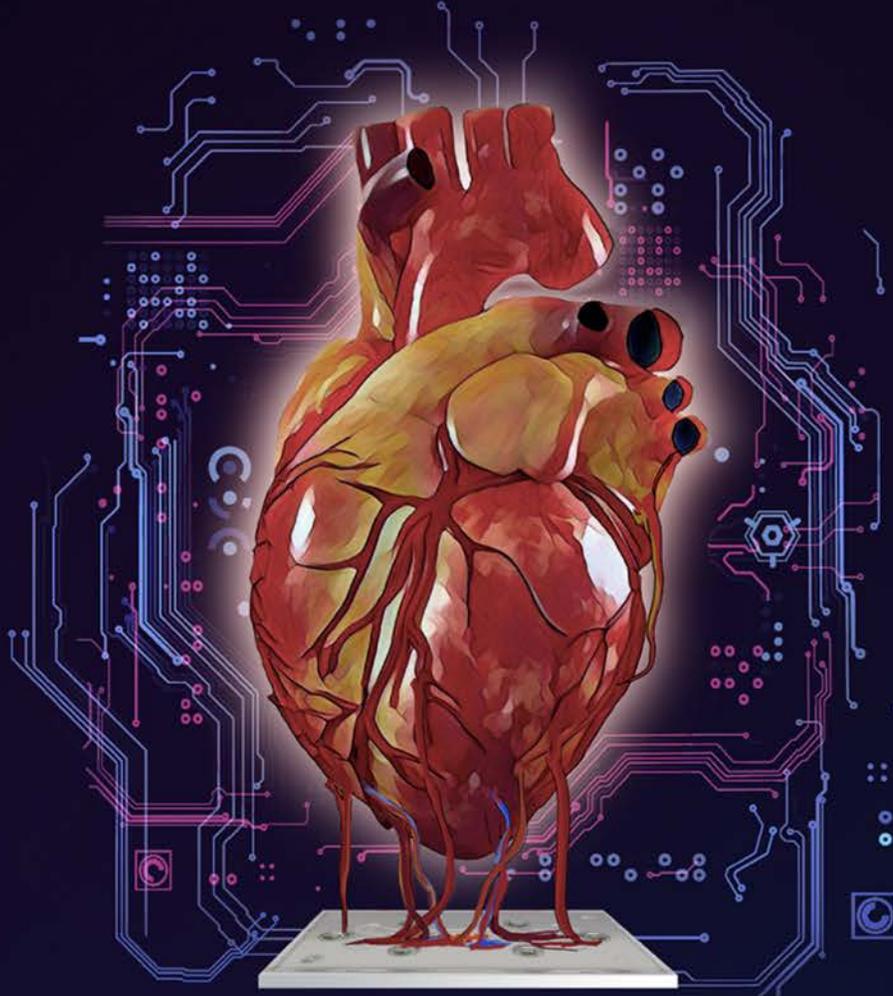


JOURNÉE DE LA RECHERCHE

GABRIEL L. PLAA

en pharmacologie et physiologie



Vendredi

27/05

2022

dès 8h

Conférencière invitée :

Sara S. Nunes de Vasconcelos, PhD

Associate Professor, Institute of Biomedical Engineering
University of Toronto

*"Engineered multicellular living systems as fundamental tools
in discovery and translation"*

Université de Montréal

Agora du pavillon Jean-Coutu
2940, chemin de Polytechnique
Montréal, QC H3T 1J4

Département de pharmacologie
et physiologie
Faculté de médecine

Université 
de Montréal
et du monde.



JOURNÉE DE LA RECHERCHE

GABRIEL L. PLAA

en pharmacologie et physiologie

LES MEMBRES DU COMITÉ ORGANISATEUR

Yassine EL BAKKOURI, Représentant étudiant

Véronique LAPLANTE, Représentante étudiante

Linda Ann BEAUPRÉ

Philippe COMTOIS

Rafael NAJMANOVICH

Lamia OUALI

Line PARISEAU

Noël RAYNAL

Houman SAVOJI

Sébastien TALBOT

LES MEMBRES DU COMITÉ DE SÉLECTION DES PRÉSENTATIONS ORALES

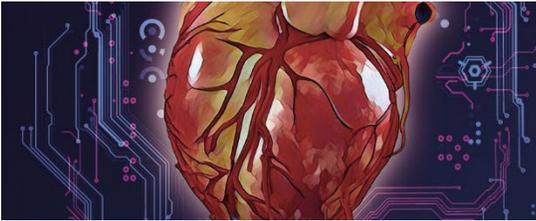
Philippe COMTOIS

Rafael NAJMANOVICH

Noël RAYNAL

Houman SAVOJI

Sébastien TALBOT



JOURNÉE DE LA RECHERCHE

GABRIEL L. PLAA

en pharmacologie et physiologie

JURY

27 mai 2022

PRÉSENTATIONS ORALES - AM & PM

3 prix sur 10 présentations seront attribués

8 h 45 à 10 h et 13 h 30 à 14 h 45

	Michèle BROCHU
	Audrey CLAING
	Louis-Éric TRUDEAU

PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE - AM

1 prix par groupe sera attribué

11 h à 12 h 30

GROUPE A
1 À 4

Alexandre DUBRAC
Benjamin LE GAC

GROUPE B
5 À 14

Jean-François GAUCHAT
Amandine EVEN

GROUPE C
15 À 24

Rafael NAJMANOVICH
Anaïs DARRACQ

GROUPE D
25 À 33

Noël RAYNAL
Iness CHARFI

GROUPE E
34 À 42

Anne-Noël SAMAHA
Hânieh MOHAMMADI

PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE - PM

1 prix par groupe sera attribué

14 h 45 à 16 h 15

GROUPE F
43 À 52

Matthieu RUIZ
Casimiro GERARDUZZI

GROUPE G
53 À 62

Alexandre DUBRAC
Réjean COUTURE

GROUPE H
63 À 72

Lucie PARENT
Vincent JACQUEMET

GROUPE I
73 À 83

Jean-Philippe GRATTON
Guy ROUSSEAU

GROUPE HORS CONCOURS
84 À 87



Édition 2022 a été rendue possible grâce à la contribution de nos généreux commanditaires, que nous tenons à remercier.







MGJ

Séquençage à haut débit (NGS)

L'innovation en sciences de la vie

Pour plus d'informations:

Émilie Gagnon Cartier, MSc. & MBA

Spécialiste des ventes techniques,
Montréal, Canada

E-mail: ecartier@mