainio, and C. Perreault. Wnt4 regulates thymic cellularity through the expansion of thymic epithelial cells and early thymic progenitors. 2011. Blood. 118:5163-73.

K.M. Heinonen, J. Ruiz Vanegas, D. Lew, J. Krosl, and C. Perreault. Wnt4 enhances hematopoietic progenitor cell expansion through a planar cell polarity-like pathway. 2011. *PLoS ONE*. 6(4): e19279.

M. Giroux, J.-S. Delisle, S.-D. Gauthier, **K.M. Heinonen**, J. Hinsinger, B. Houde, L. Gaboury, S. Brochu, J. Wu, M.-J. Hébert, and C. Perreault. SMAD3 prevents murine graft-versus-host disease by restraining Th1 differentiation and granulocyte-mediated tissue damage. 2011. Blood. 117:1734-44.

Jaramillo, M., M.A. Gomez, O. Larsson, M.T. Shio, I. Topisirovic, I. Contreras, R. Luxenburg, A. Rosenfeld, R. Colina, R. McMaster, M. Olivier, M. Costa-Mattioli and N. Sonenberg. 2011. Leishmania Repression of Host Translation through mTOR Cleavage is Required for Parasite Survival and Infection. Cell Host & Microbe. 9: 331-41.

Herdy, B.*, **M. Jaramillo***, Y.V. Svitkin, A. Rosenfeld, M. Kobayashi, D. Walsh, T. Alain, N. Robichaud, I. Topisirovic, L. Furic, R. J.O. Dowling, A. Sylvestre, L. Rong, R. Colina, M. Costa-Mattioli, J.H. Fritz, M. Olivier, E. Brown, I. Mohr and N. Sonenberg. 2012. Translational control of the activation of transcription factor NF-kappaB and production of type I interferon by phosphorylation of the translation factor eIF4E. Nature Immunology 13: 543-550.

Blanchet, M., N. G. Seidah, and **P. Labonté**. 2012. SKI-1/S1P inhibition: A promising surrogate to statins to block Hepatitis C virus replication. *Antiviral Research* 95 (2):159-166.

Delpeut, S., P. A. Rudd, **P. Labonté**, and **V. von Messling**. 2012. Membrane fusion-mediated autophagy induction enhances morbillivirus cell-to-cell spread. *Journal of Virology* 86 (16):8527-8535.

Akter, N., R. A. Khan, S. Salmieri, N. Sharmin, D. Dussault, and **M. Lacroix**. 2012. Fabrication and mechanical characterization of biodegradable and synthetic polymeric films: Effect of gamma radiation. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):995-998.

Ayari, S., D. Dussault, E. A. Hayouni, K. D. Vu, M. Hamdi, and **M. Lacroix**. 2012. Response of Bacillus cereus vegetative cells after exposure to repetitive sublethal radiation processing in combination with nisin. Food Microbiology 32 (2):361-370.

Ayari, S., D. Dussault, T. Jerbi, M. Hamdi, and **M. Lacroix**. 2012. Radiosensitization of Bacillus cereus spores in minced meat treated with cinnamaldehyde. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):1173-1176.

Beauchamp, S., and **M. Lacroix**. 2012. Resistance of the genome of Escherichia coli and Listeria monocytogenes to irradiation evaluated by the induction of cyclobutane pyrimidine dimers and 6-4 photoproducts using gamma and UV-C radiations. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):1193-1197.

Caillet, S., J. Côté, G. Doyon, J. F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2011. Antioxidant and antiradical properties of cranberry juice and extracts. *Food Research International* 44 (5):1408-1413.

Caillet, S., J. Côté, G. Doyon, J. F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2011. Effect of juice processing on the cancer chemopreventive effect of cranberry. *Food Research International* 44 (4):902-910.

Caillet, S., J. Côté, J. F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2012. Antimicrobial effects of fractions from cranberry products on the growth of seven pathogenic bacteria. *Food Control* 23 (2):419-428.

Caillet, S., S. Lessard, G. Lamoureux, and **M. Lacroix**. 2011. Umu test applied for screening natural antimutagenic agents. *Food Chemistry* 124 (4):1699-1707.

Caillet, S., G. Lorenzo, J. Côté, G. Doyon, J. F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2012. Cancer chemopreventive effect of fractions from cranberry products. *Food Research International* 45 (1):320-330.

*Equal contribution.

Caillet, S., G. Lorenzo, J. Côté, J. F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2012. Free Radical-Scavenging Properties and Antioxidant Activity of Fractions from Cranberry Products. *Food and Nutrition Sciences* 3 (3):337-347.

Côté, J., S. Caillet, G. Doyon, D. Dussault, S. Salmieri, G. Lorenzo, J. F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2011. Effects of juice processing on cranberry antioxidant properties. *Food Research International* 44 (9):2907-2914.

Côté, J., S. Caillet, G. Doyon, D. Dussault, J. F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2011. Antimicrobial effect of cranberry juice and extracts. *Food Control* 22 (8):1413-1418.

Côté, J., S. Caillet, D. Dussault, J. F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2011. Effect of juice processing on cranberry antibacterial properties. *Food Research International* 44 (9):2922-2929.

Dussault, D., C. Benoit, and **M. Lacroix**. 2012. Combined effect of γ-irradiation and bacterial-fermented dextrose on microbiological quality of refrigerated pork sausages. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):1098-1102.

Dussault, D., and **M. Lacroix**. 2012. Essential oils in edible films and coatings In *Essential Oils as Natural Food Additives: Composition, Applications, Antioxidant and Antimicrobial Properties*, edited by L. Valgimigli: Nova Science Publishers, Inc.; ISBN 978-1-62100-241-3, p. 413-426.

Fortin, M. H., C. P. Champagne, D. St-Gelais, M. Britten, P. Fustier, and **M. Lacroix**. 2011. Viability of Bifidobacterium longum in cheddar cheese curd during manufacture and storage: effect of microencapsulation and point of inoculation. *Dairy Science & Technology* 91 (5):599-614.

Fortin, M.-H., C. P. Champagne, D. St-Gelais, M. Britten, P. Fustier, and **M. Lacroix**. 2011. Effect of time of inoculation, starter addition, oxygen level and salting on the viability of probiotic cultures during Cheddar cheese production. *International Dairy Journal* 21 (2):75-82.

Han, J., M. Britten, D. St-Gelais, C. P. Champagne, P. Fustier, S. Salmieri, and **M. Lacroix**. 2011. Effect of polyphenolic ingredients on physical characteristics of cheese. *Food Research International* 44 (1):494-497.

Han, J., M. Britten, D. St-Gelais, C. P. Champagne, P. Fustier, S. Salmieri, and **M. Lacroix**. 2011. Polyphenolic compounds as functional ingredients in cheese. *Food Chemistry* 124 (4):1589-1594.

Huq, T., A. Khan, D. Dussault, S. Salmieri, R. A. Khan, and **M. Lacroix.** 2012. Effect of gamma radiation on the physico-chemical properties of alginate-based films and beads. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):945-948.

Huq, T., A. Khan, R. Khan, B. Riedl, and **M. Lacroix**. 2011. Encapsulation of probiotic bacteria in biopolymeric system. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition:* Published on-line (February).

Huq, T., S. Salmieri, A. Khan, R. A. Khan, C. Le Tien, B. Riedl, C. Fraschini, J. Bouchard, J. Uribe-Calderon, M. R. Kamal, and **M. Lacroix**. 2012. Nanocrystalline cellulose (NCC) reinforced alginate based biodegradable nanocomposite film. *Carbohydrate Polymers* 90 (4):1757-63.

Khan, A., T. Huq, R. Khan, B. Riedl, and **M. Lacroix**. 2011. Nanocellulose based composites and bioactive agents for food packaging. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*: sous presse.

Khan, A., T. Huq, R. A. Khan, D. Dussault, S. Salmieri, and **M. Lacroix**. 2012. Effect of gamma radiation on the mechanical and barrier properties of HEMA grafted chitosan-based films. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):941-944.

Khan, A., R. A. Khan, S. Salmieri, C. Le Tien, B. Riedl, J. Bouchard, G. Chauve, V. Tan, M. R. Kamal, and **M. Lacroix**. 2012. Mechanical and barrier properties of nanocrystalline cellulose reinforced chitosan based nanocomposite films. *Carbohydrate Polymers* 90 (4):1601-8.

Khan, K., D. Dussault, S. Salmieri, A. Safrany, and **M. Lacroix**. 2012. Production and Properties of Carbon Nanotube Reinforced PCL-based Composite Films: Effect of Gamma Radiation. *Journal of Applied Polymer Science* (Accepted – March).

Khan, R. A., D. Dussault, S. Salmieri, A. Safrany, and **M. Lacroix**. 2012. Improvement of the mechanical and barrier properties of methylcellulose-based films by treatment with HEMA and silane monomers under gamma radiation. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):927-931.

Khan, R. A., S. Salmieri, D. Dussault, N. Sharmin, and **M. Lacroix**. 2012. Mechanical, barrier, and interfacial properties of biodegradable composite films made of methylcellulose and poly(caprolactone). *Journal of Applied Polymer Science* 123 (3):1690-1697.

Khan, R. A., S. Salmieri, D. Dussault, N. Tufenkji, J. Uribe-Calderon, M. R. Kamal, A. Safrany, and **M. Lacroix**. 2012. Preparation and Thermo-Mechanical Characterization of Chitosan Loaded Methylcellulose-Based Biodegradable Films: Effects of Gamma Radiation. *Journal of Polymers and the Environment* 20 (1):43-52.

Lacroix, M., Dussault, D. Food Packaging Containing Biological Control Agents In: Current Trends in Biotechnology, LAP Press, Germany 301-334.

Lacroix, M., Ayari, S., Dussault, D., Turgis, M., Salmieri, S., Takala, P., Vu, D.K. Irradiation in combined treatments and food safety. J. radioanalytical and Nucelar Chemistry. ISSN 0236-5731, Disponible en ligne DOI 10.1007 / s 10967-012-2041-2.

Lacroix, M. 2012. Irradiation. In *Handbook of food safety engineering*, edited by D.-W. Sun. Oxford: Wiley-Blackwell; p. 497-515.

Lacroix, M., A. Samia, D. Dominic, T. Mélanie, S. Stéphane, P. Takala, and V. D. Khanh. 2012. Irradiation in combined treatments and food safety. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*:1-5.

Nusrat, S., Khan, R.A., Dussault, D., Salmieri, S., Akter, N., **Lacroix, M.** 2012. Effectiveness of silane monomer and γ-irradiation on chitosan films and PCL-based composites. Rad. Phys. Chem. 81, 932-35.

Picard, I., R. G. Hollingsworth, S. Salmieri, and **M. Lacroix.** 2012. Repellency of essential oils to Frankliniella occidentalis (Thysanoptera: Thripidae) as affected by type of oil and polymer release. *Journal of Economic Entomology* 105 (4):1238-47.

Sharmin, N., R. A. Khan, D. Dussault, S. Salmieri, N. Akter, and **M. Lacroix**. 2012. Effectiveness of silane monomer and gamma radiation on chitosan films and PCL-based composites. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):932-935.

Sharmin, N., R. A. Khan, S. Salmieri, D. Dussault, J. Bouchard, and **M. Lacroix**. 2012. Modification and Characterization of Biodegradable Methylcellulose Films with Trimethylolpropane Trimethacrylate (TMPTMA) by γ Radiation: Effect of Nanocrystalline Cellulose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60 (2):623-9.

Sharmin, N., R. A. Khan, S. Salmieri, D. Dussault, and **M. Lacroix**. 2012. Effectiveness of silane monomer on chitosan films and PCL-based tri-layer films. *Journal of Applied Polymer Science* 125 (1):224-232.

Sharmin, N., R. A. Khan, S. Salmieri, D. Dussault, and **M. Lacroix**. 2012. Fabrication and Characterization of Biodegradable Composite Films Made of Using Poly(caprolactone) Reinforced with Chitosan. *Journal of Polymers and the Environment* 20 (30):698-705.

Takala, P. N., S. Salmieri, K. D. Vu, and **M. Lacroix**. 2011. Effects of combined treatments of irradiation and antimicrobial coatings on reduction of food pathogens in broccoli florets. *Radiation Physics and Chemistry* 80 (12):1414-1418.

Takala, P. N., K. D. Vu, S. Salmieri, and **M. Lacroix**. 2011. Effect of antimicrobial coatings on the radiosensitization of Escherichia coli, Salmonella typhimurium, and Listeria monocytogenes in fresh broccoli. *Journal of Food Protection* 74 (7):1065-1069.

Trudeau, K., K. D. Vu, F. Shareck, and **M. Lacroix**. 2012. Capillary electrophoresis separation of protein composition of γ-irradiated food pathogens Listeria monocytogenes and Staphylococcus aureus. *PLoS ONE 7* (3):e32488.

Trudeau, K., K. D. Vu, F. Shareck, and **M. Lacroix**. 2012. Effect of gamma irradiation on the expressed proteins in the foodborne pathogen Staphylococcus aureus. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):1181-1184.

Turgis, M., M. Millette, S. Salmieri, and **M. Lacroix**. 2012. Elimination of Listeria inoculated in ready-to-eat carrots by combination of antimicrobial coating and γ-irradiation. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):1170-1172.

Turgis, M., V. Stotz, C. Dupont, S. Salmieri, R. A. Khan, and **M. Lacroix**. 2012. Elimination of Listeria monocytogenes in sausage meat by combination treatment: Radiation and radiation-resistant bacteriocins. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):1185-1188.

Turgis, M., K. D. Vu, C. Dupont, and **M. Lacroix**. 2012. Combined antimicrobial effect of essential oils and bacteriocins against foodborne pathogens and food spoilage bacteria. *Food Research International* 48 (2):696-702.

Vu, K. D., H. Carlettini, J. Bouvet, J. Cote, G. Doyon, J.-F. Sylvain, and **M. Lacroix**. 2012. Effect of different cranberry extracts and juices during cranberry juice processing on the anti-proliferative activity against two colon cancer cell lines. *Food Chemistry* 132 (2):959-967.

Vu, K. D., R. G. Hollingsworth, E. Leroux, S. Salmieri, and **M. Lacroix**. 2011. Development of edible bioactive coating based on modified chitosan for increasing the shelf life of strawberries. *Food Research International* 44 (1):198-203.

Vu, K. D., R. G. Hollingsworth, S. Salmieri, P. N. Takala, and **M. Lacroix**. 2012. Development of bioactive coatings based on γ-irradiated proteins to preserve strawberries. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):1211-1214.

Yun, H., **M. Lacroix**, S. Jung, K. Kim, J. W. Lee, and C. Jo. 2011. Effect of several food ingredients on radiation inactivation of Escherichia coli and Listeria monocytogenes inoculated into ground pork. *Radiation Physics and Chemistry* 80 (9):994-997.

Grangeon, R., M. Agbeci, J. Chen, G. Grondin, H. Zheng, and **J.-F. Laliberté**. 2012. Impact on the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus of turnip mosaic virus infection. *Journal of Virology* 86 (17):9255-9265.

Jiang, J., and **J. F. Laliberté**. 2011. The genome-linked protein VPg of plant viruses-a protein with many partners. *Current Opinion in Virology* 1 (5):347-354.

Chabot, S., Béland, K., Fakhfakh, A., **Lamarre, A.**, Oldstone, M.B.A., Alvarez, F. and Djilali-Saiah, I. (2012). Mouse liver-specific CD8+ T cells encounter their cognate antigen and acquire capacity to destroy target hepatocytes. J. Autoimmun. doi: 10.1016/j.jaut.2012.10.002. [Epub ahead of print].

Janelle, V., F. Brassard, P. Lapierre, **A. Lamarre**, and L. Poliquin. 2011. Mutations in the glycoprotein of vesicular stomatitis virus affect cytopathogenicity: potential for oncolytic virotherapy. *Journal of Virology* 85 (13):6513-20.

Luo, H., T. Charpentier, X. Wang, S. Qi, B. Han, T. Wu, R. Terra, **A. Lamarre**, and J. Wu. 2011. Efnb1 and Efnb2 proteins regulate thymocyte development, peripheral T cell differentiation, and antiviral immune responses and are essential for interleukin-6 (IL-6) signaling. *Journal of Biological Chemistry* 286 (48):41135-41152.

Lozach PY and Helenius A. "How arthropod-borne viruses exploit dendritic cells to invade our body" Duodecim 2012; 128(18):1929-35.

Lozach PY, Huotari J, and Helenius A. "Late-penetrating viruses" Curr. Opin. Virol. 2011; 1:35-43.

Lozach PY, Kühbacher A, Meier R, Mancini R, Bitto D, Bouloy M, and Helenius A. "DC-SIGN as receptor for phleboviruses" Cell Host Microbe 2011; 10(1):75-88.

Meier R, Helenius A, and **Lozach PY**. "DC-SIGN, a receptor for Phlebovirus" Med. Sci. 2012; 28(1) :16-8.

Sotiriou GA, Hirt AM, **Lozach PY**, Teleki A, Krumeich F, and Pratsinis SE. "Biocompatible hybrid Janus-like, silica-coated plasmonic-magnetic nanoparticles for bioimaging" Chem. Mater. 2011; 23(7):1985-1992.

Da Rosa, P., **B. Nicolau**, J. M. Brodeur, M. Benigeri, C. Bedos, and **M. C. Rousseau**. 2011. Associations between school deprivation indices and oral health status. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 39 (3):213-220.

Farsi, N. J., and **B. Nicolau**. 2011. There is no difference with regard to hard and/or soft tissue safety between oscillating-rotating powered brushes and manual toothbrushes. *Journal of Evidence-Based Dental Practice* 11 (4):168-170.

Ka K, **B. Nicolau**. 2012. Periodontal treatment combined with tongue cleaning reduce oral malodor among periodontitis patients while for gingivitis patients tongue cleaning alone is sufficient. *Journal of Evidence Based Dental Practice* 12(3):159-61.

Lambert, M., A. Van Hulst, J. O'Loughlin, A. Tremblay, T. A. Barnett, H. Charron, V. Drapeau, J. Dubois, K. Gray-Donald, M. Henderson, G. Lagacé, N. C. Low, S. Mark, M. E. Mathieu, K. Maximova, J. J. McGrath, **B. Nicolau**, C. Pelletier, P. Poirier, C. Sabiston, and G. Paradis. 2011. Cohort Profile: The Quebec Adipose and Lifestyle Investigation in Youth Cohort. *International Journal of Epidemiology*.

Legault, V., A. Burchell, P. Goggin, **B. Nicolau**, P. Brassard, J. Guenoun, P. Forest, M. H. Mayrand, E. L. Franco, and F. Coutlée. 2011. Generic microtiter plate assay for triaging clinical specimens prior to genotyping of human papillomavirus DNA via consensus PCR. *Journal of Clinical Microbiology* 49 (11):3977-3979.

Muirhead, V., A. Levine, **B. Nicolau**, A. Landry, and C. Bedos. 2012. Life course experiences and lay diagnosis explain low-income parents' child dental decisions: a qualitative study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*.

Nicolau, B., and W. Marcenes. 2012. How will a life course framework be used to tackle wider social determinants of health? *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 40 (Suppl 2):33-8.

Cardis, E., B. K. Armstrong, J. D. Bowman, G. G. Giles, M. Hours, D. Krewski, M. McBride, **M. E. Parent**, S. Sadetzki, A. Woodward, J. Brown, A. Chetrit, J. Figuerola, C. Hoffmann, A. Jarus-Hakak, L. Montestruq, L. Nadon, L. Richardson, R. Villegas, and M. Vrijheid. 2011. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: Results from five interphone countries. *Occupational and Environmental Medicine* 68 (9):631-640.

Cardis, E., I. Deltour, M. Vrijheid, A. S. Evrard, M. Moissonnier, B. Armstrong, J. Brown, G. Giles, J. Siemiatycki, L. Nadon, **M. E. Parent**, D. Krewski, M. M. McBride, C. Johansen, H. C. Christensen, A. Auvinen, P. Kurttio, A. Lahkola, T. Salminen, M. Hours, M. Bernard, L. Montestruq, J. Schuz, M. Blettner, G. Berg-Beckhoff, B. Schlehofer, S. Sadetzki, A. Chetrit, A. Jarus-Hakak, S. Lagorio, I. Iavarone, T. Takebayashi, N. Yamaguchi, A. Woodward, A. Cook, N. Pearce, T. Tynes, L. Klaeboe, K. G. Blaasaas, M. Feychting, S. Lonn, A. Ahlbom, P. A. McKinney, S. J. Hepworth, K. R. Muir, A. J. Swerdlow, M. J. Schoemaker, and I. S. Grp. 2011. Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: Results of the INTERPHONE international case-control study. *Cancer Epidemiology* 35 (5):453-464.

El-Zein, M., **M. E. Parent**, and **M. C. Rousseau**. 2012. Comments on a recent meta-analysis: Obesity and lung cancer. *International Journal of Cancer*.

El-Zein, M., **M. É. Parent**, and **M. C. Rousseau**. 2011. Comments on a recent meta-analysis: BCG vaccination and allergic conditions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127 (4):1081.

Matukala Nkosi, T., **M. É. Parent**, J. Siemiatycki, and **M. C. Rousseau**. 2012. Socioeconomic Position and Lung Cancer Risk: How Important is the Modeling of Smoking? *Epidemiology* 23 (3):377-85.

Nkosi, T. M., **M. É. Parent**, J. Siemiatycki, J. Pintos, and **M. C. Rousseau**. 2011. Comparison of indicators of material circumstances in the context of an epidemiological study. *BMC Medical Research Methodology* 11:108.

Parent, M. E., M. El-Zein, **M. C. Rousseau**, J. Pintos, and J. Siemiatycki. 2012. Night Work and the Risk of Cancer Among Men. *American Journal of Epidemiology*.

Parent, M. É., **M. C. Rousseau**, M. El-Zein, B. Latreille, M. Désy, and J. Siemiatycki. 2011. Occupational and recreational physical activity during adult life and the risk of cancer among men. *Cancer Epidemiology* 35 (2):151-159.

Parent, M.-É., M. El-Zein, **M.-C. Rousseau**, J. Pintos, and J. Siemiatycki. 2012. Parent et al. Respond to "Shift Work and Cancer". *American Journal of Epidemiology*.

Pesch, B., B. Kendzia, P. Gustavsson, K. H. Jockel, G. Johnen, H. Pohlabeln, A. Olsson, W. Ahrens, I. M. Gross, I. Brüske, H. E. Wichmann, F. Merletti, L. Richiardi, L. Simonato, C. Fortes, J. Siemiatycki, **M. E. Parent**, D. Consonni, M. T. Landi, N. Caporaso, D. Zaridze, A. Cassidy, N. Szeszenia-Dabrowska, P. Rudnai, J. Lissowska, I. Stucker, E. Fabianova, R. S. Dumitru, V. Bencko, L. Foretova, V. Janout, C. M. Rudin, P. Brennan, P. Boffetta, K. Straif, and T. Bruning. 2012. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *International Journal of Cancer* 131 (5):1210-9.

Ramanakumar, A. V., **M. E. Parent**, L. Richardson, and J. Siemiatycki. 2011. Exposures in painting-related occupations and risk of lung cancer among men: results from two case-control studies in Montreal. *Occupational and Environmental Medicine* 68 (1):44-51.

Villeneuve, P. J., **M. É. Parent**, V. Sahni, K. C. Johnson, and C. C. R. E. R. Group. 2011. Occupational exposure to diesel and gasoline emissions and lung cancer in Canadian men. *Environmental Research* 111 (5):727-735.

Dufour, F., L. Bertrand, **A. Pearson**, N. Grandvaux, and Y. Langelier. 2011. The ribonucleotide reductase R1 subunits of herpes simplex virus 1 and 2 protect cells against poly(I · C) -induced apoptosis. *Journal of Virology* 85 (17):8689-8701.

Lymberopoulos, M. H., A. Bourget, N. Ben Abdeljelil, and **A. Pearson**. 2011. Involvement of the UL24 protein in herpes simplex virus 1-induced dispersal of B23 and in nuclear egress. *Virology* 412 (2):341-348.

Bankoti, R., K. Gupta, A. Levchenko, and **S. Stäger**. 2012. Marginal Zone B Cells Regulate Antigen-Specific T Cell Responses during Infection. *Journal of Immunology* 188 (8): 3961-3971.

Paun, A., Bankoti, R., Joshi, T., Pitha, P.M., and **Stäger, S**. 2011. Critical role of IRF-5 in the development of T helper 1 responses to Leishmania donovani infection. PLoS Pathog. 2011, Jan. 6; 7(1) :e1001246.

Stäger, S., and R. Bankoti. 2012. Differential regulation of the immune response in the spleen and liver of mice infected with leishmania donovani. *Journal of Tropical Medicine* 2012:639304.

Stäger, S., and S. Rafati. 2012. CD8(+) T cells in leishmania infections: friends or foes? *Frontiers in immunology* 3

Biron-Pain, K., and **Y. St-Pierre**. 2012. Monitoring mmp-9 gene expression in stromal cells using a novel transgenic mouse model. *Cellular and Molecular Life Sciences* 69 (5):783-791.

Couillard, J., P.-O. Esteve, S. Pradhan, and **Y. St-Pierre**. 2011. 5-Aza-2'-deoxycytidine and interleukin-1 cooperate to regulate matrix metalloproteinase-3 gene expression. *International Journal of Cancer* 129 (9):2083-2092.

Despars, G., and **Y. St-Pierre**. 2011. Bidirectional interactions between bone metabolism and hematopoiesis. *Experimental Hematology* 39 (8):809-16.

Lavoie, G., P.-O. Estève, N. B. Laulan, S. Pradhan, and **Y. St-Pierre**. 2011. PKC isoforms interact with and phosphorylate DNMT1. *BMC Biology* 9 (1):31.

Lavoie, G., and **Y. St-Pierre**. 2011. Phosphorylation of human DNMT1: Implication of cyclin-dependent kinases. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 409 (2):187-92.

Rivard, M., M. Laliberté, A. Bertrand-Grenier, C. Harnagea, C. P. Pfeffer, M. Vallières, **Y. St-Pierre**, A. Pignolet, M. A. El Khakani, and F. Légaré. 2011. The structural origin of second harmonic generation in fascia. *Biomedical Optics Express* 2 (1):26-36.

St-Pierre, Y. 2011. Galectins in hematological malignancies. *American Journal of Blood Research*. 1 (2):119-129.

St-Pierre, Y., C. G. Campion, and A.-A. Grosset. 2012. A distinctive role for galectin-7 in cancer? *Frontiers in Bioscience* 17 (2):438-450.

Brison, E., H. Jacomy, M. Desforges, and **P. J. Talbot**. 2011. Glutamate excitotoxicity is involved in the induction of paralysis in mice after infection by a human coronavirus with a single point mutation in its spike protein. *Journal of Virology* 85 (23):12464-73.

Cencic, R., M. Desforges, D. R. Hall, D. Kozakov, Y. H. Du, J. Min, R. Dingledine, H. A. Fu, S. Vajda, **P. J. Talbot**, and J. Pelletier. 2011. Blocking eIF4E-eIF4G interaction as a strategy to impair coronavirus replication. *Journal of Virology* 85 (13):6381-6389.

Favreau, D. J., M. Meessen-Pinard, M. Desforges, and **P. J. Talbot**. 2012. Human coronavirus-induced neuronal programmed cell death is cyclophilin d dependent and potentially caspase dispensable. *Journal of Virology* 86 (1):81-93.

Ifergan, I., H. Kebir, J. I. Alvarez, G. Marceau, M. Bernard, L. Bourbonnière, J. Poirier, P. Duquette, **P. J. Talbot**, N. Arbour, and A. Prat. 2011. Central nervous system recruitment of effector memory CD8+ T lymphocytes during neuroinflammation is dependent on α4 integrin. *Brain* 134 (12):3557-3574.

De Groot, R.J., S.C. Baker, R. Baric, L. Enjuanes, A. Gorbalenya, K.V. Holmes, S. Perlman, L. Poon, P. J.M. Rottier, **P.J. Talbot**, P.C.Y. Woo and J. Ziebuhr. 2011. «Coronaviridae.» In: Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, International Union of Microbiological Societies, Virology Division, King, A.M.Q., Adams, M. J., Carstens, E.B., and Lefkowitz, E.J., eds., ISBN : 978-0-12-384684-6, Elsevier Academic Press, Waltham, Massachusetts, U.S.A., pp. 806-828.

Talbot, P.J., M. Desforges, É. Brison, and H. Jacomy. 2011. «Coronaviruses as encephalitis-inducing infectious agents.» In: Non-Flavivirus Encephalitis. Tkachev, S., ed., InTech – Open Access Publisher. ISBN 978-953-307-307-720-8. Chap. 9, pp.185-202.

Boisvert, M., and **P. Tijssen**. 2012. Endocytosis of non-enveloped DNA viruses, p. 217-246. In B. Ceresa (ed.), Molecular regulation of endocytosis. InTech Press, Rijeka, Croatia.

El-Far, M., J. Szelei, Q. Yu, G. Fediere, M. Bergoin, and **P. Tijssen**. 2012. Organization of the Ambisense Genome of the Helicoverpa armigera Densovirus. *Journal of Virology* 86 (12):7024.

Fernandes, S., M. Boisvert, and **P. Tijssen**. 2011. Genetic Elements in the VP Region of Porcine Parvovirus Are Critical to Replication Efficiency in Cell Culture. *Journal of Virology* 85 (6):3025-3029.

Kaufmann, B., M. El-Far, P. Plevka, V. D. Bowman, Y. Li, **P. Tijssen**, and M. G. Rossmann. 2011. Structure of Bombyx mori densovirus 1, a silkworm pathogen. *Journal of Virology* 85 (10):4691-4697.

Liu, K., Y. Li, F.-X. Jousset, Z. Zadori, J. Szelei, Q. Yu, H. T. Pham, F. Lépine, M. Bergoin, and **P. Tijssen**. 2011. The Acheta domesticus densovirus, isolated from the European house cricket, has evolved an expression strategy unique among parvoviruses. *Journal of Virology* 85 (19):10069-10078.

Oanh T. H. Huynh, Hanh T. Pham, Qian Yu and **Peter Tijssen**. Strategy Genome Organization and Expression Pseudoplusia. J. Virol. 2012, 86:13127.

Riabinina, D., J. Zhang, M. Chaker, J. Margot, D. Ma, and **P. Tijssen**. 2011. Control of plasmon resonance of gold nanoparticles via excimer laser irradiation. *Applied Physics A: Materials Science & Processing* 102 (1):153-160.

Szelei, J., J. Woodring, M. S. Goettel, G. Duke, F. X. Jousset, K. Y. Liu, Z. Zadori, Y. Li, E. Styer, D. G. Boucias, R. G. Kleespies, M. Bergoin, and **P. Tijssen**. 2011. Susceptibility of North-American and European crickets to Acheta domesticus densovirus (AdDNV) and associated epizootics. *Journal of Invertebrate Pathology* 106 (3):394-9.

Tijssen, P., M. Agbandje-McKenna, J. M. Almendral, M. Bergoin, T. W. Flegel, K. Hedman, J. A. Kleinschmidt, Y. Li, D. J. Pintel, and P. Tattersall. 2011. Parvoviridae, p. 375-395. In A. M. Q. King, M. J. Adams, E. Carstens, and E. J. Lefkowitz (ed.), Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier, San Diego.

Weissman, D.B., D.A. Gray, H. Thi Pham, and **P. Tijssen**. 2012. Billions and billions sold: Pet-feeder crickets (Orthoptera: Gryllidae), commercial cricket farms, an epizootic densovirus, and government regulations make for a potential disaster. *Zootaxa* (3504):67-88.

Yu, Q., G. Fediere, A. Abd-Alla, M. Bergoin, and **P. Tijssen**. 2012. Iteravirus-Like Genome Organization of a Densovirus from Sibine fusca Stoll. *Journal of Virology* 86 (16):8897-8.

Yu, Q., A. E. Hajek, M. Bergoin, and **P. Tijssen**. 2012. Papilio polyxenes Densovirus Has an Iteravirus-Like Genome Organization. *Journal of Virology* 86 (17):9534-5.

Anderson, D. E., A. Castan, M. Bisaillon, and **V. von Messling**. 2012. Elements in the Canine Distemper Virus M 3' UTR Contribute to Control of Replication Efficiency and Virulence. *PLoS ONE 7* (2):e31561.

Delpeut, S., R. N. Rouxel, and **V. Von Messling**. 2012. The study of canine distemper in its natural host: A model of morbillivirus pathogenesis [L'étude de la maladie de Carré chez ses hôtes naturels: Un modèle de pathogenèse morbillivirale]. *Virologie (Montrouge)* 16 (3):158-167.

Dietzel, E., D. E. Anderson, A. Castan, **V. von Messling**, and A. Maisner. 2011. Canine distemper virus matrix protein influences particle infectivity, particle composition, and envelope distribution in polarized epithelial cells and modulates virulence. *Journal of Virology* 85 (14):7162-8.

Doucet, J. D., M. A. Forget, C. Grange, R. N. Rouxel, N. Arbour, **V. von Messling**, and R. Lapointe. 2011. Endogenously expressed matrix protein M1 and nucleoprotein of influenza A are efficiently presented by class I and class II major histocompatibility complexes. *Journal of General Virology* 92:1162-1171.

Fadel, H. J., D. T. Saenz, R. Guevara, **V. von Messling**, M. Peretz, and E. M. Poeschla. 2012. Productive replication and evolution of HIV-1 in ferret cells. *Journal of Virology* 86 (4):2312-2322.

Ludlow, M., D. T. Nguyen, D. Silin, O. Lyubomska, R. D. de Vries, **V. von Messling**, S. McQuaid, R. L. De Swart, and W. P. Duprex. 2012. Recombinant canine distemper virus strain snyder hill expressing green or red fluorescent proteins causes meningoencephalitis in the ferret. *Journal of Virology* 86 (14):7508-7519.

Maines, T. R., J. A. Belser, K. M. Gustin, N. van Hoeven, H. Zeng, N. Svitek, **V. von Messling**, J. M. Katz, and T. M. Tumpey. 2012. Local Innate Immune Responses and Influenza Virus Transmission and Virulence in Ferrets. *Journal of Infectious Diseases* 205 (3):474-485.

Meunier, I., C. Embury-Hyatt, S. Stebner, M. Gray, N. Bastien, Y. Li, F. Plummer, G. P. Kobinger, and **V. von Messling**. 2012. Virulence differences of closely related pandemic 2009 H1N1 isolates correlate with increased inflammatory responses in ferrets. *Virology* 422 (1):125-131.

Meunier, I., and **V. von Messling**. 2011. NS1-mediated delay of type I interferon induction contributes to influenza A virulence in ferrets. *Journal of General Virology* 92 (Pt 7):1635-44.

Meunier, I., and **V. von Messling**. 2012. PB1-F2 Modulates Early Host Responses but Does Not Affect the Pathogenesis of H1N1 Seasonal Influenza Virus. *Journal of Virology* 86 (8):4271-8.

Miest, T. S., K. C. Yaiw, M. Frenzke, J. Lampe, A. W. Hudacek, C. Springfeld, **V. Von Messling**, G. Ungerechts, and R. Cattaneo. 2011. Envelope-chimeric entry-targeted measles virus escapes neutralization and achieves oncolysis. *Molecular Therapy* 19 (10):1813-1820.

Motard, J., R. Rouxel, A. Paun, **V. von Messling**, M. Bisaillon, and J. Perreault. 2011. A novel Ribozyme-Based prophylaxis inhibits influenza a virus replication and protects from severe disease. *PLoS ONE* 6 (11):e27327.

Mühlebach, M. D., M. Mateo, P. L. Sinn, S. Prüfer, K. M. Uhlig, V. H. J. Leonard, C. K. Navaratnarajah, M. Frenzke, X. X. Wong, B. Sawatsky, S. Ramachandran, P. B. McCray Jr, K. Cichutek, **V. von Messling**, M. Lopez, and R. Cattaneo. 2011. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature* 480 (7378):530-533.

Pillet, S., D. Kobasa, I. Meunier, M. Gray, D. Laddy, D. B. Weiner, **V. von Messling**, and G. P. Kobinger. 2011. Cellular immune response in the presence of protective antibody levels correlates with protection against 1918 influenza in ferrets. *Vaccine* 29 (39):6793-6801.

Sawatsky, B., S. Delpeut, and **V. von Messling**. 2011. Canine distemper virus. In *The Biology of Paramyxoviruses*, edited by K. Siba: Caister Academic Press.

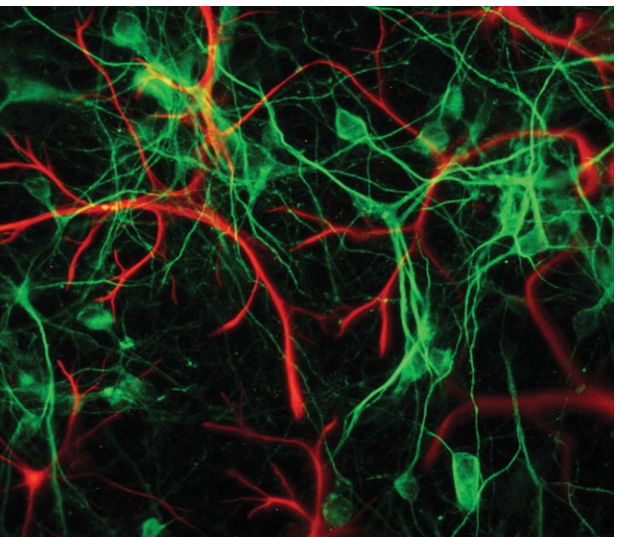
Sawatsky, B., X.-X. Wong, S. Hinkelmann, R. Cattaneo, and **V. von Messling**. 2012. Canine distemper virus epithelial cell infection is required for clinical disease but not for immunosuppression. *Journal of Virology* 86 (7):3658-3666.

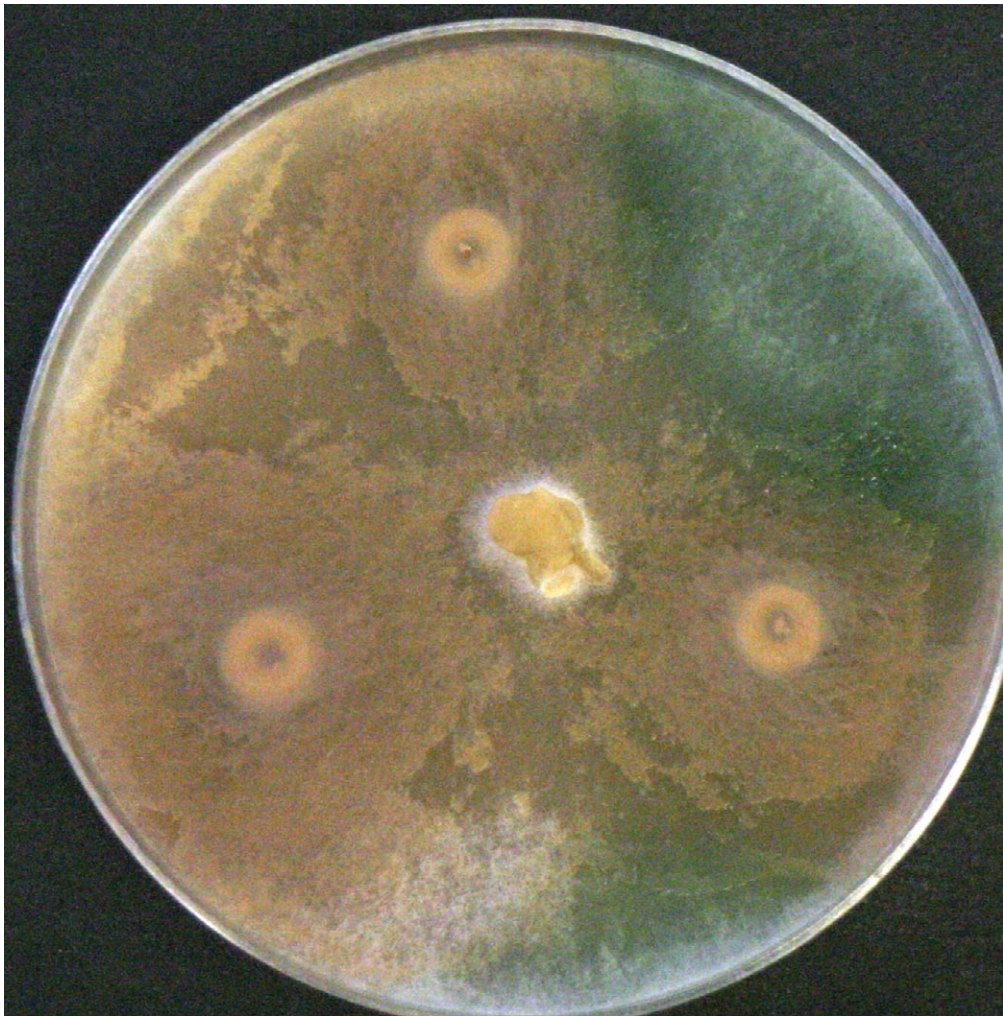
von Messling V, Cattaneo R. 2012. Virology. A henipavirus vaccine in sight. Science. Aug 10;337(6095):651-2.

von Messling V, Griffin DE. How respiratory viruses overcome mucosal defenses and exploit the unique environment of the respiratory tract. Curr Opin Virol. 2012 Jun;2(3):221-4.




OLYMPUS
CKX40






INRS



AXE

TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE ET PHARMACOCHIMIE

La toxicologie et la pharmacologie portent sur les mécanismes d'action de substances toxiques ou médicamenteuses chez les organismes. La santé des populations par le biais de stratégies thérapeutiques, de même que la contamination de l'environnement par les polluants constituent de profondes préoccupations pour notre société.

En effet, en lien avec la toxicologie, les activités industrielles, agricoles et municipales ont contribué, et continuent toujours de le faire, au déversement de quantités importantes de polluants dans l'environnement. L'introduction dans la nature d'un grand nombre de produits toxiques perturbe les écosystèmes et entraîne des conséquences sérieuses sur la nature et la vie humaine. Ces polluants ont fréquemment le potentiel de provoquer l'apparition de maladies, telles que des perturbations du développement fœtal, des troubles des divers systèmes physiologiques dont notamment les systèmes reproducteur, nerveux et immunitaire et l'induction de pathologies, telles que le cancer, l'infertilité et la susceptibilité aux maladies infectieuses. De façon similaire, la pharmacologie étudie les propriétés de diverses molécules, mais cette fois-ci dans une optique thérapeutique. Comprendre les activités biologiques de molécules naturelles ou de synthèse constitue un jalon important dans la mise en place de moyens pour combattre les maladies. Cette compréhension s'étale sur un large spectre allant de l'évaluation des effets à l'échelle moléculaire, en passant par la description des transformations métaboliques des médicaments et allant jusqu'à l'étude des voies de signalisation cellulaire impliquées dans l'initiation des effets bénéfiques des remèdes.

Les travaux des professeurs de cet axe contribuent ainsi au développement d'outils pouvant servir à mieux saisir les modes d'action aux niveaux cellulaire, moléculaire et systémique des contaminants environnementaux ou d'agents actifs dont les usages peuvent être à des fins thérapeutiques, diagnostiques ou même de performance, comme on peut le voir par exemple dans le cas du dopage sportif. Leurs interventions scientifiques ont donc des conséquences directes sur l'amélioration du milieu de vie et les progrès dans le domaine biomédical, tant dans une perspective de prévention que de thérapie.

De façon plus précise, nous pouvons souligner que les professeurs œuvrant dans cet axe de recherche focalisent en particulier sur les effets de contaminants sur la reproduction et l'infertilité, la toxicologie de la grossesse et du développement, l'immunotoxicologie et l'inflammation, la cancérogenèse du foie et du sein, le développement d'hormones peptidiques à usage diagnostique et/ou thérapeutique, de même que sur les usages illicites de médicaments et drogues, notamment dans une perspective de dopage sportif ou d'amélioration de performance.

LISTE DES PROFESSEURS ŒUVRANT DANS CET AXE :

Christiane Ayotte, Jacques Bernier, Michel Charbonneau, David Chatenet, Daniel Cyr, Géraldine Delbès, Alain Fournier, Michel Fournier, Denis Girard, Isabelle Plante, Charles Ramassamy, J. Thomas Sanderson, Cathy Vaillancourt





CHRISTIANE AYOTTE

Seuls deux Jeux olympiques ont été tenus au Canada et les tests furent confiés à l'INRS en 1976 comme en 2010. Trente-quatre ans séparent la création du laboratoire de l'INRS-Santé et les 250 analyses effectuées lors des Jeux de Montréal, des 2 200 tests urinaires et sanguins effectués lors des Jeux de Vancouver. Aujourd'hui, le laboratoire de l'INRS dirigé par la Pre Christiane Ayotte est non seulement le second plus important au monde en terme du nombre d'échantillons qui y sont analysés, échantillons qui proviennent en majorité de l'étranger, fédérations internationales, ligues professionnelles nord-américaines, mais il est également reconnu pour ses contributions à l'avancement des connaissances en ce domaine. Doté d'un système qualité dont la conception et les outils développés sont connus pour être parmi les meilleurs au monde, la réputation du laboratoire s'est également définie par la solidité des résultats qui y sont produits et qui n'ont jamais été invalidés.

Le laboratoire de la Pre Christiane Ayotte compte sur l'expertise d'une vingtaine de chercheurs, professionnels et techniciens ; des stagiaires des collèges et universités québécois complètent l'équipe. Les tests effectués, basés sur l'utilisation de techniques de chimie analytique et de biologie moléculaire visent à détecter et confirmer l'administration de plusieurs centaines de médicaments et drogues d'abus dont l'utilisation est interdite aux sportifs (agents anabolisants, dopage sanguin, stimulants, SARMs, SERMs, hormone de croissance, etc). Les projets de recherche récemment initiés par ses chercheurs ont mené à l'amélioration du test de dépistage de l'érythropoiétine urinaire et à l'identification de métabolites de stéroïdes de synthèse produits *in vitro* par incubation avec des hépatocytes humains et caractérisés par synthèse chimique. Une nouvelle et performante méthode de mesure du profil stéroïdien et de dépistage des agents anabolisants par l'emploi de la GC-QQQ a été mise en place par l'équipe de la Pre Ayotte, tandis que la détermination de l'origine exogène ou endogène des métabolites de stéroïdes reliés à la testostérone est dorénavant facilitée par l'emploi d'une méthode de spectrométrie de masse d'isotopes stables du carbone robuste et sensible.

La Pre Ayotte fait partie du groupe d'experts de l'accréditation des laboratoires de l'Agence mondiale antidopage et de comités ponctuels qui lui sont reliés.



JACQUES BERNIER

Le système immunitaire est essentiel à la survie

La modulation de son fonctionnement par différents types de stress est responsable de l'apparition de vulnérabilité aux infections et à l'apparition de cancer. Les expositions à un stress sévère physique ou répété par des contaminants de l'environnement ont été démontrées comme étant un facteur pouvant perturber le bon fonctionnement de ce système.

Séquelles des brûlures sévères sur le système immunitaire

L'objectif des travaux de l'équipe du Pr Bernier est de comprendre comment un stress physique sévère peut être responsable de l'apparition de vulnérabilité de l'organisme à des infections pouvant conduire à une septicémie. L'un des stress physiques des plus intenses est certes les brûlures sévères. Les grands brûlés ont des troubles complexes de l'immunité dont les conséquences sont parfois fatales. L'étude des changements de la défense immune suite à ce type de traumatisme est importante afin de contrôler le nombre d'épisodes infectieux et l'apparition d'éventuel choc septique. En collaboration avec le Centre des grands brûlés de Montréal situé au CHUM, le Pr Bernier étudie les perturbations du système immunitaire à la suite de ce type de traumatisme. Les travaux de l'équipe du Pr Bernier portent sur les modulations endocriniennes et le stress oxydatif en relation avec l'état du système immunitaire des patients gravement brûlés. Le Pr Bernier étudie aussi les effets bénéfiques pour le système immunitaire d'un support nutritionnel entérale précoce à la suite d'un traumatisme par brûlure. L'effet de l'administration d'un supplément de glutamine, un acide aminé non essentiel, sur le maintien des fonctions du système immunitaire des grands brûlés fait présentement l'objet d'une étude multicentrique impliquant des hôpitaux du Canada et des États-Unis.

Immunotoxicologie de l'environnement

Le second thème des travaux du Pr Bernier porte sur l'impact des toxiques de l'environnement sur les fonctions des cellules immunitaires et sur l'inflammation. Son équipe est intéressée à déterminer la toxicité des contaminants industriels ou environnementaux sur les fonctions des lymphocytes T, élément central dans le contrôle de l'immunité. Les travaux de l'équipe du Pr Bernier portent sur les perturbateurs endocriniens et sur une nouvelle classe de molécules, les nanoparticules.

Études de la mort des cellules

Les cellules constituant les organismes vivants peuvent mourir de différente façon. La mort accidentelle ou par nécrose engendre des perturbations dans l'organisme. À l'opposé, la mort programmée ou apoptose est un type de mort bien organisé, minimisant l'impact négatif de celle-ci pour l'organisme. Le contrôle de la mort par apoptose est important afin d'éviter des réactions inflammatoires ou encore la transmission d'élément pathogénique aux autres cellules à proximité. L'équipe du professeur Bernier s'intéresse au complexe DFF impliqué dans l'élimination des gènes de la cellule en apoptose.



MICHEL CHARBONNEAU

Les intérêts de recherche du Pr Charbonneau portent sur la toxicologie environnementale et la pharmacologie. De façon générale, il s'intéresse aux mécanismes d'action de certains agents chimiques au niveau cellulaire et moléculaire. La formation et le traitement du cancer sont au centre de ses activités. Ainsi, il pilote une étude clinique de phase I/IIa pour démontrer l'innocuité et l'efficacité chez les patients atteints du cancer du poumon à petites cellules d'une nouvelle thérapie brevetée par son équipe. Ce traitement est aussi efficace *in vitro* contre les cellules cancéreuses humaines du colon et du sein, les cellules leucémiques, ainsi que contre certaines cellules cancéreuses résistantes à la chimiothérapie classique. Il poursuit parallèlement des études pour comprendre le mécanisme à la base de la synergie entre les deux agents formant cette nouvelle thérapie. L'étude des mécanismes d'action a aussi amené le Pr Charbonneau à découvrir une nouvelle thérapie combinatoire contre la maladie d'Alzheimer pour laquelle des demandes de brevet ont été déposées. Des démarches sont en cours pour en démontrer l'efficacité chez l'humain.

Rappelons que la toxicologie est l'étude des effets nocifs des substances chimiques et agents physiques sur les organismes biologiques et que nos sociétés modernes s'inquiètent des perturbations de la santé humaine qui peuvent être causées par les substances chimiques présentes dans l'environnement. L'équipe du Pr Charbonneau étudie aussi le rôle des contaminants de l'environnement dans la formation du cancer du sein. En utilisant des cellules humaines en culture pour démontrer l'activité de contaminants environnementaux dans le processus de cancérogenèse, son équipe a découvert que la modulation d'une enzyme cruciale impliquée dans la longévité cellulaire, la télomérase, est modulée à la baisse par certains contaminants importants de l'environnement. Cette surprenante observation, qui suggère un mécanisme anticancer porté par ces contaminants, a lancé son équipe vers la recherche du rôle d'un récepteur cellulaire particulier auquel se lient ces contaminants, le AhR, dans le cancer du sein. Des travaux en cours visent à en évaluer l'expression dans des biopsies de cancer du sein avec un collègue de l'Institut de recherche en immunologie et cancérologie de l'Université de Montréal.

Enfin, au cours des dernières années l'équipe du Pr Charbonneau s'est intéressée, en collaboration avec le Pr Robert Tardif de l'Université de Montréal, à l'étude de la vulnérabilité des sujets asthmatiques aux effets pulmonaires de certains polluants atmosphériques, telles les vapeurs d'éthanol et des nanoparticules de TiO_2, à l'aide d'un modèle animal d'asthme allergique.





DAVID CHATENET

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont impliqués dans le transfert d'informations au travers des membranes biologiques et participent à ce titre à la régulation d'une multitude de processus physiologiques. Leurs ligands endogènes, souvent de nature peptidique, sont depuis longtemps considérés comme des agents thérapeutiques potentiels en raison de leur spécificité envers leurs cibles biologiques. La compréhension des mécanismes moléculaires, *i.e.* interactions peptide-récepteurs, impliqués dans le contrôle des fonctions physiologiques représente une étape cruciale vers l'identification de nouveaux dérivés peptidiques. Les recherches du Pr David Chatenet sont donc axées (1) sur la caractérisation du mécanisme d'action des peptides au niveau de leurs cellules cibles et (2) sur la conception et le développement de nouveaux agents pharmacologiques, diagnostiques, thérapeutiques ou encore théranostiques.

Développement d'outils théranostiques pour le cancer

Les cellules cancéreuses présentent à leur surface une multitude de cibles physiologiques, *i.e.* RCPG, enzymes ou protéines intra- ou extracellulaires, qui peuvent être utilisées à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques. Ainsi, le ciblage spécifique de ces récepteurs, protéines ou enzymes *via* des molécules hautement sélectives dérivées de leur ligand peptidique/protéique endogène, est actuellement considéré comme une stratégie de vectorisation prometteuse pour la détection et l'éradication des tumeurs cancéreuses. De plus, grâce à l'utilisation d'une seule et même molécule à la fois pour l'examen diagnostique et la radiothérapie, l'efficacité du traitement pourrait être grandement améliorée. Les travaux du Pr Chatenet visent donc le développement de ces vecteurs peptidiques, dérivés de ligands endogènes de RCPG, lesquels pourraient également constituer des têtes chercheuses pour l'acheminement ciblé de nano-transporteurs augmentant ainsi leur sélectivité pour les cellules cibles.

Identification de nouveaux agents pharmacologiques et/ou thérapeutiques dans le venin des prédateurs

Au cours de l'évolution, les espèces venimeuses ont développé des stratégies extrêmement sophistiquées pour se nourrir et/ou se protéger. Cette pression évolutive a abouti à la production de nombreuses toxines capables d'altérer d'importantes fonctions physiologiques *via* une action spécifique et simultanée sur diverses cibles biologiques. Le venin de ces prédateurs a d'ores et déjà permis l'identification de nombreuses substances (antidiabétique, anticoagulant, analgésique) dont la sélectivité dépasse souvent celle de certains agents pharmacologiques actuels. Les travaux menés dans le laboratoire du Pr Chatenet ont pour but d'identifier des molécules capables de lier et de moduler des protéines membranaires, *i.e.* RCPG ou canaux ioniques, impliquées dans la régulation de processus physiologiques variés.

Développement de modulateurs allostériques pour diverses pathologies

La capacité des modulateurs allostériques d'affecter sélectivement la signalisation découlant de l'activation des récepteurs en fait une nouvelle classe d'agents thérapeutiques pouvant intervenir de façon ciblée et efficace. Dans le cadre d'une collaboration avec le Pr Alain Fournier, l'équipe du Pr Chatenet s'intéresse au développement de telles molécules en vue de moduler de façon sélective des systèmes peptidergiques et/ou des voies de signalisation impliqués dans la pathogenèse et la progression de plusieurs pathologies cardiovasculaires ou encore de cancers.

Développement de nouvelles stratégies pour le traitement des maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives, *i.e.* maladie de Parkinson et d'Alzheimer, sont un problème de santé publique majeur dans les pays occidentaux du fait de l'allongement de l'espérance de vie. Même si la cause exacte de ces maladies n'est pas encore connue, il est clairement établi que l'apoptose, l'excitotoxicité, le stress oxydatif et l'inflammation jouent un rôle prépondérant dans la pathogenèse et la progression de la maladie. Les travaux du Pr Chatenet visent à développer de nouvelles molécules multivalentes agissant de concert sur des cibles membranaire et cytoplasmique et possédant la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique.



DANIEL CYR

L'équipe du Pr Cyr s'intéresse à comprendre le rôle des interactions cellule-cellule dans l'épididyme et leur importance dans la création d'un environnement dans la lumière de l'épididyme qui est propice à la maturation des spermatozoïdes. Le Pr Cyr étudie également les effets des contaminants environnementaux sur les interactions intercellulaires et sur le développement et la fonction reproductrice mâle.

Régulation de la communication intercellulaire

Les jonctions lacunaires, ou jonctions gap, sont des structures essentielles qui permettent la communication directe entre les cellules avoisinantes. La communication intercellulaire est donc un élément critique afin de coordonner les fonctions cellulaires à l'intérieur d'un épithélium complexe. Dans le tractus reproducteur mâle, les jonctions lacunaires sont essentielles pour échanger les messagers intracellulaires nécessaires à la spermatogenèse dans le testicule et la coordination de la maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme. Un aspect crucial dans la maturation des spermatozoïdes est le fait que l'épithélium de l'épididyme doit coordonner les fonctions des différents segments de l'épididyme afin de modifier l'environnement de la lumière propice à la maturation des spermatozoïdes. Les objectifs de recherche du Pr Cyr sont de comprendre le rôle et la régulation de la communication intercellulaire dans l'épididyme et de préciser le rôle de cette communication intercellulaire dans le processus de maturation des spermatozoïdes. Ses recherches focalisent sur la régulation des protéines responsables de la formation de jonctions lacunaires, les connexines, et leur régulation dans l'épididyme.

Les jonctions serrées et la barrière hémato-épididymaire

La création de microenvironnements dans des systèmes biologiques est cruciale pour le développement et les fonctions de cellules spécialisées à l'intérieur d'organismes complexes. Ces microenvironnements sont créés par les jonctions serrées entre les cellules adjacentes qui forment une barrière étanche et obligent donc le transport sélectif des molécules à travers des cellules, créant ainsi des environnements spécifiques qui diffèrent du sang. Les barrières cellulaires sont présentes dans plusieurs organes dont le cerveau, la rétine, le thymus, les intestins, le rein ainsi que dans le tractus reproducteur mâle où il existe des barrières cellulaires dans le testicule et l'épididyme. La compréhension de la régulation des protéines responsables de la formation de ces barrières est nécessaire, car les jonctions serrées sont rapidement modulées dans plusieurs maladies dont la maladie de Crohn, des maladies rénales, l'asthme, la fibrose kystique et le cancer du sein. Dans le système reproducteur mâle, les microenvironnements formés par les cellules de Sertoli dans le testicule sont essentiels à la spermatogenèse, tandis que dans l'épididyme, les jonctions serrées permettent la formation de microenvironnements nécessaires à la maturation des spermatozoïdes. Même si l'infertilité masculine est le résultat de multiples causes, des études chez le rat indiquent qu'il existe une perte de fonctions des jonctions serrées dans l'épididyme au cours du vieillissement. À cause de la nature critique des jonctions serrées dans les processus physiologiques normaux ainsi que dans diverses pathologies, dont l'infertilité masculine, les objectifs de recherche de l'équipe du Pr Cyr visent à identifier les facteurs qui régulent la formation des jonctions serrées et à comprendre les mécanismes cellulaires par lesquels ces facteurs modulent l'expression des gènes qui codent pour les protéines impliquées dans la formation de la barrière hemato-épididymaire.

Effets des modulateurs endocriniens sur la reproduction des poissons

Des études du laboratoire du Pr Cyr ont démontré une importante contamination aux estrogènes dans le Saint-Laurent à proximité de l'île de Montréal. Même si l'équipe du Pr Cyr a caractérisé l'étendue de cette contamination qui semble provenir de différentes sources, dont les effluents municipaux de la ville de Montréal et de la rivière des Outaouais, la contamination d'écosystème aquatique par les substances estrogéniques peut être causée par différentes classes de produits chimiques. Son équipe peut déterminer l'étendue de la contamination par les xénoestrogènes en mesurant la vitellogénine hépatique chez les poissons immatures et chez les mâles. Toutefois, il y a peu d'informations sur les conséquences de cette contamination sur la physiologie des poissons qui habitent ces eaux. Une des difficultés à déterminer les effets des contaminants sur la physiologie reproductrice des poissons est le fait que peu de marqueurs cellulaires et moléculaires pouvant prédire le dysfonctionnement physiologique des systèmes reproducteurs sont disponibles. L'objectif de ces études est de développer de nouveaux outils cellulaires et moléculaires afin de mieux caractériser les effets des contaminants environnementaux sur la reproduction des poissons. Ceux-ci incluent des marqueurs de différenciation sexuelle, de spermatogenèse et de stéroïdogenèse. En couplant l'expression de ces marqueurs avec des indicateurs de physiologie cellulaire, dont les interactions cellule-cellule, l'équipe du Pr Cyr pourra développer de nouvelles approches afin de mieux comprendre les mécanismes d'action des modulateurs endocriniens dans l'écosystème aquatique.



GÉRALDINE DELBÈS

Toxicité de substances environnementales et médicales sur le développement des cellules germinales mâles. Impact d'une exposition fœtale sur la fertilité adulte.

Des données épidémiologiques suggèrent que depuis une cinquantaine d'années on observe mondialement une diminution de la fertilité masculine associée à une diminution de la production des spermatozoïdes, une augmentation de l'incidence du cancer du testicule et des anomalies du développement du tractus génital chez l'homme et diverses espèces sauvages. Les données scientifiques s'accumulent, démontrant un effet néfaste de substances environnementales et médicales sur la fonction de reproduction chez l'homme. Le développement des cellules germinales mâles inclut la mise en place de la lignée germinale pendant le développement périnatal et la spermatogenèse qui s'instaure après la puberté et reste un processus dynamique tout au long de la vie. Les cellules germinales mâles représentent donc une population hétérogène et complexe, présentant des sensibilités variables aux xénobiotiques. De plus, du fait de ce dynamisme, la période de vie à laquelle un individu peut être exposé à des substances toxiques sera déterminante des potentielles conséquences sur la fertilité.

La recherche de la Pre Delbès est basée sur ses données et celles d'autres groupes suggérant qu'il existe une période de sensibilité accrue pendant le développement fœtal des cellules germinales et que, si ces cellules sont exposées à ce moment précis, il en résulte une augmentation des anomalies de reproduction et de potentielles conséquences sur les générations futures. L'équipe de la Pre Delbès cherche à caractériser les mécanismes par lesquels les produits toxiques et les composés à activité œstrogénique, que l'on retrouve dans notre environnement quotidien, affectent le développement et la qualité des cellules germinales chez l'animal et l'homme. En utilisant des modèles d'exposition fœtale *in vitro* et *in vivo*, la Pre Delbès étudie l'impact à court, et long terme des œstrogènes sur la fonction des cellules germinales mâles, mais aussi, l'expression des gènes et sur des modulateurs épigénétiques de l'expression de gènes tels que des histone-acetyltransferases ou methylases et des methyl-transferases de l'ADN. Les cellules germinales étant le support du patrimoine génétique entre deux générations, toutes altérations dans ces cellules pourraient avoir des conséquences sur la descendance. Comprendre l'impact des substances environnementales et médicales sur le développement et la qualité des cellules germinales et donc essentiel afin de pouvoir anticiper des conséquences sur la santé des futures générations.



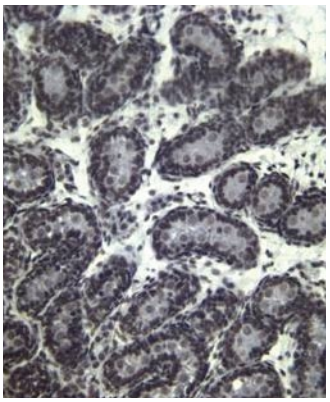
ALAIN FOURNIER

Les peptides constituent une classe de molécules biologiques possédant diverses fonctions. Ainsi, ils peuvent agir comme hormones, facteurs de croissance, agents de signalisation cellulaire, antibiotiques, neurotransmetteurs, neuromodulateurs, etc. Ce spectre d'activités de même que la spécificité des peptides et leur puissance d'action en font des constituants biologiques dont la détermination des rôles précis constitue un objectif majeur dans le domaine biomédical.

Ainsi, la compréhension de leur mode d'action à l'échelle moléculaire représente un élément essentiel à l'identification de sondes biologiques du fonctionnement et du développement des organismes, en plus de faciliter la mise au point de dérivés peptidiques ou peptidomimétiques potentiellement utiles comme outils pharmacologiques ou agents thérapeutiques.

Les travaux du Pr Fournier ciblent donc certaines familles de peptides caractérisées entre autres par le rôle unique qu'elles jouent au niveau des systèmes nerveux, endocrinien et cardio-vasculaire. Le Pr Fournier souhaite ainsi mieux définir les fonctions biologiques associées à certaines familles de peptides dans des états physiologiques normaux et pathologiques. De plus, les composés polypeptidiques étudiés servent de peptides-modèles pour l'établissement de caractéristiques structurales et biologiques de base, estimées par diverses méthodes spectroscopiques, théoriques et pharmacologiques. Des dérivés synthétiques comportant des modifications chimiques sont alors assemblés puis évalués biologiquement afin d'explorer plus à fond certains paramètres structuraux des molécules.







MICHEL FOURNIER

Immunotoxicologie de l'environnement

Un polluant de l'environnement, ou xénobiotique, peut, par diverses voies, intoxiquer un organisme et affecter de manière néfaste son système immunitaire et par conséquent ses mécanismes de résistance. L'organisme peut alors devenir plus susceptible à des infections virales, bactériennes et aux cancers.

Le Pr Fournier a élaboré un programme dans le but d'étudier cette question de plus en plus cruciale. Il s'agit tout d'abord d'évaluer les effets de toxiques modèles sur la plupart des composantes du système immunitaire. Les substances étudiées sont des xénobiotiques présents dans notre environnement tels : les insecticides (organochlorés, organophosphorés et carbamates), les herbicides, les métaux lourds (particulièrement le cadmium et le mercure) et les nanoparticules. Le premier volet des recherches consiste à étudier le potentiel immunotoxique de ces composés dans des modèles murins, afin de mettre en évidence des marqueurs de toxicité applicables à la faune ou à l'humain.

Le deuxième volet de ces travaux se situe sur le plan de la vérification des données obtenues au laboratoire, chez des espèces de terrain dans les conditions naturelles d'exposition. Ainsi, en collaboration avec des collègues du CIRÉ ou Centre Interinstitutionnel de recherche en écotoxicologie regroupant des chercheurs d'autres institutions du Québec et de l'étranger, des ministères provinciaux et fédéraux, et des municipalités, l'équipe du Pr Fournier poursuit des travaux touchant plusieurs espèces fauniques. Ainsi, elle vérifie la compétence immunitaire de différentes espèces exposées à des toxiques, soit dans des situations contrôlées (invertébrés terrestres et aquatiques, mollusques bivalves, oiseaux, poissons, vers de terre, etc.) ou directement dans la nature (amphibiens, diverses espèces de phoques, bélugas, mammifères, etc.). Pour plusieurs espèces, les résultats de terrain peuvent être confirmés avec des expositions *in vitro* (myes, choquemorts, etc.). Cette dernière approche permet d'ailleurs d'évaluer les mécanismes d'actions des contaminants de l'environnement. Le laboratoire du Pr Fournier collabore de plus à plusieurs grands projets internationaux en Europe, en Asie, en Afrique et dans des écosystèmes variés (Arctique, Antarctique, etc.).

Pour l'humain, l'équipe du Pr Fournier s'intéresse plus particulièrement aux effets sur la santé de l'exposition aux aliments contaminés. Ces travaux s'appliquent principalement aux humains consommant des produits de la chasse ou de la pêche, ou dont les sources alimentaires dépendent en très grande partie de la nature.



DENIS GIRARD

Le Pr Girard est directeur du Laboratoire de recherche en inflammation et physiologie des granulocytes.

Ses travaux portant sur les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'activation des granulocytes en réponse à divers agents, incluant des cytokines, drogues, nanoparticules et plusieurs xénobiotiques, visent à mieux comprendre et réguler l'inflammation. L'identification de nouvelles molécules régulant plusieurs fonctions des neutrophiles, cellules clefs de l'inflammation, peut mener au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter des maladies et désordres inflammatoires. Les travaux du Pr Girard couvrent à la fois des aspects *in vitro* et *in vivo* de l'inflammation.





ISABELLE PLANTE

Les interactions cellulaires dans le développement des glandes mammaires et le cancer du sein

Les intérêts de recherche de la Pre Plante visent à déterminer le rôle des interactions cellulaires dans le développement des glandes mammaires et dans le cancer du sein. Son équipe s'intéresse particulièrement à comprendre la régulation et l'influence des jonctions lacunaires (« Gap Junctions »), serrées et adhérentes dans le développement des glandes mammaires, et comment leur dérégulation, par des mutations ou des polluants environnementaux, peut promouvoir le cancer du sein.

Identifier le rôle des jonctions cellulaires dans le développement des glandes mammaires

La glande mammaire est formée de deux tissus : le stroma, majoritairement composé d'adipocytes et de fibroblastes, et l'épithélium, formé d'une couche de cellules luminales entourée d'une couche de cellules myoépitheliales. Ainsi, la glande mammaire est un organe idéal pour étudier les interactions cellulaires puisque son développement lors de la puberté, la différenciation des cellules épithéliales lors de la grossesse et son fonctionnement lors de la lactation semblent tous requérir une interaction étroite entre le stroma et l'épithélium, ainsi qu'entre les cellules luminales et myoépithéliales de l'épithélium, suggérant un rôle primordial des jonctions cellulaires dans ces processus. Ce programme de recherche vise donc à comprendre le rôle et la régulation des interactions cellulaires dans le développement et la fonction des glandes mammaires.

Définir le rôle des jonctions lacunaires dans le cancer du sein

Une baisse des composantes des jonctions lacunaires, adhérentes ou serrées a été associée au cancer du sein, mais les mécanismes impliqués dans cette inhibition sont peu connus. De plus, de récentes études ont démontré que le microenvironnement autour des tumeurs en développement joue un rôle majeur dans la cancérogenèse, suggérant un rôle important des interactions entre les cellules et le stroma environnant. Cet axe de recherche vise donc à déterminer le rôle des jonctions intercellulaires dans les différentes étapes du cancer du sein et permettra de mieux comprendre le processus de cancérogenèse, mais également les interactions tissu-matrice extracellulaires.

Établir l'influence des polluants environnementaux sur la régulation des jonctions intercellulaires

Le troisième axe de recherche du laboratoire de la Pre Plante vise à déterminer si des cancérigènes épigénétiques ou des polluants présents dans l'environnement peuvent favoriser le développement de tumeurs du sein ou perturber le développement normal des glandes mammaires en modifiant l'expression ou la régulation des jonctions intercellulaires ou des interactions cellule-stroma. Une attention plus particulière sera portée aux perturbateurs endocriniens, tels que les additifs de plastification phtalates et le bisphenol A. De par leur omniprésence dans l'environnement et par leurs propriétés œstrogéniques, ces composés sont particulièrement préoccupants pour le cancer et le développement du sein puisque l'expression de plusieurs protéines jonctionnelles est influencée par les estrogènes.



CHARLES RAMASSAMY

Le laboratoire du Pr Charles Ramassamy s'intéresse depuis plusieurs années aux effets des radicaux libres et du stress oxydatif sur les fonctions cérébrales lors du vieillissement et dans certaines maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Les radicaux libres sont générés par l'activité intrinsèque des cellules et peuvent induire des effets néfastes lorsqu'ils ne sont pas neutralisés par des systèmes antioxydants. Ils peuvent alors provoquer l'oxydation des lipides, protéines et voire même des acides nucléiques. Cependant, ces radicaux libres peuvent également être des médiateurs intracellulaires importants notamment en régulant l'expression de certains gènes via l'activité de certains facteurs de transcription. Ainsi, une meilleure connaissance de leur mode d'action à l'échelle cellulaire et moléculaire constitue un élément essentiel à la compréhension de leur implication dans ces pathologies neurodégénératives liées au vieillissement.

L'équipe du Pr Ramassamy vise à mieux comprendre les mécanismes qui sont impliqués dans le contrôle de l'équilibre entre les radicaux libres et les systèmes antioxydants et du stress oxydatif au niveau cérébral. Les produits dérivés de l'oxydation des macromolécules sont également des composés très réactifs. Un des objectifs de son laboratoire est d'étudier les réactions intracellulaires induites par des produits dérivés de l'oxydation et leurs contributions à la neurodégénérescence telle qu'observée dans la maladie d'Alzheimer. Le stress oxydatif peut provenir d'un déséquilibre de certains mécanismes intracellulaires, mais peut aussi être généré par des composés présents dans l'environnement comme des pesticides. Un autre de ces objectifs est d'analyser les effets néfastes de ces composés environnementaux sur la neurodégénérescence telle qu'observée dans la maladie de Parkinson.

En parallèle, le Pr Ramassamy explore le potentiel neuroprotecteur des antioxydants exogènes comme des polyphénols présents dans l'alimentation et des extraits naturels riches en antioxydants. Les antioxydants sont des composés instables avec une brève durée de demi-vie. De plus, leurs absorptions par l'organisme sont en général limitées. Enfin, son équipe travaille également sur des systèmes de protection, d'encapsulation et de libération de ces composés antioxydants par des nanoparticules biodégradables afin d'augmenter leurs efficacités.

Le Pr Ramassamy estime qu'une meilleure compréhension des effets des radicaux libres, du stress oxydant et une meilleure connaissance des facteurs de régulation du potentiel rédox intracellulaire permettra de mieux connaître l'étiologie de certaines maladies neurodégénératives avec un niveau élevé de dommage oxydatif. De plus, l'identification des antioxydants exogènes ayant des propriétés neuroprotectrices et le développement des stratégies nanoparticulaires afin d'augmenter leur durée de vie et absorption permettra, à long terme, de prévenir ou de ralentir ces maladies neurodégénératives liées au vieillissement.



J. THOMAS SANDERSON

Certains pesticides, contaminants environnementaux, médicaments et produits d'origine naturelle peuvent interférer avec la biosynthèse et le métabolisme des stéroïdes chez les humains et les animaux. Ainsi, certains composés naturels exercent des effets chemopréventifs sur les cancers endocriniens, bien que les mécanismes soient méconnus. Les mécanismes de perturbation de la stéroïdogenèse par les produits chimiques et naturels, et les conséquences toxicologiques sont des champs de recherche inexplorés, mais sont actuellement d'un grand intérêt étant donné l'inquiétude concernant les perturbateurs endocriniens, l'augmentation de la fréquence des cancers hormono-dépendants et une plus grande incidence des problèmes reproductifs chez les humains et les animaux.

Les recherches actuelles du Pr Sanderson sont concentrées sur la synthèse et le métabolisme des œstrogènes et des androgènes par les diverses enzymes du cytochrome P450 et des réductases qui sont présentes dans les tissus stéroïdogènes et les tumeurs hormono-dépendants. Particulièrement, les enzymes telles que CYP19 (aromatase), CYP17 et stéroïde 5α-reductase, sont d'un immense intérêt parce que leur expression élevée est associée à un plus grand risque de certains cancers. L'accent est mis sur la façon dont les produits chimiques perturbent l'expression ou l'activité catalytique des enzymes stéroïdogènes dans les divers systèmes cellulaires des mammifères et *in vivo* chez les souris transgéniques. L'induction par les xénobiotiques est régulée par les messagers intracellulaires comme cAMP et la protéine kinase A dans les gonades et les cellules adrénocorticales. Cependant, dans d'autres tissus cibles, d'autres voies de transduction (PKC, Jak/Stat, glucocorticoïde) sont impliquées. Ce travail sera élargi à l'étude des cultures primaires de cellules des tissus humains et animaux.

Le Pr Sanderson et son équipe étudient ainsi les liens entre les caractéristiques toxicologiques des composés naturels, et leurs activités chemopréventives contre les cancers hormono-dépendants comme le cancer de la prostate. Ces études impliquent l'étude des voies de signalisation impliquées dans l'apoptose sélective des cellules cancéreuses.

Dans le cadre des objectifs à long terme, les propriétés inductrices ou inhibitrices des composés chimiques naturels et des analogues synthétiques sont étudiées et des relations de structure-activité sont décrites en utilisant des modèles 3-dimensionnels.



CATHY VAILLANCOURT

Le laboratoire de la Pre Vaillancourt s'intéresse à comprendre l'implication des facteurs environnementaux (dépression ; stress ; polluants ; médicaments) sur l'endocrinologie et le développement du placenta humain, plus particulièrement sur les systèmes sérotonine et mélatonine placentaires, et par conséquent sur le développement du fœtus. Son équipe vise également à mieux cerner les différences de sexe dans les relations entre l'environnement périnatal, les fonctions placentaires et le développement du fœtus.

L'objectif premier est de développer un modèle, *in vitro* d'étude des effets d'une exposition maternelle à divers facteurs environnementaux sur la physiologie du placenta, dont le bon fonctionnement est primordial à un bon développement du fœtus. L'équipe de la Pre Vaillancourt s'efforce de caractériser les effets d'une exposition à un stress maternel prénatal, la dépression, la prise d'antidépresseur et divers polluants environnementaux persistants, organiques et non-organiques sur les fonctions endocrines du placenta.

La Pre Vaillancourt fait partie du réseau québécois de recherche en reproduction, du réseau québécois de recherche en santé environnementale, du Centre de recherche BioMED, de la communauté canadienne de pratique en approches écosystémiques de la santé, du Centre de recherche interdisciplinaire sur la biologie, la santé, la société et l'environnement, du Réseau de recherche interdisciplinaire sur la santé des francophones en situation minoritaire au Canada et de l'International Federation of Placenta Associations. Ses recherches couvrent plusieurs pays, dont le Canada, les États-Unis, l'Australie, la France et la Suisse.

L'équipe de la Pre Vaillancourt estime qu'une meilleure compréhension des effets des facteurs environnementaux, tels que les polluants environnementaux, les médicaments, le stress et la dépression de grossesse, sur la neuroendocrinologie de l'unité mère-placenta-fœtus permettra d'améliorer la santé des femmes enceintes et les chances de meilleure santé de leurs enfants.



PUBLICATIONS DE NOS PROFESSEURS-CHERCHEURS POUR L'ANNÉE 2011-2012
AXE « TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE ET PHARMACOCHIMIE »

Barroso, O., D. Goudreault, M. Carbó Banús, **C. Ayotte**, I. Mazzoni, T. Boghosian, and O. Rabin. 2012. Determination of urinary concentrations of pseudoephedrine and cathine after therapeutic administration of pseudoephedrine-containing medications to healthy subjects: Implications for doping control analysis of these stimulants banned in sport. *Drug Testing and Analysis* 4 (5):320-329.

Gauthier, J., D. Poirier, and **C. Ayotte**. 2012. Characterization of desoxymethyltestosterone main urinary metabolite produced from cultures of human fresh hepatocytes. *Steroids* 77 (6):635-643.

Patenaude, J., M. D'Elia, G. Côté-Maurais, and **J. Bernier**. 2011. LPS response and endotoxin tolerance in Flt-3L-induced bone marrow-derived dendritic cells. *Cellular Immunology* 271 (1):184.

Bachelet, D., M. A. Verner, C. Charlier, P. Arveux, P. Kerbrat, R. McDougall, **M. Charbonneau**, S. Haddad, and P. Guenel. 2011. Internal Doses of PCB153 Estimated for Different Exposure Windows During Women's Lifetime are Inversely Associated With the Incidence of Breast Cancer. *Epidemiology* 22 (1):S55-S56.

Scarino, A., A. Noel, P. M. Renzi, Y. Cloutier, R. Vincent, G. Truchon, R. Tardif, and **M. Charbonneau**. 2012. Impact of emerging pollutants on pulmonary inflammation in asthmatic rats: ethanol vapors and agglomerated TiO(2) nanoparticles. *Inhalation Toxicology* 24 (8):528-38.

Verner, M. A., D. Bachelet, R. McDougall, **M. Charbonneau**, P. Guénel, and S. Haddad. 2011. A case study addressing the reliability of polychlorinated biphenyl levels measured at the time of breast cancer diagnosis in representing early-life exposure. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 20 (2):281-286.

Verner, M. A., M. Bouchard, E. Fritsche, **M. Charbonneau**, and S. Haddad. 2011. In vitro neurotoxicity data in human risk assessment of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs): Overview.

Bourgault, S., **D. Chatenet**, O. Wurtz, N. D. Doan, J. Leprince, H. Vaudry, **A. Fournier**, and D. Vaudry. 2011. Strategies to convert PACAP from a hypophysiotropic neurohormone into a neuroprotective drug. *Current Pharmaceutical Design* 17 (10):1002-1024.

Chatenet, D., Cescato R., Waser B., Erchegyi J., Rivier J.E., Reubi J.C. 2011. Novel dimeric DOTA-coupled peptidic Y1-receptor antagonists for targeting of neuropeptide Y receptor-expressing cancers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research* 1 (1):21.

Chatenet, D., M. Letourneau, Q. T. Nguyen, N. D. Doan, J. Dupuis, and **A. Fournier**. 2012. Discovery of new antagonists aimed at discriminating UII and URP-mediated biological activities: insight into UII and URP receptor activation. *British Journal of Pharmacology*.

Chatenet, D., Q.-T. Nguyen, M. Letourneau, J. Dupuis, and **A. Fournier**. 2012. Urocontrin, a novel UT receptor ligand with a unique pharmacological profile. *Biochemical Pharmacology* 83 (5):608-615.

Doan, N. D., S. Bourgault, A. Dejda, M. Létourneau, M. Detheux, D. Vaudry, H. Vaudry, **D. Chatenet**, and **A. Fournier**. 2011. Design and in vitro characterization of PAC1/VPAC1-selective agonists with potent neuroprotective effects. *Biochemical Pharmacology* 81 (4):552-561.

Doan, N. D., **D. Chatenet**, M. Létourneau, H. Vaudry, D. Vaudry, and **A. Fournier**. 2012. Receptor-independent cellular uptake of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research* 1823 (4):940-949.

Doan, N. D., M. Létourneau, D. Vaudry, N. Doucet, B. Folch, H. Vaudry, **A. Fournier**, and **D. Chatenet**. 2012. Design and characterization of novel cell-penetrating peptides from pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Journal of Controlled Release* 163 (2):256-265.

Doan, N. D., T. T. M. Nguyen, M. Letourneau, K. Turcotte, **A. Fournier**, and **D. Chatenet**. 2012. Biochemical and pharmacological characterization of nuclear urotensin-II binding sites in rat heart. *British Journal of Pharmacology* 166 (1):243-257.

Fu, Y., M. Létourneau, **D. Chatenet**, J. Dupuis, and **A. Fournier**. 2011. Characterization of iodinated adrenomedullin derivatives suitable for lung nuclear medicine. *Nuclear Medicine and Biology* 38 (6):867-74.

Nguyen, T. T., M. Létourneau, **D. Chatenet**, and **A. Fournier**. 2012. Presence of urotensin-II receptors at the cell nucleus: Specific tissue distribution and hypoxia-induced modulation. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 44 (4):639-47.

Nguyen, T. T. N., B. Folch, M. Létourneau, D. Vaudry, N. H. Truong, N. Doucet, **D. Chatenet**, and **A. Fournier**. 2012. Cardiotoxin-I: An Unexpectedly Potent Insulinotropic Agent. *Chembiochem* 13 (12): 1805-12.

Bedard, N., Y. M. Yang, M. Gregory, **D. G. Cyr**, J. Suzuki, X. M. Yu, R. C. Chian, L. Hermo, C. O'Flaherty, C. E. Smith, H. J. Clarke, and S. S. Wing. 2011. Mice Lacking the USP2 Deubiquitinating Enzyme Have Severe Male Subfertility Associated with Defects in Fertilization and Sperm Motility. *Biology of Reproduction* 85 (3):594-604.

Belleannée, C., E. Calvo, V. Thimon, **D. G. Cyr**, C. Légaré, L. Garneau, and R. Sullivan. 2012. Role of microRNAs in controlling gene expression in different segments of the human epididymis. *PLoS ONE* 7 (4):e34996.

Christin, M. S., L. Ménard, I. Giroux, D. J. Marcogliese, S. Ruby, **D. Cyr**, M. Fournier, and P. Brousseau. 2012. Effects of agricultural pesticides on the health of Rana pipiens frogs sampled from the field. *Environmental Science and Pollution Research International*.

Cyr, D. G. 2011. Connexins and pannexins: Coordinating cellular communication in the testis and epididymis. *Spermatogenesis* 1 (4):325-338.

Cyr D.G., Devine PJ and **Plante I.** 2012. Immunohistochemistry and female reproductive toxicology: The ovary and mammary glands. In 'Toxicological Immunohistochemistry'. S. Aziz ed. Springer, New York (in press).

Cyr, D. G., E. Dubé, J. Dufresne, and M. Gregory. 2011. Development of biological tools to study claudins in the male reproductive tract. *Methods in Molecular Biology* 762:259-73.

Cyr, D. G., K. H. Lee, D. J. Marcogliese, and **J. T. Sanderson**. 2011. Recent advances in endocrine disruptors. In *Comprehensive Handbook of Ecotoxicological Terms*, edited by C. Blaise and J. Ferrard New-York: Elsevier.

de Montgolfier, B., C. Audet, and **D. G. Cyr**. 2011. Regulation of the connexin 43 promoter in the brook trout testis: Role of the thyroid hormones and cAMP. *General and Comparative Endocrinology* 170 (1):110-118.

Dubé, É., and **D. G. Cyr**. 2011. The Blood-Epididymis Barrier and Human Male Fertility. In *Biology and Regulation of Blood-Tissue Barriers*, edited by C. Y. Cheng. Cambridge, MA: Landis Bioscience. 218-236

Dubé, E., J. Dufresne, P. T. K. Chan, and **D. G. Cyr**. 2012. Epidermal growth factor regulates connexin 43 in the human epididymis: role of gap junctions in azoospermia. *Human Reproduction* 27 (8):2285-2296.

Foster, W. G., S. Maharaj-Briceno, and **D. G. Cyr**. 2011. Dioxin-induced changes in epididymal sperm count and spermatogenesis. *Ciencia e Saude Coletiva* 16 (6):2893-905.

Gregory, M., C. N. Kahiri, K. J. Barr, C. E. Smith, L. Hermo, **D. G. Cyr**, and G. M. Kidder. 2011. Male reproductive system defects and subfertility in a mutant mouse model of oculodentodigital dysplasia(1). *International Journal of Andrology* 34 (6pt2):e630-e641.

Jones, S. R., and **D. G. Cyr.** 2011. Regulation and Characterization of the ATP-Binding Cassette Transporter-B1 in the Epididymis and Epididymal Spermatozoa of the Rat. *Toxicological Sciences* 119 (2):369-379.

Turmel, P., J. Dufresne, L. Hermo, C. E. Smith, S. Penuela, D. W. Laird, and **D. G. Cyr.** 2011. Characterization of pannexin1 and pannexin3 and their regulation by androgens in the male reproductive tract of the adult rat. *Molecular Reproduction and Development* 78 (2):124.

G. Delbès, A. Yanagiya, N. Sonenberg and B. Robaire. PABP Interacting Protein 2a (Paip2a) Regulates Specific Key Proteins During Spermiogenesis in the Mouse. Biol Reprod. 2012 Mar 30;86(3):95.

D. Chan, **G. Delbès**, B. Robaire and J.M. Trasler. Epigenetic Alterations in Sperm DNA Associated With Testicular Cancer Treatment. Toxicol Sci. 2012 Feb;125(2):532-43.

S. Larcher, **G. Delbès**, B. Robaire and V. Yargeau. Degradation of 17α-ethinylestradiol by ozonation – identification of the by-products and assessment of their estrogenicity and toxicity. *Environment International*. 2012 February 39(1): 66-72.

Botia, B., V. Jolivel, D. Burel, V. Le Joncour, V. Roy, M. Naassila, M. Benard, **A. Fournier**, H. Vaudry, and D. Vaudry. 2011. Neuroprotective effects of PACAP against ethanol-induced toxicity in the developing rat cerebellum. *Neurotoxicity Research* 19 (3):423-34.

Dejda, A., S. Bourgault, N. D. Doan, M. Letourneau, A. Couvineau, H. Vaudry, D. Vaudry, and **A. Fournier**. 2011. Identification by photoaffinity labeling of the extracellular N-terminal domain of PAC1 receptor as the major binding site for PACAP. *Biochimie* 93 (4):669-677.

Dejda, A., T. Seaborn, S. Bourgault, O. Touzani, **A. Fournier**, H. Vaudry, and D. Vaudry. 2011. PACAP and a novel stable analog protect rat brain from ischemia: Insight into the mechanisms of action. *Peptides* 32 (6):1207-1216.

El Kebir, D., Y. Zhang, L. A. Potempa, Y. Wu, **A. Fournier**, and J. G. Filep. 2011. C-reactive protein-derived peptide 201-206 inhibits neutrophil adhesion to endothelial cells and platelets through CD32. *Journal of Leukocyte Biology* 90 (6):1167-1175.

Masmoudi-Kouki, O., S. Douiri, Y. Hamdi, H. Kaddour, S. Bahdoudi, D. Vaudry, M. Basille, J. Leprince, **A. Fournier**, H. Vaudry, M. C. Tonon, and M. Amri. 2011. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide protects astroglial cells against oxidative stress-induced apoptosis. *Journal of Neurochemistry* 117 (3):403-11.

Raoult, E., B. D. Roussel, M. Benard, T. Lefebvre, A. Ravni, C. Ali, D. Vivien, H. Komuro, **A. Fournier**, H. Vaudry, D. Vaudry, and L. Galas. 2011. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) stimulates the expression and the release of tissue plasminogen activator (tPA) in neuronal cells: involvement of tPA in the neuroprotective effect of PACAP. *Journal of Neurochemistry* 119 (5):920-931.

Seaborn, T., O. Masmoudi-Kouli, **A. Fournier**, H. Vaudry, and D. Vaudry. 2011. Protective effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) against apoptosis. *Current Pharmaceutical Design* 17 (3):204-14.

Tam, J. K., K. W. Lau, L. T. Lee, J. Y. Chu, K. M. Ng, **A. Fournier**, H. Vaudry, and B. K. Chow. 2011. Origin of secretin receptor precedes the advent of tetrapoda: evidence on the separated origins.

Belmeskine, H., Brousseau, P., Haddad, S., Vandelac, L., **Fournier. M.** 2012. Effects of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated ibenzofurans onphagocytic response of Eisenia andrei cœlomocytes. J of Xenobiotics1: 29-34.

Belmeskine, H., S. Haddad, L. Vandelac, S. Sauvé, and **M. Fournier**. 2012. Toxic effects of PCDD/Fs mixtures on Eisenia andrei earthworms. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 80:54-59.

Belmeskine, H., Haddad, S., Vandelac, L., Sauvé, S., **Fournier. M.** 2012. Toxic effects of PCDD/Fs on Eisenai andrei earthworms. J. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 10.1016/j.ecoenv.2012.02.008.

Christin, M. S., L. Ménard, I. Giroux, D. J. Marcogliese, S. Ruby, D. Cyr, **M. Fournier**, and P. Brousseau. 2012. Effects of agricultural pesticides on the health of Rana pipiens frogs sampled from the field. Environmental Science and Pollution Research International.

Dupuy, C., Couillard, C., Laroche, J., Brousseau, P., **Fournier, M.** 2012. A multibiomarker approach on the Atlantic tomcod (Microgadus tomcod) in the St. Lawrence estuary. Environmental Science and Pollution Research, In Press.

Farcy, E., F. Gagné, L. Martel, M. Fortier, S. Trépanier, P. Brousseau, and **M. Fournier**. 2011. Short-term physiological effects of a xenobiotic mixture on the freshwater mussel Elliptio complanata exposed to municipal effluents. *Environmental Research* 111 (8):1096-1106.

Frouin, H., M. Lebeuf, M. Hammill, and **M. Fournier**. 2012. Transfer of PBDEs and chlorinated POPs from mother to pup during lactation in harp seals Phoca groenlandica. *Science of the Total Environment* 417-418:98-107.

Frouin, H., M. Lebeuf, M. Hammill, B. Sjare, and **M. Fournier**. 2011. PBDEs in serum and blubber of harbor, grey and harp seal pups from Eastern Canada. *Chemosphere* 82 (5):663-9.

Gagné, F., C. André, P. Cejka, R. Hausler, and **M. Fournier**. 2011. Alterations in DNA metabolism in Elliptio complanata mussels after exposure to municipal effluents. Comparative *Biochemistry and Physiology – C Toxicology and Pharmacology* 154 (2):100-107.

Gagné, F., C. André, P. Cejka, R. Hausler, and **M. Fournier**. 2011. Evidence of neuroendocrine disruption in freshwater mussels exposed to municipal wastewaters. *Science of the Total Environment* 409 (19):3711-3718.

Gagné F., André C., Cejka P., Hausler R., **Fournier M.** 2011. Immunotoxicity of municipal effluents to freshwater mussels. J Environment Analytic Toxicol 1:104. doi:10.4172/2161-0525.1000104.

Gagné, F., C. André, M. Fortier, and **M. Fournier**. 2012. Immunotoxic potential of aeration lagoon effluents for the treatment of domestic and hospital wastewaters in the freshwater mussel Elliptio complanata. *Journal of Environmental Sciences* 24 (5):781-789.

Gagné, F., B. Bouchard, C. André, E. Farcy, and **M. Fournier**. 2011. Evidence of feminization in wild Elliptio complanata mussels in the receiving waters downstream of a municipal effluent outfall. *Comparative Biochemistry and Physiology – C Toxicology and Pharmacology* 153 (1):99-106.

Gauthier-Clerc, S., I. Boily, **M. Fournier**, and K. Lemarchand. 2012. In vivo exposure of Mytilus edulis to living enteric bacteria: a threat for immune competency? Environmental Science and Pollution Research:1-9.

Gelinas, M., Fortier, M., Lajeunesse, A., **Fournier, M.**, Gagné, F. 2012. Energy status and immune system alterations in Elliptio complanata after ingestion of cyanobacteria Anabaena flosaquae. Ecotoxicology, In Press.

Greco, L., J. Pellerin, E. Capri, F. Garnerot, S. Louis, **M. Fournier**, A. Sacchi, M. Fusi, D. Lapointe, and P. Couture. 2011. Physiological effects of temperature and a herbicide mixture on the soft-shell clam Mya arenaria (Mollusca, Bivalvia). *Environmental Toxicology and Chemistry* 30 (1):132-141.

Gust, M., M. Fortier, J. Garric, **M. Fournier**, and F. Gagné. 2012. Immunotoxicity of surface waters contaminated by municipal effluents to the snail Lymnaea stagnalis. *Aquatic Toxicology*.

Gust, M., M. Gélinas, M. Fortier, **M. Fournier**, and F. Gagné. 2012. In vitro immunotoxicity of environmentally representative antibiotics to the freshwater mussel Elliptio complanata. *Environmental Pollution* 169:50-58.

Binet, F., S. Chiasson, and **D. Girard**. 2011. Interaction between arsenic trioxide (ATO) and human neutrophils. *Human & Experimental Toxicology* 30 (5):416-424.

de Liz, R., H. Horst, M. G. Pizzolatti, T. S. Frode, and **D. Girard**. 2012. Activation of human neutrophils by Esenbeckia leiocarpa: comparison between the crude hydroalcoholic extract (CHE) and an alkaloid (Alk) fraction. *Journal of inflammation* (London, England) 9 (1):19.

de Liz, R., H. Horst, M. G. Pizzolatti, T. S. Frode, and **D. Girard**. 2012. Activation of Human Neutrophils by the Anti-Inflammatory Mediator Esenbeckia leiocarpa Leads to Atypical Apoptosis. *Mediators of Inflammation* 2012:198382.

Goncalves, D. M., R. de Liz, and **D. Girard**. 2011. Activation of neutrophils by nanoparticles. *TheScientificWorldJournal* 11:1877-85.

Goncalves, D. M., R. De Liz, and **D. Girard**. 2011. The inflammatory process in response to nanoparticles. *TheScientificWorldJournal* 11:2441-2442.

Goncalves, D. M., and **D. Girard**. 2011. Titanium dioxide (TiO2) nanoparticles induce neutrophil influx and local production of several pro-inflammatory mediators in vivo. *International Immunopharmacology* 11 (8):1109-1115.

Liz, R., D. F. Pereira, H. Horst, E. M. Dalmarco, J. B. Dalmarco, E. L. Simionatto, M. G. Pizzolatti, **D. Girard**, and T. S. Fröde. 2011. Protected effect of Esenbeckia leiocarpa upon the inflammatory response induced by carrageenan in a murine air pouch model. *International Immunopharmacology* 11 (12):1991-1999.

Simard, J. C., M. M. Simon, P. A. Tessier, and **D. Girard**. 2011. Damage-Associated Molecular Pattern S100A9 Increases Bactericidal Activity of Human Neutrophils by Enhancing Phagocytosis.

Plante, I., M. K. Stewart, K. Barr, A. L. Allan, and D. W. Laird. 2011. Cx43 suppresses mammary tumor metastasis to the lung in a Cx43 mutant mouse model of human disease. *Oncogene* 30 (14):1681-92.

Plante, I., M. K. Stewart, and D. W. Laird. 2011. Evaluation of mammary gland development and function in mouse models. *Journal of visualized experiments : JoVE* (53):pii: 2828.

Belkacemi, A., S. Doggui, L. Dao, and **C. Ramassamy**. 2011. Challenges associated with curcumin therapy in Alzheimer disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 13:e34.

Belkacemi, A. & **Ramassamy, C.** (2011) Time sequence of oxidative stress in the brain from transgenic mouse models of Alzheimer disease related to the amyloid-beta cascade Free Radical Biology and Medicine, 2012 Feb 1;52(3):593-600. Epub 2011 Dec 8.

Belkacemi, A., and **C. Ramassamy**. 2012. Time sequence of oxidative stress in the brain from transgenic mouse models of Alzheimer's disease related to the amyloid-beta cascade. *Free Radical Biology and Medicine* 52 (3):593-600.

Dang, T. N., M. Arseneault, and **C. Ramassamy**. 2011. Regulation of redox-sensitive signaling pathways in rat primary astrocytes following acrolein exposure. *Journal of Alzheimer's Disease* 25 (2):263-277.

Doggui, S., L. Dao, and **C. Ramassamy**. 2012. Potential of drug-loaded nanoparticles for Alzheimer's disease: diagnosis, prevention and treatment. *Therapeutic Delivery* 3 (9):1025-1027.

Doggui, S., J. K. Sahni, M. Arseneault, L. Dao, and **C. Ramassamy**. 2012. Neuronal Uptake and Neuroprotective Effect of Curcumin-Loaded PLGA Nanoparticles on the Human SK-N-SH Cell Line. *Journal of Alzheimer's Disease* 30 (2):377-392.

Langevin, M. E., C. Roblet, C. Moresoli, **C. Ramassamy**, and L. Bazinet. 2012. Comparative application of pressure- and electrically-driven membrane processes for isolation of bioactive peptides from soy protein hydrolysate. *Journal of Membrane Science* 403-404:15-24.

Ramassamy, C., and A. Belkacemi. 2011. Editorial [Hot Topic: Nutrition and Alzheimers Disease: Is There Any Connection? (Guest Editor: C. Ramassamy)]. *Current Alzheimer Research* 8 (5):443-444.

Ramassamy, C., L. Dao, and S. Doggui. 2011. Nanoneuropharmacology: A challenging concept in pharmaceutical investigations for the next decade. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 1 (1):2-3.

Roblet, C., J. Amiot, C. Lavigne, A. Marette, M. Lessard, J. Jean, **C. Ramassamy**, C. Moresoli, and L. Bazinet. 2012. Screening of in vitro bioactivities of a soy protein hydrolysate separated by hollow fiber and spiral-wound ultrafiltration membranes. *Food Research International* 46 (1):237-249.

Sahni, J. K., S. Doggui, J. Ali, S. Baboota, L. Dao, and **C. Ramassamy**. 2011. Neurotherapeutic applications of nanoparticles in Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release* 152 (2):208-31.

Sahni, J. K., S. Doggui, L. Dao, and **C. Ramassamy**. 2011. Nanotechnology for cerebral delivery of nutraceuticals for the treatment of neurodegenerative diseases. In Functional Foods, Nutraceuticals, and Degenerative Disease Prevention: Wiley-Blackwell; 263-283.

Sahni, J. K., Letenneur, L., Dao, L. H. & **Ramassamy, C**. 2011. Antioxidants, diet, polyphenols and dementia. In: BENTON, D. (Ed.) Lifetime nutritional influences on cognition, behaviour and psychiatric illness. Woodhead Publishing Ltd, 392-419.

Singh, M., V. Murthy, and **C. Ramassamy**. 2012. Standardized Extracts of Bacopa monniera Protect Against MPP+- and Paraquat-Induced Toxicity by Modulating Mitochondrial Activities, Proteasomal Functions, and Redox Pathways. *Toxicological Sciences* 125 (1):219-32.

St-Laurent-Thibault, C., M. Arseneault, F. Longpre, and **C. Ramassamy**. 2011. Tyrosol and hydroxytyrosol two main components of olive oil, protect N2a cells against amyloid-β-induced toxicity. Involvement of the NF-κB signaling. *Current Alzheimer Research* 8 (5):543-551.

Abdelbaqi, K., N. Lack, E. T. Guns, L. Kotha, S. Safe, and **J. T. Sanderson**. 2011. Antiandrogenic and growth inhibitory effects of ring-substituted analogs of 3,3'-diindolylmethane (ring-DIMs) in hormone-responsive LNCaP human prostate cancer cells. *Prostate* 71 (13):1401-12.

Klempan, T., Hudon-Thibeault, A. A., Oufkir, T., **Vaillancourt, C.** and **Sanderson, J. T.** (2011). Stimulation of serotonergic 5-HT2A receptor signaling increases placental aromatase (CYP19) activity and expression in BeWo and JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Placenta* 32, 651-6.

Rivest, P., M. Renaud, and **J. T. Sanderson**. 2011. Proliferative and androgenic effects of indirubin derivatives in LNCaP human prostate cancer cells at sub-apoptotic concentrations. *Chemico-Biological Interactions* 189 (3):177-185.

Belkacemi L, **Vaillancourt C**, Dubé E, Lafond J. 2012. Insulin-interfering hormones, nutrient metabolism and transport in placentas from gestational diabetic pregnancies. In : Advances in Medicine and Biology. Vol. 44 Editors: Leon V. Berhardt, Nova Publishers. ISBN: 978-1-62100-909-2.

Dubé E, **Vaillancourt C**, Lafond J, Belkacemi L. 2012. Gestational Diabetes Affects Placental-Fetal Development. In : Pregnancy disorders and perinatal outcomes, ebook publication, Bentham Science Publishers, Editors: J Lafond et C Vaillancourt. Chapter 6; 88-96.

Fraser, M., C. Surette, and **C. Vaillancourt**. 2011. Spatial and temporal distribution of heavy metal concentrations in mussels (Mytilus edulis) from the Baie des Chaleurs, New Brunswick, Canada. *Marine Pollution Bulletin* 62 (6):1345-1351.

Fraser, M., C. Surette, and **C. Vaillancourt**. 2012. Fish and seafood availability in markets in the Baie des Chaleurs region, New Brunswick, Canada: a heavy metal contamination baseline study. *Environmental Science and Pollution Research International*. DOI : 10.1007/s11356-012-1134-3. EPrint sept 8, 2012.

Lafond, J., and **C. Vaillancourt**. 2012. Pregnancy disorders and perinatal outcomes, ebook publication, Bentham Science Publishers, Editors : J Lafond et **C Vaillancourt** (eds). 2012 Bentham Science Publishers, US, eBooks, pp. 152. eISBN : 978-1-60805-372-8. doi: 10.2174/97816080537281120101.

Lanoix D, Haché S, Dubé E, Lafond J, **Vaillancourt C**. 2012. Placental Disorders in Preeclampsia: Maternal and Perinatal Outcomes. In : Pregnancy disorders and perinatal outcomes, ebook publication, Bentham Science Publishers, Editors : J Lafond et C Vaillancourt. Chapter 7; 97-128.

Lanoix, D., P. Guerin, and **C. Vaillancourt**. 2012. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. *Journal of Pineal Research*. 53 : 417-425.

Lanoix, D., A. A. Lacasse, R. J. Reiter, and **C. Vaillancourt**. 2012. Melatonin: the smart killer: the human trophoblast as a model. *Molecular and Cellular Endocrinology* 348 (1):1-11.

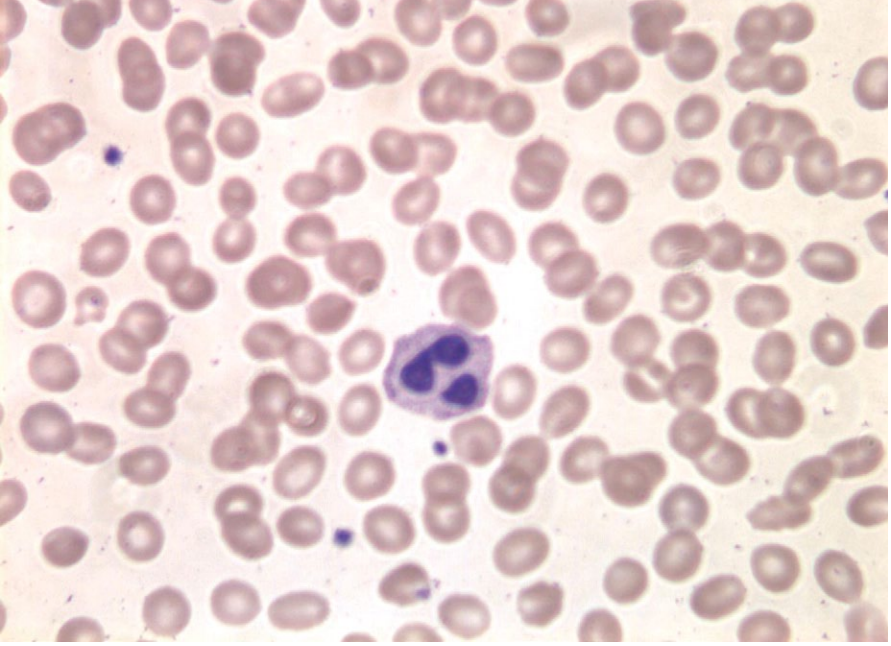
Lanoix, D., A. A. Lacasse, J. St-Pierre, S. C. Taylor, M. Ethier-Chiasson, J. Lafond, and **C. Vaillancourt**. 2012. Erratum to: Quantitative PCR Pitfalls: The Case of the Human Placenta. *Molecular Biotechnology*.

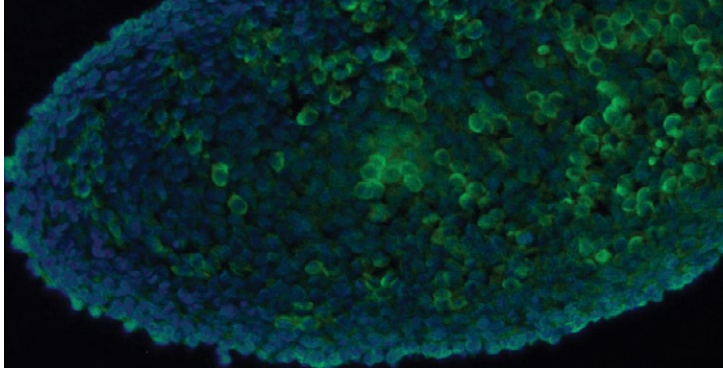
Lanoix, D., A. A. Lacasse, J. St-Pierre, S. C. Taylor, M. Ethier-Chiasson, J. Lafond, and **C. Vaillancourt**. 2012. Quantitative PCR Pitfalls: The Case of the Human Placenta. *Molecular Biotechnology* 52(3) : 234-243.

Lanoix, D., J. St-Pierre, A. A. Lacasse, M. Viau, J. Lafond, and **C. Vaillancourt**. 2012. Stability of reference proteins in human placenta: General protein stains are the benchmark. *Placenta* 33 (3):151-156.

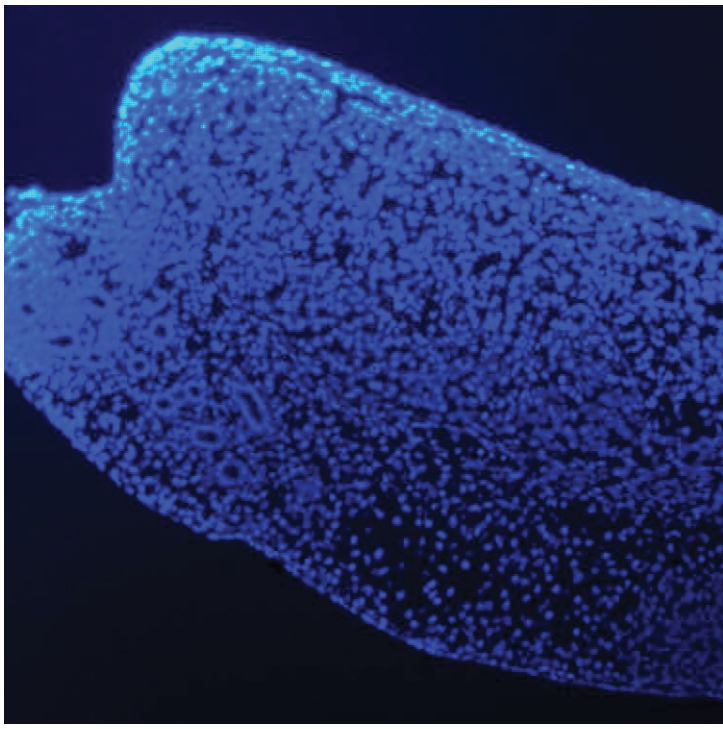
Oufkir, T., and **C. Vaillancourt**. 2011. Phosphorylation of JAK2 by serotonin 5-HT(2A) receptor activates both STAT3 and ERK1/2 pathways and increases growth of JEG-3 human placental choriocarcinoma cell. *Placenta* 32 (12):1033-40.

Ziapour, P., R. Ataee, M. Shadifar, **C. Vaillancourt**, A. Ahmadi, M. Jafari-Sabet, and A. Ataee. 2011. New intracellular and molecular aspects in pathophysiology of colorectal cancer. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 4 (2):43-52.












INRS



AXE

BIOTECHNOLOGIES ENVIRONNEMENTALES

Les rejets massifs résultant des activités industrielles, forestières, agricoles et municipales contribuent grandement à la détérioration de notre environnement. Certains de ces contaminants sont toxiques et affectent la santé des écosystèmes ainsi que la santé des populations humaines. D'autres contaminants sont moins toxiques, mais leur présence dans l'environnement perturbe les écosystèmes conduisant à une réduction significative de la biodiversité.

Les procédés de gestion des ressources environnementales doivent être modifiés de façon à optimiser les rendements tout en diminuant les impacts sur les ressources elles-mêmes. L'introduction de technologies efficaces d'assainissement représente une partie seulement de la solution pour restaurer notre environnement. Il faut également envisager l'utilisation de nos ressources pour éviter le gaspillage et réduire les rejets polluants. La biotechnologie environnementale offre une gamme importante de moyens pour atteindre ces objectifs. Elle est l'intégration pluridisciplinaire des sciences de la vie et des sciences de l'ingénierie en vue d'exploiter l'immense potentiel biochimique des microorganismes et des plantes pour l'assainissement et la préservation de l'environnement ainsi que pour la gestion durable des ressources.

La biotechnologie environnementale couvre un grand nombre de champs d'applications dont la liste complète dépasse le cadre de ce document. Parmi les exemples, citons l'agriculture (gestion de la production et de la disposition des déchets), le traitement des eaux usées, les industries forestières et pétrolières (gestion de la consommation d'énergie, de la réduction des rejets et de la gestion des déchets), l'industrie des produits dérivés (chimie, pharmaceutique) qui profitent des nouvelles découvertes pour produire des médicaments ou matériaux de toutes sortes.

Nous avons choisi de cibler trois créneaux spécifiques qui contribuent de façon importante à l'essor des biotechnologies environnementales, ainsi qu'à leurs retombées environnementales et sociétales. Ces créneaux comprennent en amont, des activités de recherche qui visent à accroître nos connaissances des micro-organismes dans leur milieu, et en aval, des activités qui visent à appliquer ces connaissances à l'assainissement et la valorisation ainsi que des activités qui visent à appliquer la lutte biologique comme alternative aux pesticides qui polluent l'environnement.

LISTE DES PROFESSEURS ŒUVRANT DANS CET AXE :

Philippe Constant, Éric Déziel, Nicolas Doucet, Claude Guertin, François Lépine, Pierre Payment, Jonathan Perreault, François Shareck, Michel Sylvestre, Richard Villemur





PHILIPPE CONSTANT

Malgré leur faible abondance dans l'atmosphère, l'hydrogène moléculaire (H_2) et le monoxyde de carbone (CO) sont au cœur des réactions photochimiques modulant à la fois la qualité de l'air et le climat, tout en représentant un potentiel énergétique non négligeable pour le microbiote du sol. Même si les bactéries du sol capturant l'H_2 et le CO atmosphérique atténuent une proportion importante des émissions anthropiques des deux gaz, leur identité ainsi que leur écophysiologie demeurent encore obscures. L'équipe du Pr Constant assemble ses efforts pour vérifier si le puits biologique des gaz traces est vulnérable, résilient ou résistant au changement global qui s'opère actuellement à l'échelle planétaire. Des outils à la fine pointe de la technologie sont utilisés pour identifier et caractériser les microorganismes démontrant une forte affinité pour l'H_2 et le CO. Contrairement aux approches biogéochimiques traditionnelles, l'équipe du Pr Constant développe des outils moléculaires qui permettront d'établir des modèles de nouvelle génération, où la structure et la fonction des communautés microbiennes serviront de variables pour prédire l'évolution des cycles biogéochimiques. Les analyses transcriptomiques sont privilégiées pour élucider les interactions entre les microorganismes appartenant aux différents groupes fonctionnels constituant les maillons de la chaîne trophique du sol. Ces outils permettront de protéger le puits biologique des gaz traces et d'assurer une certaine stabilité des processus atmosphériques en implantant de nouvelles stratégies de gestion et de protection de l'environnement. Le rayonnement des travaux de la jeune équipe, établie depuis l'été 2011, se traduit par des collaborations à l'échelle régionale (Montréal) et internationale (Pays-Bas, Japon).



ÉRIC DÉZIEL

Sociomicrobiologie ; phénomènes de multicellularité microbienne, en particulier chez les bactéries *Pseudomonas* et *Burkholderia*, fonctionnement des systèmes de communication intercellulaire (« quorum sensing ») chez les bactéries, rôle de la motilité du type « swarming » dans le développement de communautés microbiennes (biofilms), production de métabolites secondaires bioactifs tels que antibiotiques et biosurfactants (rhamnolipides), physiologie bactérienne et approches par génomique fonctionnelle.

La découverte de mécanismes de communication intercellulaire chez les bactéries a révélé qu'elles sont capables de coordonner leurs fonctions et actions, une aptitude jusqu'alors présumée restreinte aux organismes pluricellulaires. La communication entre bactéries est un facteur déterminant dans le développement d'infections et la colonisation des écosystèmes. Le programme de recherche du Pr Déziel est destiné à améliorer la compréhension des fonctions impliquées dans la multicellularité chez les bactéries. Son équipe étudie plusieurs manifestations de ce phénomène (« quorum sensing » et communication intercellulaire, biofilms bactériens, motilité du type « swarming ») grâce à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* ainsi qu'à quelques espèces du genre *Burkholderia*. En particulier, un nouveau système de communication intercellulaire fonctionnant avec des signaux de type 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQ) est caractérisé. Une meilleure connaissance des mécanismes utilisés par les bactéries pour la mise en place et l'organisation de communautés dynamiques et structurées conduira à l'élaboration de nouvelles stratégies pour le contrôle des populations bactériennes.



NICOLAS DOUCET

Obtenir une plus grande compréhension de l'importance des motions moléculaires dans l'activité catalytique chez les enzymes nous permettrait potentiellement de développer de nouvelles méthodes visant à modifier, moduler et/ou créer de nouvelles activités catalytiques, générant ainsi d'importantes retombées dans le monde des biotechnologies, de l'ingénierie enzymatique, des nanotechnologies et du design de nouveaux médicaments.

Le but principal de la recherche du Pr Doucet vise à entreprendre la modification et/ou la création de nouveaux biocatalyseurs enzymatiques en ciblant particulièrement les domaines de l'environnement et du milieu pharmaceutique, alors que ses intérêts généraux visent à obtenir une meilleure compréhension du rôle entre la structure, la fonction et la flexibilité des enzymes.

À cet effet, la stratégie de recherche du Pr Doucet combine l'évolution dirigée d'enzymes à leur caractérisation biochimique et biophysique, en utilisant notamment des techniques de résonance magnétique nucléaire (RMN), de biologie moléculaire, d'enzymologie et de modélisation moléculaire. À l'aide de cette approche combinée, lui et son équipe visent particulièrement à répondre aux objectifs suivants :

1. Comprendre l'influence que peuvent avoir la séquence primaire et l'environnement structural des acides aminés conservés sur la dynamique enzymatique et sur les propriétés fonctionnelles des enzymes.
2. Évaluer l'importance de la conservation des propriétés dynamiques spécifiques chez divers homologues enzymatiques structuraux et fonctionnels.
3. Modifier, reproduire et appliquer les informations du rôle « structure-fonction » et « flexibilité-fonction » des enzymes à la transformation et/ou au design de nouveaux biocatalyseurs moléculaires.

Dans les dernières années, le Pr Doucet et son équipe ont particulièrement concentré leurs efforts sur la compréhension du rôle structure-fonction de systèmes enzymatiques impliqués dans la résistance aux antibiotiques chez certaines bactéries virulentes (plus particulièrement *Mycobacterium tuberculosis*), ainsi que dans le cancer, l'inactivation du VIH et la dégradation chitinolytique de certains organismes du sol (notamment le genre Streptomyces).



CLAUDE GUERTIN

Évaluation du potentiel de certains entomopathogènes comme agents de lutte contre les insectes nuisibles

Plusieurs méthodes de contrôle chimique ont été utilisées dans le passé pour lutter contre les insectes nuisibles des milieux agricole, forestier et aquatique. Cependant, plusieurs études ont démontré que l'utilisation de ces insecticides chimiques était d'efficacité douteuse et de rentabilité incertaine. De plus, ces produits constituaient un risque pour l'environnement biophysique et la santé humaine et animale.

Devant la persistance du problème des ravageurs et l'opposition de plus en plus marquée face à l'utilisation des pesticides chimiques, de nouvelles stratégies de lutte doivent être développées. C'est dans ce contexte que les projets de recherche du Pr Guertin se situent. Les modèles utilisés aux fins de la recherche touchent différentes problématiques entomologiques. Ainsi, ses travaux portent sur certaines espèces de ravageurs subcorticaux, notamment la pyrale des cônes du sapin, le dendroctone de l'épinette, le dendroctone du mélèze et l'agrile du frêne. Ces études sont réalisées afin de mettre en relation le rôle potentiel de certains agents entomopathogènes, notamment les champignons entomopathogènes comme outils de lutte biologique contre les populations de ces ravageurs. Les travaux cherchent aussi à mettre en évidence les relations qui peuvent exister entre les pathogènes, l'insecte et les plantes hôtes qu'il infeste.

Il est généralement admis que certains microorganismes entomopathogènes peuvent jouer un rôle central dans la régulation des populations d'insectes ravageurs, particulièrement lors des périodes épidémiques. Ces organismes peuvent causer des maladies qui peuvent tuer les insectes, réduire leur potentiel de reproduction ou ralentir leur croissance et leur développement. L'intérêt relié à l'utilisation de ces organismes réside dans leur degré de spécificité relativement élevé pour l'insecte ciblé et la faible incidence qu'ils peuvent avoir sur les parasites et prédateurs de ces derniers.

Les travaux du Pr Guertin portent sur la caractérisation de ces entomopathogènes. Dans un premier volet, il cherche à déterminer le potentiel insecticide de ces microorganismes et à élaborer les stratégies devant conduire à leur utilisation comme insecticides biologiques. Il cherche aussi à développer de nouvelles façons de faire afin d'améliorer les outils de lutte biologique déjà disponibles.



FRANÇOIS LÉPINE

Le principal domaine de recherche du Pr Lépine est l'application de la spectrométrie de masse aux sciences biologiques. Il travaille avec différents composés biologiques comme les métabolites microbiens, les produits naturels, les toxines, etc. Ces travaux se font dans le cadre des activités du Groupe de Microbiologie de l'Environnement avec lequel il collabore.

Étude du « quorum sensing » chez *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa est la principale cause de décès chez les personnes souffrant de fibrose kystique. Ce pathogène opportuniste perdure chez ces patients et ceux atteints d'une dépression immunitaire, notamment grâce à sa faculté de former des biofilms, lesquels rendent la bactérie résistante aux antibiotiques et au système immunitaire de l'hôte. De plus, cette bactérie produit une batterie de facteurs de virulence comme des biosurfactants, des toxines et même de l'acide cyanhydrique. La production de ces facteurs de virulence et la formation de biofilms sont en partie contrôlées par un mécanisme permettant à la bactérie d'évaluer sa densité cellulaire à l'aide de composés chimiques relâchés dans le milieu ambiant. Une fois qu'une concentration seuil de ces composés est atteinte, la bactérie exprime les gènes responsables de la virulence et de la formation de biofilms. Dans le cadre d'une collaboration avec le Dr L. Rahme du Harvard Medical School, l'équipe du Pr Lépine a mis au point une méthode de dosage du PQS (Pseudo-monas Quinolone Signal), un des médiateurs du « quorum sensing » chez *P. aeruginosa*. Par la suite, cette équipe a étudié la voie de biosynthèse du PQS et a découvert un nouveau mode de communication entre les bactéries qui s'échangent le précurseur du PQS dans un système de communication bidirectionnel. Le laboratoire du Pr Lépine a notamment trouvé que le PQS faisait partie d'une des nombreuses familles de 4-hydroxyquinolines (HAQ). Il a ainsi caractérisé par LC/MS plus d'une cinquantaine de HAQ produits par cette bactérie. L'équipe du Pr Lépine a également étudié la production des homosérines lactones par la bactérie.

Étude des rhamnolipides et de leur biosynthèse chez *P. aeruginosa*

Les rhamnolipides sont des biosurfactants produits par *P. aeruginosa*. Ces composés sont utilisés par cette bactérie comme facteurs de virulence, mais peuvent aussi avoir une utilité pratique en tant que surfactants biodégradables. L'équipe du Pr Lépine a mis au point une méthode de dosage simple par LC/MS, ce qui a permis de caractériser une trentaine de rhamnolipides au lieu des quatre connus avant ces travaux. L'équipe a par la suite détecté et caractérisé les HHA qui sont les molécules précurseures des rhamnolipides, qui avaient été prédites par des études antérieures, mais jamais rapportées chez *P. aeruginosa*. Cette équipe a également étudié le rôle possible de ces HHA dans le « swarming », un mode de dissémination de cette bactérie sur des surfaces.

Étude de la dégradation enzymatique des parabènes

Les parabènes sont des esters de l'acide 4-hydroxybenzoïque et sont des agents antimicrobiens très utilisés en cosmétique, en pharmaceutique et en alimentaire. Le Pr Lépine a étudié la dégradation enzymatique des parabènes par une souche d'*Enterobacter cloacae*, responsable de la dégradation de ces composés dans un supplément alimentaire. Il a caractérisé le gène *prbA* qui code pour une estérase très active contre ces composés, ainsi que contre divers esters aromatiques. Son équipe a par la suite isolé et caractérisé l'enzyme responsable de la dégradation. Le gène *prbA* a été retrouvé chez d'autres espèces bactériennes, dont certaines ont contaminé des fluides normalement préservés par des parabènes et utilisés en imagerie médicale, causant des cas d'infections postopératoires.



PIERRE PAYMENT

Le Pr Payment a développé une expertise unique dans le domaine de la microbiologie de l'environnement et de la santé publique. Ses travaux portent sur les microorganismes pathogènes dans les eaux, sur leur élimination lors des traitements d'épuration et de potabilisation, et sur leurs effets sur la santé humaine.

Le Pr Payment fait partie du Réseau canadien de l'eau (Centre d'excellence) qui s'intéresse, entre autres, à l'évaluation des risques microbiens à l'aide de modèles de risque, à développer des outils avancés pour évaluer les intrusions dans les systèmes de distribution, à l'occurrence et destinée des contaminants microbiens dans les eaux souterraines et aux bénéfices pour la santé et pour la société de la réduction des microorganismes suite au traitement de potabilisation.



JONATHAN PERREAULT

Régulation des gènes par des ARN non-codants chez les bactéries

L'ARN occupe un rôle central dans tous les organismes vivants. Il est connu depuis longtemps pour être en grande partie responsable de la synthèse des protéines et du transfert d'information contenue dans l'ADN. Il s'avère également que son rôle dans la régulation de divers processus cellulaires est extrêmement important. Les bactéries possèdent des « riboswitch » qui lient directement des métabolites pour réguler des voies métaboliques, la mobilité bactérienne ou la formation de biofilm ; ainsi que de petits ARN qui régulent une profusion de gènes ; ces ARN ne sont que quelques exemples des connaissances grandissantes des rôles de l'ARN dans la régulation.

Actuellement, l'accroissement exponentiel de la taille des banques de séquences d'ADN offre de grandes opportunités pour la découverte d'ARN aux structures complexes via la génomique comparative. De plus, des travaux récents en métagénomique permettent d'étudier les microorganismes au niveau de leur communauté. Une meilleure connaissance de la régulation génique a le potentiel d'améliorer la compréhension des processus impliqués dans les sols contaminés, la bioremédiation ou la flore intestinale.

L'équipe du Pr Perreault utilise différentes approches pour étudier les ARN impliqués dans la régulation microbienne : la bio-informatique pour découvrir de nouveaux ARN et déterminer l'étendue de leur influence, de même que divers outils de biologie moléculaire, microbiologie, génétique et biochimie pour étudier les ARN et déterminer leur fonction.





FRANÇOIS SHARECK

À l'ère des réchauffements climatiques, les gouvernements des pays industrialisés instaurent des politiques afin de promouvoir une plus grande utilisation d'énergie de sources renouvelables. Parmi ces solutions, le biodiesel s'avère un remplaçant direct de certains carburants fossiles, car il est synthétisé à partir de biomasses végétales ou animales renouvelables.

Or, pour l'heure, les méthodes de fabrication industrielle du biodiesel se basent sur des techniques polluantes et énergivores de catalyse chimique qui produisent des sous-produits polluants en plus de restreindre le type de biomasse utilisé comme matière première. Dans un cadre de développement durable, les techniques de « chimie verte » employant des biocatalyseurs peuvent apporter des solutions à ces problèmes.

L'utilisation de lipases pour la synthèse de biodiesel permettrait de produire un biocarburant sans l'étape énergivore de purification du produit, en plus d'éviter la production de sous-produits. En partenariat avec l'industrie privée, l'équipe du Pr Shareck propose d'employer des lipases du microorganisme versatile *Streptomyces coelicolor* afin de développer des techniques et des biocatalyseurs de synthèse du biodiesel, selon un cadre de développement durable pour satisfaire aux besoins des industries.



MICHEL SYLVESTRE

Les microorganismes sont les principaux agents responsables du recyclage de la matière organique. Ce cycle est possible en raison de la présence chez les microbes d'enzymes capables de convertir la matière organique et de la minéraliser. Ces enzymes pourraient servir d'une part à dégrader les substances récalcitrantes à la dégradation microbienne, comme les biphényles polychlorés (BPC) et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Ces enzymes pourraient aussi servir à transformer certaines ressources renouvelables, comme les déchets forestiers, en énergie verte.

Cependant, pour effectuer ces réactions biochimiques de façon efficace, il est nécessaire de modifier les enzymes microbiennes par génie génétique. Le laboratoire du Pr Sylvestre s'intéresse à la biotechnologie environnementale. Plus particulièrement, il consacre ses efforts de recherche à développer des enzymes douées de capacités catalytiques accrues envers les polluants récalcitrants et envers les ressources renouvelables, pour faciliter la conversion de ces composés chimiques dans le but de les éliminer ou les transformer en produits à valeur ajoutée. De plus, l'équipe du Pr Sylvestre s'intéresse aux interactions entre ces enzymes microbiennes et les plantes qui permettent la dégradation des polluants au niveau de la rhizosphère.

Au cours des dernières années, les travaux du Pr Sylvestre ont porté notamment sur la génétique et la biochimie de la dioxygénase du biphényle qui catalyse la première étape de la voie catabolique du biphényle servant aussi à la dégradation des BPC. Le but ultime étant le développement par génie génétique d'une enzyme capable de dégrader efficacement ce polluant persistant. Le Pr Sylvestre s'intéresse également aux xylanases fongiques, le but étant d'améliorer la performance de ces enzymes dans les procédés industriels visant à transformer les résidus du bois en énergie verte.

En ce qui a trait aux interactions plantes-bactéries, l'équipe du Pr Sylvestre cherche à trouver des moyens de promouvoir la dégradation des BPC par les bactéries de la rhizosphère. Son laboratoire s'intéresse à identifier les composés chimiques exsudés par les plantes qui ont la propriété de promouvoir la dégradation microbienne des BPC. De plus, ils ont cloné chez les plantes les gènes de la dioxygénase du biphényle afin de créer des plantes transgéniques qui initieraient la dégradation des BPC (fortement hydrophobes) pour exsuder les métabolites (plus hydrophiles) qui seraient dégradés par les bactéries de la rhizosphère.

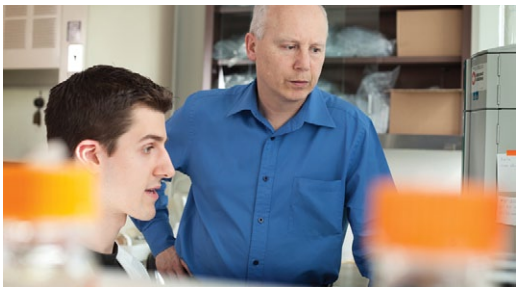


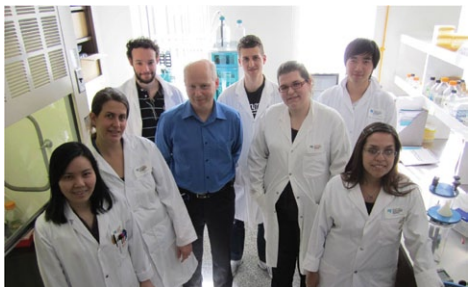
RICHARD VILLEMUR

Plusieurs types de procédés biologiques ont été développés pour traiter des sols et des sédiments, des effluents liquides et l'air. Bien que les paramètres physico-chimiques puissent être contrôlés par les ingénieurs, la compréhension de ce qui se passe à l'intérieur du procédé reste trop souvent obscure.

Par exemple, quels sont les microorganismes impliqués dans ces bioprocédés et quels sont leur abondance et leur état physiologique sont des questions en suspend. De plus, comment évolue une population microbienne durant un procédé en cours, et comment répond celle-ci aux différentes conditions ou à des stress restent à déterminer. Finalement, l'organisation spatiale des microorganismes ainsi que les interactions entre eux et la matrice ont besoin d'être comprises. La majorité des bioprocédés opèrent avec des communautés microbiennes complexes et non caractérisées. La recherche sur l'écologie de ces communautés reste difficile en raison du manque de méthodes d'analyse des microorganismes non-cultivables. L'utilisation d'outils moléculaires nous permet toutefois d'étudier avec plus de précision l'évolution de ces communautés microbiennes. La recherche du Pr Villemur vise donc à évaluer le dynamisme des communautés microbiennes associées aux procédés biologiques de dépollution à l'aide d'outils moléculaires.

Un autre aspect de sa recherche est de développer des outils pour la détection de la contamination fécale dans l'eau. Les activités urbaines et agricoles se côtoient de plus en plus et les rejets accidentels de fèces dans les eaux de surface peuvent engendrer des problèmes de santé humaine, mais également économiques. Avec des méthodes moléculaires, l'équipe du Pr Villemur s'emploie à détecter des marqueurs spécifiques aux animaux d'élevage et à l'humain pour déterminer la source de la contamination fécale dans nos eaux. Ces outils permettront aux gestionnaires des bassins versants de remédier au problème, dans les plus brefs délais, en ciblant directement la source de la contamination.





PUBLICATIONS DE NOS PROFESSEURS-CHERCHEURS POUR L'ANNÉE 2011-2012
AXE « BIOTECHNOLOGIES ENVIRONNEMENTALES »

Constant, P., S. P. Chowdhury, L. Hesse, and R. Conrad. 2011. Co-localization of atmospheric H2 oxidation activity and high affinity H2-oxidizing bacteria in non-axenic soil and sterile soil amended with Streptomyces sp. PCB7. *Soil Biology and Biochemistry* 43 (9):1888-1893.

Constant, P., S. P. Chowdhury, L. Hesse, J. Pratscher, and R. Conrad. 2011. Genome data mining and soil survey for the novel group 5 [NiFe]-hydrogenase to explore the diversity and ecological importance of presumptive high-affinity H2-oxidizing bacteria. *Applied and Environmental Microbiology 77* (17):6027-6035.

Douglas, T., M. Amyot, T. Barkay, T. Berg, J. Chételat, **P. Constant**, A. Dommergue, M. Evans, C. Ferrari, K. Gantner, M. Johnson, J. Kirk, N. Kroer, C. Larose, D. Lean, L. Loseto, R. Macdonald, D. Muir, T. G. Nielsen, P. Outridge, A. J. Poulain, L. Poissant, S. Rognerud, H. Skov, S. Sørensen, and F. Wang. 2011. What is the fate of mercury entering the Arctic environment? In *AMAP Assessment 2011: Mercury in the Arctic. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP)*, edited by A. M. A. A. PROGRAMME. Oslo, Norway: Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP).

Douglas, T. A., L. L. Loseto, R. W. MacDonald, P. Outridge, A. Dommergue, A. Poulain, M. Amyot, T. Barkay, T. Berg, J. Chételat, **P. Constant**, M. Evans, C. Ferrari, N. Gantner, M. S. Johnson, J. Kirk, N. Kroer, C. Larose, D. Lean, T. G. Nielsen, L. Poissant, S. Rognerud, H. Skov, S. Sørensen, F. Wang, S. Wilson, and C. M. Zdanowicz. 2012. The fate of mercury in Arctic terrestrial and aquatic ecosystems, a review. *Environmental Chemistry* 9 (4):321-355.

Abdel-Mawgoud, A., R. Hausmann, **F. Lépine**, M. Müller, and **E. Déziel**. 2011. Rhamnolipids: Detection, Analysis, Biosynthesis, Genetic Regulation, and Bioengineering of Production. In *Biosurfactants: From Genes to Applications*, edited by G. Soberón-Chávez. Berlin: Springer, Vol. 20, p. 13-55.

Costa, S. G. V. A. O., **E. Déziel**, and **F. Lépine**. 2011. Characterization of rhamnolipid production by Burkholderia glumae. *Letters in Applied Microbiology* 53 (6):620-7.

Fito-Boncompte, L., A. Chapalain, E. Bouffartigues, H. Chaker, O. Lesouhaitier, G. Gicquel, A. Bazire, A. Madi, N. Connil, W. Veron, L. Taupin, B. Toussaint, P. Cornelis, Q. Wei, K. Shioya, **E. Déziel**, M. G. J. Feuilloley, N. Orange, A. Dufour, and S. Chevalier. 2011. Full Virulence of Pseudomonas aeruginosa Requires OprF. *Infection and Immunity* 79 (3):1176-1186.

Kesarwani, M., R. Hazan, J. He, Y. Que, Y. Apidianakis, B. Lesic, G. Xiao, V. Dekimpe, S. Milot, **E. Déziel**, **F. Lépine**, and L. G. Rahme. 2011. A quorum sensing regulated small volatile molecule reduces acute virulence and promotes chronic infection phenotypes. *PLoS Pathogens 7* (8):e1002192.

Lamarche, M. G., and **E. Déziel**. 2011. MexEF-OprN efflux pump exports the Pseudomonas quinolone signal (PQS) precursor HHQ (4-hydroxy-2-heptylquinoline). *PLoS ONE* 6 (9):e24310.

Lépine, F., and **E. Déziel**. 2011. Liquid chromatography/mass spectrometry for the detection and quantification of N-acyl-L-homoserine lactones and 4-hydroxy-2-alkylquinolines. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 692:61-69.

Ouellette, J., S. S. C. C. dos, **F. Lépine**, P. Juteau, **E. Déziel**, and **R. Villemur**. 2012. High absorption of endocrine disruptors by Hytrel: towards the development of a two-phase partitioning bioreactor. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*: D01 10.1002/jctb.3864.

Popa, V., **E. Déziel**, R. Lavallée, E. Bauce, and **C. Guertin**. 2012. The complex symbiotic relationships of bark beetles with microorganisms: A potential practical approach for biological control in forestry. *Pest Management Science* 68 (7):963-975.

Vial, L., A. Chapalain, M. C. Groleau, and **E. Déziel**. 2011. The various lifestyles of the Burkholderia cepacia complex species: a tribute to adaptation. *Environmental Microbiology* 13 (1):1-12.

Allard, M., C. Dupont, V. Munoz Robles, **N. Doucet**, A. Lledos, J. D. Marechal, A. Urvoas, J. P. Mahy, and R. Ricoux. 2012. Incorporation of manganese complexes into xylanase: new artificial metalloenzymes for enantioselective epoxidation. *Chembiochem* 13 (2):240-51.

Brault, G., **F. Shareck**, Y. Hurtubise, **F. Lépine**, and **N. Doucet**. 2012. Isolation and characterization of EstC, a new cold-active esterase from Streptomyces coelicolor A3(2). *PLoS ONE 7* (3):e32041.

Doan, N. D., M. Létourneau, D. Vaudry, **N. Doucet**, B. Folch, H. Vaudry, A. Fournier, and D. Chatenet. 2012. Design and characterization of novel cell-penetrating peptides from pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Journal of Controlled Release* 163 (2):256-265.

Doucet, N. 2011. Can enzyme engineering benefit from the modulation of protein motions? Lessons learned from NMR relaxation dispersion experiments. *Protein and Peptide Letters* 18 (4):336-343.

Doucet, N., G. Khirich, E. L. Kovrigin, and J. P. Loria. 2011. Alteration of hydrogen bonding in the vicinity of histidine 48 disrupts millisecond motions in RNase A. *Biochemistry* 50 (10):1723-1730.

Doucet, N., and J. P. Loria. 2011. Relaxation Dispersion Studies of Enzyme Motions. In *Biomolecular NMR Spectroscopy* edited by A. J. Dingley and S. M. Pascal. Amsterdam: 3:185-202.

Garénaux A, Houle S, Folch B, Dallaire G, Truesdell M, **Lépine F**, **Doucet N**, Dozois CM. Vet Immunol Immunopathol. 2012 Sep 26. doi:pii: S0165-2427(12)00348-0. 10.1016/j.vetimm.2012.09.018.

Nguyen, T. T. N., B. Folch, M. Létourneau, D. Vaudry, N. H. Truong, **N. Doucet**, D. Chatenet, and A. Fournier. 2012. Cardiotoxin-I: An Unexpectedly Potent Insulinotropic Agent. *Chembiochem* 13 (12):1805-1812.

Rousseau, J., É. Bauce, R. Lavallée, and **C. Guertin**. 2012. Winter mortality and super-cooling point of the spruce beetle (Coleoptera: Curculionidae) not affected by host tree vigor in Nova Scotia, Canada *J. Acad. Entomol. Soc.*:Catalog ID: 33019; 8 :1-10.

Svensson, G, HL Wang, JM Lassance, O Anderbrant, GF Chen, B Gregorsson, **C Guertin**, E Harala, EV Jirle, I Liblikas, V Petko, A Roques, O Rosenberg, W Strong, K Voolma, T Ylioja, YJ Wang, XM Zhou & C Lofstedt. 2012. Assessment of genetic and pheromonal diversity of the Cydia strobilella species complex (Lepidoptera: Tortricidae). Systematic Entomology, In Press.

Auclair, J., **F. Lépine**, and **R. Villemur**. 2012. A liquid chromatography – mass spectrometry method to measure (13)C-isotope enrichment for DNA stable-isotope probing. *Canadian Journal of Microbiology* 58 (3):287-92.

Bachman, M. A., J. E. Oyler, S. H. Burns, M. Caza, **F. Lépine**, C. M. Dozois, and J. N. Weiser. 2011. Klebsiella pneumoniae Yersiniabactin Promotes Respiratory Tract Infection through Evasion of Lipocalin 2. *Infection and Immunity* 79 (8):3309-3316.

Bisaillon, A., R. Beaudet, **F. Lépine**, and **R. Villemur**. 2011. Quantitative analysis of the relative transcript levels of four chlorophenol reductive Dehalogenase genes in Desulfitobacterium hafniense PCP-1 exposed to chlorophenols. *Applied and Environmental Microbiology 77* (17):6261-6264.

Caza, M., **F. Lépine**, and C. M. Dozois. 2011. Secretion, but not overall synthesis, of catecholate siderophores contributes to virulence of extraintestinal pathogenic Escherichia coli. *Molecular Microbiology* 80 (1):266-82.

Isabelle M., **R. Villemur**, P. Juteau, **F. Lépine**. 2011. Isolation of estrogen-degrading bacteria from an activated sludge bioreactor treating swine waste, including a strain that converts estrone to β-estradiol. Can. J. Microbiol. 57(7):559-568.

Liu K, Y. Li, F.X. Jousset, Z. Zadori, J. Szelei, Q. Yu, H.T. Pham, **F. Lépine**, M. Bergoin, P. Tijssen. 2011. The Acheta domesticus densovirus, isolated from the European 85(19) 10069-10078.

Nguyen, D., A. Joshi-Datar, **F. Lépine**, E. Bauerle, O. Olakanmi, K. Beer, G. McKay, R. Siehnel, J. Schafhauser, Y. Wang, B. E. Britigan, and P. K. Singh. 2011. Active Starvation Responses Mediate Antibiotic Tolerance in Biofilms and Nutrient-Limited Bacteria. *Science* 334 (6058):982-986.

Que Y.-A., R. Hazan, C. M. Ryan, S. Milot, **F. Lépine**, M. Lydon, L. G. Rahme. 2011. Assessment of 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQs) production in acute burn wounds infected with P. aeruginosa. *Journal of Pathogens*. doi:10.4061/2011/549302.

Rahme, L., **F. Lepine**, M. Starkey, and B. Lesic-Arsic. 2012. Preparation of benzimidazole-benzamide derivatives as antibiotic tolerance inhibitors for treating infections. The General Hospital Corporation, USA; Institut National de la Recherche Scientifique. Original edition, US201161445448P 20110222.

Caldwell, J., **P. Payment**, and **R. Villemur**. 2011. Mitochondrial DNA as Source Tracking Markers of Fecal Contamination. In *Microbial Source Tracking: Methods, Applications, and Case Studies*, edited by C. Hagedorn, A. R. Blanch and V. J. Harwood: Springer New York. Pp. 229-250

Hanfelt, J. J., R. Li, Y. Pan, and **P. Payment**. 2011. Robust inference for sparse cluster-correlated count data. *Journal of Multivariate Analysis* 102 (1):182-192.

Pang, X. L., B. E. Lee, K. Pabbaraju, S. Gabos, S. Craik, **P. Payment**, and N. Neumann. 2012. Pre-analytical and analytical procedures for the detection of enteric viruses and enterovirus in water samples. *Journal of Virological Methods* 184 (1-2):77-83.

Payment, P., and A. Locas. 2011. Pathogens in water: value and limits of correlation with microbial indicators. *Ground Water* 49 (1):4-11.

Sauvé, S., K. Aboulfadl, S. Dorner, **P. Payment**, G. Deschamps, and M. Prévost. 2012. Fecal coliforms, caffeine and carbamazepine in stormwater collection systems in a large urban area. *Chemosphere* 86 (2):118-123.

Vuong, N. M., **R. Villemur**, **P. Payment**, R. Brousseau, E. Topp, and L. Masson. 2012. Fecal source tracking in water using a mitochondrial DNA microarray. *Water Research*.

El Korbi, A., Ouellet, J., Naghdi, M. R. and **Perreault, J**. 2012. Finding Instances of Riboswitches and Ribozymes by Homology Search of Structured RNA with Infernal. *Methods in Molecular Biology*. Accepted.

Hammann, C., A. Luptak, **J. Perreault**, and M. De La Peña. 2012. The ubiquitous hammerhead ribozyme. *RNA* 18 (5):871-885.

Perreault, J., Z. Weinberg, A. Roth, O. Popescu, P. Chartrand, G. Ferbeyre, and R. R. Breaker. 2011. Identification of hammerhead ribozymes in all domains of life reveals novel structural variations. *PLoS Computational Biology 7* (5):e1002031.

Lussier, F. X., O. Chambenoit, A. Côté, J. F. Hupé, F. Denis, P. Juteau, R. Beaudet, and **F. Shareck**. 2011. Construction and functional screening of a metagenomic library using a T7 RNA polymerase-based expression cosmid vector. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 38 (9):1321-8.

Sanssouci, É., S. Lerat, G. Grondin, **F. Shareck**, and C. Beaulieu. 2011. tdd8: a TerD domain-encoding gene involved in Streptomyces coelicolor differentiation. *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology* 100 (3):385-398.

Trudeau, K., K. D. Vu, **F. Shareck**, and M. Lacroix. 2012. Capillary electrophoresis separation of protein composition of γ-irradiated food pathogens Listeria monocytogenes and Staphylococcus aureus. *PLoS ONE 7* (3):e32488.

Trudeau, K., K. D. Vu, **F. Shareck**, and M. Lacroix. 2012. Effect of gamma irradiation on the expressed proteins in the foodborne pathogen Staphylococcus aureus. *Radiation Physics and Chemistry* 81 (8):1181-1184.

Dhindwal, S., D. N. Patil, M. Mohammadi, **M. Sylvestre**, S. Tomar, and P. Kumar. 2011. Biochemical studies and ligand-bound structures of biphenyl dehydrogenase from pandoraea pnomenusa strain B-356 reveal a basis for broad specificity of the enzyme. *Journal of Biological Chemistry* 286 (42):37011-37022.

Kumar, P., L. Gómez-Gil, M. Mohammadi, **M. Sylvestre**, L. D. Eltis, and J. T. Bolin. 2011. Anaerobic crystallization and initial X-ray diffraction data of biphenyl 2,3-dioxygenase from Burkholderia xenovorans LB400: Addition of agarose improved the quality of the crystals. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications* 67 (1):59-63.

Kumar, P., M. Mohammadi, S. Dhindwal, T. T. M. Pham, J. T. Bolin, and **M. Sylvestre**. 2012. Structural insights into the metabolism of 2-chlorodibenzofuran by an evolved biphenyl dioxygenase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 421 (4):757-762.

Kumar, P., M. Mohammadi, J. F. Viger, D. Barriault, L. Gomez-Gil, L. D. Eltis, J. T. Bolin, and **M. Sylvestre**. 2011. Structural insight into the expanded PCB-degrading abilities of a biphenyl dioxygenase obtained by directed evolution. *Journal of Molecular Biology* 405 (2):531-547.

L'Abbée, J. B., Y. Tu, D. Barriault, and **M. Sylvestre**. 2011. Insight into the metabolism of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane (DDT) by biphenyl dioxygenases. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 516 (1):35-44.

Mohammadi, M., J. F. Viger, P. Kumar, D. Barriault, J. T. Bolin, and **M. Sylvestre**. 2011. Retuning Rieske-type oxygenases to expand substrate range. *Journal of Biological Chemistry* 286 (31):27612-21.

Pham, T. T. M., Y. Tu, and **M. Sylvestre**. 2012. Remarkable ability of Pandoraea pnomenusa B356 biphenyl dioxygenase to metabolize simple flavonoids. *Applied and Environmental Microbiology* 78 (10):3560-3570.

Toussaint, J.-P., T. T. M. Pham, D. Barriault, and **M. Sylvestre**. 2012. Plant exudates promote PCB degradation by a rhodococcal rhizobacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology* 95 (6):1589-1603.

Viger, J.-F., M. Mohammadi, D. Barriault, and **M. Sylvestre**. 2012. Metabolism of chlorobiphenyls by a variant biphenyl dioxygenase exhibiting enhanced activity toward dibenzofuran. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 419 (2):362-367.

Auclair, J., S. Parent, and **R. Villemur**. 2012. Functional Diversity in the Denitrifying Biofilm of the Methanol-Fed Marine Denitrification System at the Montreal Biodome. *Microbial Ecology* 63 (4):726-735.

Auffret, M., A. Pilote, E. Proulx, D. Proulx, G. Vandenberg, and **R. Villemur**. 2011. Establishment of a real-time PCR method for quantification of geosmin-producing Streptomyces spp. in recirculating aquaculture systems. *Water Research* 45 (20):6753-62.

Disnard, J., C. Beaulieu, and **R. Villemur**. 2011. Composition of the bacterial biota in slime developed in two machines at a Canadian paper mill. *Canadian Journal of Microbiology* 57 (2):91-104.

Villeneuve, C., C. Martineau, F. Mauffrey, and **R. Villemur**. 2012. Complete Genome Sequences of Methylophaga sp. Strain JAM1 and Methylophaga sp. Strain JAM7. *Journal of Bacteriology* 194 (15):4126-4127.

LES CHAIRES DE RECHERCHE

LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA EN IMMUNOTOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Le professeur **Michel Fournier** est titulaire de la chaire de recherche du Canada de niveau 1 (senior) en immunotoxicologie de l'environnement. Le programme de recherche de cette chaire vise principalement à 1) déterminer les relations de cause-effet entre l'exposition aux mélanges de contaminants et les effets immunotoxiques ; 2) comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires et 3) documenter la plus haute sensibilité aux toxiques de certaines périodes critiques du développement. Ces objectifs se poursuivent dans un grand nombre d'espèces de laboratoire et de la faune tout aussi bien terrestre qu'aquatique (eau douce et eau salée). Une bonne partie du programme de cette chaire s'appuie sur le développement de méthodes non invasives de prélèvement. Un grand nombre de collaborateurs du Québec et de l'étranger participent aux travaux de recherche.

LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA EN NEURO-IMMUNO-VIROLOGIE

Le professeur **Pierre Talbot** est titulaire de la Chaire de recherche du Canada de niveau 1 (senior) en neuro-immuno-virologie. Celle-ci lui a été attribuée en 2003 et vient d'être renouvelée pour sept années additionnelles. Plusieurs maladies neurologiques de cause inconnue, telles la sclérose en plaques et les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, impliquent la mort de certains neurones (neurodégénérescence) et une attaque immunitaire dans le système nerveux (neuroinflammation, autoimmunité). Le professeur Talbot et son équipe travaillent à caractériser comment un des virus responsables du rhume, le coronavirus, dont un variant a causé l'épidémie de SRAS, pourrait être un acteur important dans la survenue de ces pathologies. Ultimement, ce genre de travaux pourra permettre l'élaboration de stratégies novatrices de prévention, de diagnostic et d'intervention pour ces terribles maladies.

LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA SUR LES MALADIES INFECTIEUSES BACTÉRIENNES

Le professeur **Charles M. Dozois** est titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur les maladies infectieuses bactériennes. Au sein de cette chaire, le professeur Dozois cherche à comprendre les interactions entre les bactéries pathogènes, responsables d'infections humaines et animales, et leurs hôtes. Le professeur Dozois et son équipe travaillent ainsi à identifier et à caractériser les gènes des bactéries ainsi que les gènes des hôtes qui sont exprimés lors de l'infection. Leur recherche est réalisée en utilisant l'analyse de la transcription des gènes *in vivo*, la génétique moléculaire, la microbiologie, et l'immunologie. Cette recherche a comme objectif majeur d'identifier de nouvelles cibles bactériennes ou des mécanismes de défense de l'hôte qui pourront conduire à l'élaboration de nouveaux vaccins ou à de nouvelles thérapies pour prévenir les infections causées par les bactéries pathogènes.

LA CHAIRE DE RECHERCHE JEANNE ET J.-LOUIS LÉVESQUE EN IMMUNOVIROLOGIE DE LA FONDATION J.-LOUIS LÉVESQUE

Le professeur **Alain Lamarre** est titulaire de la Chaire de recherche Jeanne et J.-Louis Lévesque en immunovirologie de la Fondation J.-Louis Lévesque. Les infections virales chroniques comme celles causées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de l'hépatite C (VHC) constituent un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Le programme de recherche de la Chaire vise à mieux comprendre les mécanismes responsables de l'induction d'une immunité protectrice contre certaines infections virales chroniques. De plus, l'équipe de recherche de la Chaire développe de nouvelles stratégies de vaccination contre ces infections et de nouveaux traitements contre le cancer en utilisant des virus capables de tuer spécifiquement les cellules cancéreuses.

LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA EN SOCIOMICROBIOLOGIE

LA VIE SOCIALE DES BACTÉRIES

Le professeur **Éric Déziel** est titulaire de la Chaire de recherche en sociomicrobiologie. On a longtemps cru que les bactéries étaient des organismes solitaires interagissant rarement entre elles. Or, on sait maintenant que les bactéries aiment vivre en communautés. Le professeur Déziel étudie le langage et la vie sociale des bactéries pour mieux comprendre les mécanismes qu'elles utilisent pour s'organiser et se structurer. Les bactéries communiquent entre elles lorsqu'il se révèle bénéfique d'agir en groupe pour manger, bouger, envahir, s'adapter ou simplement se multiplier, ce qui peut causer de nombreuses infections graves. Le groupe du professeur Déziel travaille sur de nouvelles méthodes de traitement visant à interrompre la communication entre les bactéries. Au contraire des antibiotiques, ces traitements ne présentent que peu de risque de promouvoir l'émergence de souches résistantes. Il se concentre sur la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène largement répandue et opportuniste qui est résistante aux antibiotiques et est une source importante d'infections nosocomiales. La recherche d'Éric Déziel pourrait mener à d'ingénieux traitements anti-infectieux de rechange pour combattre les infections.






DOCTORAT EN BIOLOGIE

Ce programme vise à former des chercheurs en sciences biologiques, par le développement de connaissances disciplinaires approfondies, ainsi que d'une capacité analytique et d'un esprit de synthèse. Les étudiants apprendront à participer à des équipes pluridisciplinaires orientées vers la solution de problèmes. Leur formation sera complétée par des notions de gestion de personnel et de budgets ainsi que des éléments de pédagogie.

DOCTORAT EN VIROLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE

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

MAÎTRISE EN MICROBIOLOGIE APPLIQUÉE

L'objectif majeur de ce programme est d'offrir à l'étudiant une formation étendue et pluridisciplinaire dans le domaine de la microbiologie appliquée. Ce programme permet à l'étudiant d'apprendre à utiliser les microbes pour eux-mêmes (cellules, protéines, etc.), pour leurs produits (exo-enzymes, antibiotiques, etc.), et pour leur capacité à transformer et à dégrader certaines substances dans le but d'en tirer des composés utiles ou d'assainir l'environnement. L'étudiant peut ainsi approfondir ses connaissances en génie chimique, en microbiologie alimentaire, en méthodes de séparation et analyse expérimentale ainsi qu'en génétique microbienne et clonage des gènes. Des cours inclus dans le programme lui permettront de compléter sa formation professionnelle et de s'initier aux impératifs de la recherche, du développement expérimental, de la fabrication et de la gestion en milieu industriel.

MAÎTRISE EN SCIENCES EXPÉRIMENTALES DE LA SANTÉ

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

MAÎTRISE EN VIROLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE

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

LES DIPLÔMÉS (67)

DOCTORAT EN BIOLOGIE

Julie Auclair
Richard Villemur, dir. rech.
Projet : Analyse de la diversité fonctionnelle d'un biofilm impliqué dans l'élimination des nitrates en eau salée : étude du biofilm dénitrifiant du Biodôme de Montréal.

Hayet Belmeskine
Michel Fournier, dir. rech. et Louise Vandelac et Sami Haddad, co-dir.
Projet : Étude écotoxicologique du site de Mercier soumis aux impacts de l'incinérateur de déchets dangereux.

Sébastien Bigras
Richard Villemur, dir. rech. et Serge Parent, co-dir. rech.
Projet : Caractérisation de la flore microbienne de bioréacteurs effectuant de la déphosphatation biologique à partir d'affluents piscicoles synthétiques ou naturels.

Ariane Bisaillon
Réjean Beaudet, dir. rech. et Richard Villemur, co-dir. rech.
Projet : Études des déshalogénases réductrices de Desulfitobacterium hafniense PCP-1.

Audrey Bruneau
Michel Fournier, dir. rech. et Michel Auffret, co-dir. rech.
Projet : Immunotoxicité des nanoparticules de Cd/S, Cd/Te et d'Ag sur des espèces modèles. Doctorat réalisé en cotutelle de thèse avec l'Université de Bretagne Occidentale.

Mélissa Caza
Charles Dozois, dir. rech. et François Lépine, co-dir. rech.
Projet : Étude des mécanismes de synthèse, de sécrétion et de dégradation des salmochélines et de l'entérobactine, et de leur implication pour la virulence de la souche Escherichia coli pathogène extra-intestinale aviaire X7122.

Jacinthe Côté
Monique Lacroix, dir. rech. et Stéphane Caillet, co-dir. rech.
Projet : Analyse des effets du procédé de jus sur le taux de récupération et la conservation des composés phénoliques de la canneberge et sur leurs propriétés.

Sébastien Crépin
Charles Dozois, dir. rech. et Josée Harel, co-dir. rech.
Projet : Rôle du système de transport du phosphate Pst et du régulon Pho dans la virulence de la souche E. coli uropathogène CFT073.

Valérie Dekimpe
Éric Déziel, dir. rech.
Projet : Étude approfondie des systèmes de communication intercellulaire chez la bactérie Pseudomonas aeruginosa.

Benjamin de Montgolfier
Daniel Cyr, dir. rech. et Céline Audet, co-dir. rech.
Projet : Rôle des connexines dans les gonades mâles d'omble de fontaine (Salvelinus fontinalis), un marqueur de maturation.

Evemie Dubé
Daniel Cyr, dir. rech. et Peter T.K. Chan, co-dir. rech.
Projet : Implication des claudines et de la barrière hémato-épididymaire dans la fertilité masculine humaine.

Julie Gauthier
Christiane Ayotte, dir. rech.
Projet : Étude du métabolisme de stéroïdes anabolisants androgènes à l'aide de modèles in vitro d'hépatocytes humains.

Myriam Jean
Abderrazzak Merzouki, dir. rech. et Claude Guertin, co-dir. rech.
Projet : Évaluation du potentiel thérapeutique des nanocomplexes pVax-GLR1/chitosane et de siARN-DPP4/chitosane pour le contrôle du diabète de type 2.

François-Xavier Lussier
François Shareck, dir. rech.
Projet : Développement de vecteurs et d'hôtes bactériens pour l'expression de protéines recombinantes et l'analyse métagénomique.

Mélanie Turgis
Monique Lacroix, dir. rech.
Projet : Étude des potentiels des bactéries lactiques combinées aux extraits végétaux à inhiber les pathogènes.

Julien Tremblay
Éric Déziel, dir. rech.
Projet : Caractérisation de la motilité de type swarming chez Pseudomonas aeruginosa.

DOCTORAT EN VIROLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Luc Bertrand
Angela Pearson, dir. rech.
Projet : Identification et caractérisation des domaines fonctionnels de la protéine UL24 du virus de l'herpès simplex 1.

Julie Couillard
Yves St-Pierre, dir. rech.
Projet : Étude de la régulation transcriptionnnelle de MMP-3 par des mécanismes épigénétiques et inflammatoires.

Sandra Fernandes
Peter Tijssen, dir. rech.
Projet : Comparaison des déterminants génétiques de l'allotropisme in vitro des souches prototypes du parvovirus porcin.

Christelle Gabriel
Albert Descoteaux, dir. rech.
Projet : Induction de « Neutrophil Extracellular Traps » par le promastigote de Leishmania chez le neutrophile humain.

Geneviève Lavoie
Yves St-Pierre, dir. rech.
Projet : Phosphorylation de la méthyltransférase de l'ADN 1 par les protéines sérine/thréonine kinases.

Maria Lymberopoulos
Angela Pearson, dir. rech.
Projet : Élucidation de l'impact de l'infection par le virus herpès simplex 1 sur le nucléole.

Gabriel Marceau
Pierre Talbot, dir. rech.
Projet : Immunosuppression transitoire induite par un coronavirus murin dans un modèle animal de la sclérose en plaques.

Isabelle Meunier
Veronika von Messling, dir. rech.
Projet : Modulation du système immunitaire inné par le virus de la grippe.

Julie Patenaude
Jacques Bernier, dir. rech.
Projet : Altérations fonctionnelles des cellules dendritiques suivant une brûlure sévère.

Penny Ann Rudd
Veronika von Messling, dir. rech.
Projet : Characterization of canine distemper virus neuroinvasion using a ferret model of infection.

Ronan Rouxel
Veronika von Messling, dir. rech.
Projet : Évaluation de nouvelles approches prophylactiques contre le virus de l'influenza.

MAÎTRISE EN MICROBIOLOGIE APPLIQUÉE

Véronique Bougie
Richard Villemur, dir. rech. et Pierre Juteau, co-dir. rech.
Projet : Diversité bactérienne d'un biofilm impliqué dans la biodégradation du thiocyanate et cyanate.

Josée Castonguay-Vanier
Éric Déziel, dir. rech.
Projet : Drosophila melanogaster comme hôte-modèle alternatif pour l'étude de la virulence de microorganismes pathogènes.

Jean-Philippe Dumais
Éric Déziel, dir. rech.
Projet : Étude de la régulation de la production des 4-hydroxy-3-méthyl-2-alkylquinolines chez Burkholderia ambifaria et B. thailandensis.

David-Alexandre Fauvelle
François Lépine, dir. rech.
Projet : Purification et étude des protéines PQSB et PQSC de la voie de biosynthèse des HAQ chez Pseudomonas aeruginosa.

Marie-Hélène Fortin
Monique Lacroix, dir. rech. et Claude Champagne, co-dir. rech.
Projet : Stratégies technologiques utilisées pour améliorer la viabilité et la rétention de bactéries probiotiques dans le fromage cheddar frais.

Rima Habib
Charles Dozois, dir. rech.
Projet : Caractérisation des rôles des régulateurs de l'homéostasie du fer chez une souche uropathogène d'Escherichia coli causant des infections extra-intestinales.

Marianne Imbeau
Richard Villemur, dir. rech. et Pierre Payment, co-dir. rech.
Projet : Identification des sources de contamination fécale dans les eaux de surface par détection de l'ADN mitochondrial comme marqueur spécifique d'espèce.

Chantal Lachance
François Lépine, dir. rech. et Pierre Juteau, co-dir. rech.
Projet : Comparaison des capacités de biodégradation du 17-beta-estradiol chez différentes bactéries isolées d'un traitement biologique par boues activées.

Julie Ménard
Éric Déziel, dir. rech. et Pierre Juteau, co-dir. rech.
Projet : Enrichissement et caractérisation des populations bactériennes capables d'utiliser le thiocyanate et le cyanate.

Perlette Takala Nouaze
Monique Lacroix, dir. rech.
Projet : Mise au point des films d'enrobages et d'emballages et l'évaluation de leurs propriétés antimicrobiennes en combinaison avec les traitements physiques.

Julianne Ouellette
Richard Villemur, dir. rech.
Projet : Développement d'un procédé à deux phases liquides permettant l'extraction, la concentration et la biodégradation de modulateurs endocriniens.

Mariane Séguin
Éric Déziel, dir. rech.
Projet : La régulation de RsmA chez Pseudomonas aeruginosa.

Narin Srei
Claude Guertin, dir. rech.
Projet : Identification des facteurs permettant d'optimiser la production de Beauveria bassiana et les impacts sur la virulence.

Karine Trudeau
Monique Lacroix, dir. rech. et François Shareck, co-dir. rech.
Projet : Étude des mécanismes de radiorésistance et radio-sensibilisation bactérienne lors de l'irradiation gamma.

MAÎTRISE EN SCIENCES EXPÉRIMENTALES DE LA SANTÉ

Francis Antoine
Denis Girard, dir. rech.
Projet : Activation des neutrophiles par le trioxyde d'arsenic : le rôle de la protéine kinase Syk.

Thérésa Choisi
Patrick Devine, dir. rech.
Projet : L'hormone anti-müllerienne : expression, régulation et biomarqueur des follicules ovariens.

Hamida Djouder
Michel Fournier, dir. rech. et Rémi Lebrun, co-dir. rech.
Projet : Efficacité d'un procédé membranaire pour le traitement des eaux usées.

Charles Dupras
Jacques Bernier, dir. rech.
Projet : Modulation apoptotique de paramètres épigénétiques – implication de l'histone désacétylase 5 et des histones H3.

Sophie Dussault
Michel Fournier, dir. rech. et Monique Boily, co-dir. rech.
Projet : Effet des pesticides d'origine agricole provenant de sous bassins de la rivière Yamaska sur le système immunitaire et les antioxydants du ouaouaron (Lithobates catesbeianus).

David Garcês-Gonçalves
Denis Girard, dir. rech.
Projet : Propriétés pro-inflammatoires in vitro et in vivo des nanoparticules de TiO_2.

Bruno Johnson
Jacques Bernier, dir. rech.
Projet : Impact des modifications post-traductionnelles de type O-N-acetylglucosamine lors de l'apoptose des lymphocytes T.

Steven Jones
Daniel Cyr, dir. rech.
Projet : Regulation and characterization of the ATP-binding cassette transporter-B1 in the epididymis and epididymal spermatozoa of the rat.

Mireille Plouffe-Malette
Patrick Devine, dir. rech. et Philip Spear, co-dir. rech.
Projet : Détermination des effets de l'intensité de l'activité agricole sur le développement et l'intégrité du système reproducteur des populations de ouaouaron (Lithobates catesbeianus) du bassin versant de la rivière Yamaska.

Sandra Pittet
Michel Charbonneau, dir. rech.
Projet : Diminution de l'activité de la télomérase par des mécanismes dépendants du récepteur Ah (hydrocarbures aromatiques polycycliques) dans des cellules mammaires cancéreuses humaines.

Patricia Rivest
Thomas Sanderson, dir. rech.
Projet : Effets de certains pesticides sur l'enzyme aromatase chez les souris bioluminescentes et sur la voie de signalisation dépendante des androgènes dans les cellules de la prostate cancéreuses humaines (LNCaP).

Marie-Michelle Simon
Denis Girard, dir. rech.
Projet : Dégradation, phosphorylation et devenir des protéines du cytosquelette moésine et ezrine durant l'apoptose du neutrophile humain.

MAÎTRISE EN VIROLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Marie-Eve Bilodeau
Alain Lamarre, dir. rech.
Projet : Impact du virus de l'hépatite C sur les cellules du système immunitaire.

Frédéric Bouchard
Yves St-Pierre, dir. rech.
Projet : Rôle d'EGR-1 dans la croissance du lymphome.

Véronique Bouchard-Lévesque
Peter Tijssen, dir. rech.
Projet : Structure et fonction de la partie unique de la protéine VP1 du parvovirus porcin.

Amélie Bourget
Angela Pearson, dir. rech.
Projet : Réorganisation nucléolaire des neurones suite à une infection par le virus de l'herpès simplex 1.

Alexandre Castan
Veronika von Messling, dir. rech.
Projet : Plasticité de la région hypervariable entre les gènes de la matrice et de la fusion du virus de la maladie de Carré.

Tania Charpentier
Alain Lamarre, dir. rech.
Projet : Impact du répertoire des lymphocytes B sur le développement de réponses immunitaires cellulaires antivirales.

Matthieu Daugan
Alain Lamarre, dir. rech.
Projet : Étude de l'apparition tardive des anticorps neutralisants dans le cadre d'une infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire.

Jessica Desjardins
Pierre Talbot, dir. rech. et Marc Desforges, co-dir. rech.
Projet : Rôle des protéines accessoires du coronavirus humain OC43.

Huda Hyjazie
Angela Pearson, dir. rech.
Projet : Factors involved in alternative polyadenylation during herpes simplex virus 1 infection.

Rayan Lemaire
Peter Tijssen, dir. rech.
Projet : Morphogenèse de la capside du parvovirus porcin.

Carolina Plazas Gomez
Albert Descoteaux, dir. rech.
Projet : Rôle de la protéine tyrosine phosphatase SHP-1 dans la biogenèse du phagolysosome.

Carolina Sanabria Solano
Angela Pearson, dir. rech. et Yves Langelier, co-dir. rech.
Projet : Le rôle d'UL24 dans la régulation génique de la protéine R1 de la ribonucléotide réductase du virus de l'herpès simplex de type 1.

Jean-Christophe Simard
Denis Girard, dir. rech. et Philippe Tessier, co-dir. rech.
Projet : Étude du rôle des protéines S100A8 et S100A9 dans la physiologie des neutrophiles humains.

Xiao-Xiang Wong
Veronika von Messling, dir. rech.
Projet : Characterisation of epithelial cells infection by Morbilliviruses.

LES CONFÉRENCES

Interactions entre les cellules myéloïdes et leur microenvironnement
Geneviève Despars, Ph.D.
Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
Université de Montréal

New functions of herpes simplex virus tegument proteins
James Smiley, Ph.D.
University of Alberta

Le microenvironnement apoptotique et la reprogrammation macrophagienne : Quand Hyde devient Jekyll ou l'inverse...
Jean-François Cailhier, M.D., Ph.D., F.R.C.P.(c)
Université de Montréal
Institut du Cancer de Montréal / CRCHUM

Arbovirus : de la transmission à l'entrée cellulaire
Pierre-Yves Lozach, Ph.D.
Helenius group, Institut f. Biochemie, Zürich, Suisse

Rôle des cytokines gc dépendantes dans la différenciation des lymphocytes T CD8+ mémoires après infection virale
Hélène Decaluwe, M.D., Ph.D., F.R.C.P.C.
Centre de recherche de l'hôpital Sainte-Justine
Hôpital Sainte-Justine

Effets des contaminants de l'environnement sur la réponse immunitaire : intégration des impacts sur la résistance aux infections virales
Stéphane Pillet, Ph.D.
Laboratoire National de microbiologie
Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg, Manitoba

Impacts du réchauffement climatique sur les microorganismes des régions polaires
Étienne Yergeau, Ph.D.
Conseil national de recherches Canada
Institut de recherche en biotechnologie

Phage-mediated inhibition of bacterial group behaviors: An insight into new antibacterial strategies
You-Hee Cho, Ph.D.
Seoul National University

Étude d'ARN non-codants microbiens
Jonathan Perreault, Ph.D.
Yale University

Revealing the hidden treasures of non-structural 4B protein during hepatitis C virus infection
Kouacou Konan, Ph.D.
Penn State University, USA

La microbiogéochimie des gaz à l'état de trace – Comprendre, exploiter et préserver la fonction biogéochimique des micro-organismes
Philippe Constant, Ph.D.
Max-Planck-Institute for Terrestrial
Department of Biogeochemistry

La biotechnologie : quelques approches de production de produits à valeur ajoutée
Faouzi Ben Rebah, Ph.D
Institut National des Sciences et
Technologies de la Mer Centre de Sfax, Tunisie

Renewable Energy Production from Residual Biomass and Wastewater Using Microbial Fuel Cell Technology
Tunc Catal, Ph.D.
Environmental Change Institute
National University of Ireland, Galway

Dramatic rearrangement of the nuclear envelope by HIV-1
Andrew J. Mouland, Ph.D.
McGill University, Lady Davis Institute for Medical Research

Generation of Longer Emission Wavelength Red Fluorescent Proteins Using Computationally Designed Libraries
Roberto Chica, Ph.D.
Université d'Ottawa

Perception de l'environnement par les germes du genre Pseudomonas
Sylvie Chevalier, Ph.D.
Université de Rouen

Targeting aminopeptidases of malaria parasites for new drug discovery
John P. Dalton, Ph.D.
Institut de parasitologie, Université McGill

Des nanosystèmes pour améliorer la vectorisation de molécules thérapeutiques
Carole Lavigne, Ph.D.
Laboratoire national de microbiologie
Agence de la santé publique du Canada

Genetic and Environmental Toxicology in an Epigenetics Era
Catherine B. Klein, Ph.D.
NYU School of Medicine

Dictyostelium discoideum : un allié dans notre compréhension de la virulence bactérienne
Steve Charrette, Ph.D.
Université Laval

Contrôle traductionnel par Leishmania : Un nouveau mécanisme de survie du parasite
Maritza Jaramillo Patino, Ph.D.
Université McGill

Human Cytomegalovirus DNA Polymerase and Nucleolin: New insights into the role of a cellular protein in viral DNA synthesis
Blair Strang, Ph.D.
Harvard Medical School

Antigen recognition by T cells and NKT cells
Laurent Gapin, Ph.D.
University of Colorado Denver and National Jewish Health

Impact of retinoic acid and IL-15 on the response to oral antigens
Valérie Abadie, Ph.D.
University of Chicago

Understanding the mechanism of thymocyte differentiation
Vibhuti P. Dave, Ph.D.
Institut de recherches cliniques de Montréal

Implications des dérivés réactifs de l'oxygène de la mitochondrie et des interactions cellulaires dans les processus inflammatoires
Martin Pelletier, Ph.D.
National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS)
National Institutes of Health (NIH)

Wnt4 et les interactions lymphostromales : plus qu'un simple facteur de survie
Krista Heinonen, Ph.D.
Université de Montréal

Blending Novel Proteomics Methodologies with Systems for the Investigation of Viral Hemorrhagic Fever Pathogenesis
Jason Kindrachuk, Ph.D.
Emerging Viral Pathogens Section
National Institutes of Health (NIH)

Interactions hôte-arbovirus : transmission et entrée cellulaire des bunyavirus
Pierre-Yves Lozach, Ph.D.
ETH Zurich, Switzerland

Setting the dock: A molecular timer controls HIV-1 immune evasion
Jimmy Dikeakos, Ph.D.
Oregon Health & Science University

Emerging roles of epithelial responses in the maintenance of intestinal immune homeostasis
Andy Wullaert, Ph.D.
University of Cologne

The immune response to Leishmania donovani
Paul Kaye, Ph.D., FRCPath
University of York

Détecter le monde moléculaire en temps réel à l'aide d'interrupteurs biomoléculaires fluorescents ou électroniques
Alexis Vallée-Bélisle, Ph.D.
University of California

DCIR et VIH-1, une interaction qui mène à une infection virale productive
Michel J. Tremblay, Ph.D.
Université Laval

Clinical and subclinical Chair in Gap Junctions and Disease
Dale W. Laird, Ph.D.
University of Western Ontario

Des histoires d'enzymes hémiques, de la liaison du substrat aux réactions d'oxydation en passant par l'activation de l'oxygène moléculaire
Manon Couture, Ph.D.
Université Laval

Male Reproductive Toxicology: A Petri dish is not a scrotum, but it can be useful
Robert Chapin, Ph.D.
Drug Safety Research and Development
Pfizer Global Research and Development

Enzymologie computationnelle : Promesses et défis
Guillaume Lamoureux, Ph.D.
Concordia University

Régulation homéostatique des lymphocytes T CD4 mémoires
Souheil Younes, Ph.D.
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
National Institutes of Health (NIH)

Impact de l'hémolyse sur l'immunité anti-Plasmodium
Tatiana Scorza, Ph.D.
UQAM

Conformational changes of the HIV-1 gp120: structure and function
Andrés Finzi, Ph.D.
Université de Montréal
Centre de recherche du CHUM

Peptides de synthèse : De la physiologie au médicament
David Chatenet, Ph.D.
INRS-Centre INRS–Institut Armand-Frappier

La chimie computationnelle et le développement de molécules bioactives : Étude de cibles thérapeutiques, conception de ligands, et prédictions de métabolisme et de toxicité
Valérie Campagna-Slater, Ph.D.
Conseil national de recherches Canada
Institut de recherche en biotechnologie

Toxicité de substances environnementales et médicales sur le développement des cellules germinales mâles
Géraldine Delbès, Ph.D.
Centre de santé de l'Université McGill

Les perturbateurs endocriniens et le développement testiculaire : qu'en est-il des cellules germinales?
Martine Culty, Ph.D.
Research Institute of the MUHC
McGill University

Novel functions of intestinal B cells in health and disease
Jörg Fritz, Ph.D.
McGill University

Les déterminants de la protection contre les infections virales : cibles potentielles des contaminants de l'environnement
Stéphane Pillet, Ph.D.
Institut de recherche du centre universitaire de santé McGill
Université McGill

Rôles des protéines TRAF3 et TRAF6 dans le contrôle des réponses immunitaires innées et inflammatoires
Marc Servant, Ph.D.
Université de Montréal

Cell restriction of HIV
Chen Liang, Ph.D.
Lady Davis Institute, McGill University

Comparative sequence analysis, a powerful discovery tool for unrecognized biological functions
Zoltan Zadori, Ph.D.
Semmelweis University, Budapest

Impact of Chemical Substances on Male Reproduction
Wilma G. Kempinas, Ph.D.
Institut des biosciences – UNESP
Botucatu, São Paulo, Brésil

LES SERVICES TECHNIQUES

SERVICES D'ANALYSE PROTÉOMIQUE

Le service d'analyse protéomique dirigé par le professeur François Lépine (Ph.D. Chimie), est offert à la communauté scientifique pour l'identification de protéines isolées de microorganismes ou de tissus d'organismes supérieurs. Ce service est, entre autres, équipé d'un Q-Trap 2000 de la compagnie Applied Biosystems couplé à une nanopompe Agilent pour la chromatographie liquide capillaire pouvant fonctionner en mode d'infusion direct et opérer en mode positif et négatif. Les analyses peuvent être faites à un balayage de masses jusqu'à 1 700 m/z et il est également possible d'effectuer une variété d'expériences de MS/MS comme l'analyse d'ions filles, d'ions parents et de perte de fragments neutres. Cet appareil utilise divers modes d'ionisation comme l'« electrospray » et le « nanospray ». Il est également en mesure de donner des informations sur la masse de peptides triptyques et leur séquence en acides aminés, en plus de servir à déterminer des modifications post-traductionnelles comme la phosphorylation, l'addition de sucres sur des protéines, etc.

Personne-ressource : A. Nikolakakis
Téléphone : 450 687-5010, poste 4261
Courriel : Anastasia.Nikolakakis@iaf.inrs.ca

LE CENTRE DE BIOLOGIE EXPÉRIMENTAL (CBE)/CENTRE NATIONAL DE BIOLOGIE EXPÉRIMENTALE (CNBE)

Le Centre de biologie expérimental dirigé par Monsieur Mario C. Filion, Ph.D. et son équipe offre de l'espace locatif pour l'hébergement d'animaux et de la recherche contractuelle clé en main pour le milieu académique et l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. Le CBE/CNBE compte 12 000 m² d'espace locatif répartis en 78 salles et suites d'hébergement pouvant accueillir de nombreuses espèces animales (rongeurs, lapins, chiens, porcs, moutons, chèvres, furets, primates non-humains et autres). Les installations modulaires du CBE/CNBE offrent des niveaux de confinement 1, 2 et 3 ainsi qu'une salle de chirurgie et trois salles de nécropsie pour les usagers. Le CBE/CNBE dépasse les normes présentes en matière de réglementations animales, par sa conception moderne et par l'enrichissement de l'environnement animal. Il est accrédité par le Conseil Canadien de Protection des Animaux (CCPA) et par l'Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC International). Le CBE/CNBE offre une gamme de services clé en main comprenant l'évaluation de la toxicité et la pharmacocinétique d'un composé. Le Centre offre également de la recherche contractuelle pour déterminer l'efficacité d'un traitement dans plusieurs domaines thérapeutiques : maladies infectieuses (niveau 2 et 3), vaccin, oncologie, dermatologie, allergie, inflammation, arthrite, maladies autoimmunes, innocuité des cellules souches, hypercholestérolémie, hyperglycémie, diabète, obésité, cicatrisation des plaies, hématologie, nutrition et identification des biomarqueurs.

Personne-ressource : Mario C. Filion
Téléphone : 450 687-5010, poste 4396
Télécopieur : 450 686-5592
Courriel : mario.filion@iaf.inrs.ca

CONSULTATION EN BIOSTATISTIQUE

Sous la responsabilité du Pr Marie-Élise Parent, le service de consultation en biostatistique fournit aux membres de la communauté scientifique le soutien nécessaire à l'application des méthodes statistiques dans le domaine de l'épidémiologie. Les services offerts incluent la planification d'études pour fins d'analyses, le calcul de taille d'échantillon, le choix de l'approche appropriée pour l'entrée et l'analyse des données, l'exécution des analyses statistiques, la présentation et l'interprétation des résultats.

Personne-ressource : Marie-Élise Parent
Téléphone : 450 687-5010
Courriel : Marie-Elise.Parent@iaf.inrs.ca

LABORATOIRE D'ANALYSE DE BÉRYLLIUM (BELPT)

Sous la responsabilité du Pr Michel Fournier, le laboratoire de biologie médicale pour les tests *BeLPT* (Test de prolifération des lymphocytes en présence de béryllium) se concentre sur un test de criblage afin de déceler les travailleurs sensibilisés au béryllium. Ce service est sous la responsabilité de l'équipe du Pr Fournier, notamment madame Pauline Brousseau, Ph.D., cette dernière étant impliquée dans la problématique du béryllium au Québec depuis 2001. Elle a entre autres participé à l'étude de concordance du BeLPT, pilotée par l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).

Des données épidémiologiques, disponibles pour le Québec et les États-Unis, montrent bien que des travailleurs exposés à diverses poussières sont de plus en plus nombreux à développer des hypersensibilités. Le programme en cours au Centre INRS–Institut Armand-Frappier concerne toute la problématique en rapport avec le béryllium. À cause de ses propriétés physicochimiques, le béryllium est un métal très largement utilisé, car il confère des propriétés de malléabilité à d'autres métaux comme l'aluminium et le cuivre. Lors de l'usinage de ces alliages, les travailleurs sont exposés aux poussières de béryllium et certains développeront une hypersensibilité qui pourra conduire au développement de la bérylliose chronique.

Personne-ressource : Pauline Brousseau
Téléphone : 450 687-5010
Télécopieur : 450 686-8821
Courriel : pauline.brousseau@iaf.inrs.ca

LABORATOIRE D'HISTOCOMPATIBILITÉ

Placé sous la responsabilité du professeur Claude Daniel, le Laboratoire d'histocompatibilité, créé il y a plus de 35 ans, assure le service de typage immunologique des tissus en vue d'établir la compatibilité entre les donneurs et les patients en attente d'une greffe d'organe, et ce, de façon à maximiser la réussite de la greffe. Le service est disponible 24 h/24. Les tests sont effectués pour les greffes de rein, de cœur, de cornée, de poumon et de pancréas. Le Laboratoire d'histocompatibilité offre des services aux unités de transplantation de plusieurs hôpitaux de la grande région de Montréal, représentant environ 60 % des analyses effectuées au Québec. Les tests sont effectués pour les greffes de rein, de cœur, de cornée, de poumon et de pancréas. Le laboratoire œuvre au sein du réseau Québec-Transplant, en collaboration avec les laboratoires de l'hôpital Royal-Victoria et du Centre hospitalier universitaire de Québec.

Personne-ressource : Claude Daniel
Téléphone : 450 687-5010
Courriel : claude.daniel@iaf.inrs.ca

MICROSCOPIE CONFOCALE ET LABORATOIRE DE CYTOMÉRIE

Placé sous la direction du professeur Albert Descoteaux, le service de microscopie confocale et d'imagerie digitale occupe une place importante au sein de la communauté scientifique du Centre INRS–Institut Armand-Frappier ; il dessert une clientèle provenant d'une vingtaine de laboratoires, avec plus de 65 utilisateurs. Le laboratoire est doté d'un cytomètre BD FACS Calibur à deux lasers qui permet d'effectuer des analyses de routine comme l'expression de marqueurs de surface et la caractérisation de populations cellulaires. Le système de microscopie confocale BioRad Radiance 2000 est quant à lui un instrument de pointe permettant l'étude de divers processus biologiques sur plans cellulaire et subcellulaire tels le « trafficking » intracellulaire et la localisation de molécules d'agents pathogènes.

Personne-ressource : Jessy Tremblay
Téléphone : 450 687-5010, poste 4314
Courriel : jessy.tremblay@iaf.inrs.ca

MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Ce service est dirigé par le Pr Peter Tijssen et il offre des services de microscopie électronique en transmission à toute la communauté scientifique. Ce service est ainsi en mesure d'identifier des virus et bactéries (Gram positif ou négatif) de toutes provenances, autant dans des échantillons cliniques que des cultures cellulaires. Le service de microscopie électronique se spécialise également dans le contrôle de qualité de fractions virales, de quantification de virus à l'aide de sphères de latex à concentration connue par coloration négative, de l'étude de la cinétique et la morphogenèse virale, de la recherche de rétrovirus dans des cellules infectées et enfin de la morphologie cellulaire.

Personne-ressource : Micheline Letarte
Téléphone : 450 687-5010, poste 4388
Courriel : micheline.letarte@iaf.inrs.ca

PLATEFORME ROBOTIQUE DE CRIBLAGE À HAUT DÉBIT

Placé sous la direction du professeur Charles M. Dozois, le service de plateforme robotique de criblage à haut débit est mis à la disposition des professeurs du Centre INRS–Institut Armand-Frappier, de la communauté scientifique et des entreprises. Cette plateforme de criblage est composée d'un « repiqueur » de colonie qui permet de traiter jusqu'à 10 000 clones par jour, d'un robot de type « liquid handler » intégré avec divers appareils permettant le stockage robotique thermorégulé des échantillons, la lecture de codes-barres assurant un système de suivi de chaque échantillon ainsi que la lecture de la fluorescence, de l'absorbance et de la luminescence. Le nombre de tests pouvant être effectués varie en fonction de leur complexité. Un volet génomique est aussi disponible par l'intermédiaire d'une imprimante à puce qui permet de réaliser à la demande des puces à ADN ou d'autres composés (protéines, sucres, etc.). Le traitement et l'analyse sont effectués grâce à une station d'hybridation et de lavage automatisée ainsi que d'un lecteur de lame équipé de deux lasers.

Personne-ressource : Sébastien Houle
Téléphone : 450 687-5010, poste 4216
Courriel : sebastien.houle@iaf.inrs.ca

SPECTROMÉTRIE DE MASSE

Le service de spectrométrie de masse est également dirigé par le Pr François Lépine, il est offert à la communauté scientifique et est dédié à l'identification de molécules organiques, l'analyse de produits naturels, la quantification de métabolites de produits pharmaceutiques, l'analyse de polluants à l'état de traces, la détermination du poids moléculaire de protéines, le séquençage de peptides, etc. Le service est entre autres équipé d'un triple quadrupole Quattro II de Micromass équipé d'interfaces de chromatographie gazeuse et liquide. Il peut opérer en mode positif et négatif et peut procéder à un balayage de masses jusqu'à 4 000 m/z. Il peut effectuer une variété d'expériences de MS/MS comme l'analyse d'ions filles, d'ions parents et de perte de fragments neutres. Il utilise divers modes d'ionisation comme l'impact électronique (EI), l'ionisation chimique (CI), l'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI), l' « electrospray » et le « nanospray ».
Il possède une interface pour la chromatographie gazeuse avec un chromatographe en phase gazeuse HP 6890. Il possède également une interface pour chromatographie liquide avec un HPLC HP 1100 équipé d'un injecteur automatique et d'un détecteur UV.
Il possède également les logiciels pour l'analyse de peptides et de protéines.

Personne-ressource : Sylvain Milot
Téléphone : 450 687-5010, poste 4261
Courriel : Sylvain.Milot@iaf.inrs.ca

LES EMPLOYÉS

DIRECTION

DIRECTEUR
Charles Dozois

SECRÉTAIRE DE DIRECTION
Lise Simoneau

VALORISATION DE LA RECHERCHE

AGENT DE VALORISATION
Louise Savard

ADMINISTRATION

GESTIONNAIRE DE L'ADMINISTRATION ET DES SERVICES
Maryse Tremblay

AGENT DE GESTION FINANCIÈRE
Guylaine Lavallée

AGENT DE RECHERCHE
Chantal Thibault

TECHNICIEN EN ADMINISTRATION
Isabelle Fiola
Eric Bois

AGENT ADMINISTRATIF
Josée Labonne
Francine Leclerc

COMMIS AU DOSSIER ÉTUDIANT
Anne Philippon

COMMIS À LA COMPTABILITÉ
Josée Bonenfant
Lise Giroux
Ginette Larose

COMMIS
Josette Bourdages
Francine Labonté

SECRÉTAIRE
Ginette Déry

BIBLIOTHÈQUE

BIBLIOTHÉCAIRE
Michel Courcelles
Diane Sauvé

TECHNICIEN EN DOCUMENTATION
Danielle Chartrand

SANTÉ ET SÉCURITÉ

COORDONNATEUR SANTÉ ET SÉCURITÉ
Benoît Latreille

AGENT DE RECHERCHE
Jeannot Lettre
Salwa Sidrac-Ghali

TECHNICIEN DE LABORATOIRE
Hélène Drolet

LABORATOIRES

ASSOCIÉ DE RECHERCHE
Pauline Brousseau
Marc Desforges
Fernando Echeverry
Mariam El-Zein
Anahid Fakirian
Hélène Jacomy
Jean-François Naud
Alexandre Ouellet
Jonathan Ouellet
Esther Tarrab
Khanh Dang Vu
Deborah Weiss

AGENT DE RECHERCHE
Robert Bourbonnais
Tania Charpentier
Florence Conus
Philippe Desharnais
Julie Dufresne
Marlène Fortier
Marie-Claire Goulet
Mary Grégory
Marie-Christine Groleau
Sébastien Houle
Ramzanali Lakhani
Nicolas Le Berre
Micheline Letarte
Myriam Létourneau
Christine Matte
Sylvain Milot
Éric Morneau
Louise Nadon
Anastasia Nikolakakis
Nathalie Parenteau
Hugues Richard
Mounia Senhaji Rhazi
Jessy Tremblay
Louise Wilson

ASSISTANT DE RECHERCHE
Pauline Ferrand
François Mathieu
Marie-Ève Rivard
Noutcheka St-Félix
Job Charles Stinfil

AGENT TECHNIQUE
Alain Charlebois
Gérard Dussault

TECHNICIEN DE LABORATOIRE
Martine Caplette
Micheline Chénard
Louise Courtemanche
Ginette Denis
Catherine Diez
Rita Douangpanya
Pauline Fournier
Chanthima Gagné P.
Carole Glavicich
Claudine Hamelin
Philippe Isabelle
Annie Jomphe-Chevrier
Guylaine Lassonde
Martine Lavoie
Johanne Lemay
Natacha Lo Vullo
Josée Mercier
Mariane Mercier
Nicolas Paquet
Julie Payet
Manon Peat
Stéphane Salmieri
Frédéric Séguin
Julie St-Onge

AGENT ADMINISTRATIF
Carole Godin

SECRÉTAIRE
Laurie Gemme

COMMIS À LA RECHERCHE
Sylvie Moreau

AIDE TECHNIQUE RECHERCHE
Karine Labelle
Sonia Racine

COORDINATION Louise Savard, Lise Simoneau et Maryse Tremblay
RÉVISION Louise Savard
DESIGN GRAPHIQUE Gauthier designers
PHOTOGRAPHIE Christian Fleury et plusieurs de nos professeurs

Le rapport d'activités 2011-2012 du Centre INRS–Institut Armand-Frappier
est disponible en format électronique au **www.inrs.ca**



Institut national de la recherche scientifique, Centre INRS–Institut Armand-Frappier
531, boulevard des Prairies, Laval (Québec) H7V 1B7
Téléphone : 450 687-5010 Télécopieur : 450 686-5501
www.iaf.inrs.ca

Membre du Réseau International des Instituts Pasteur
www.pasteur.fr
www.pasteur-international.org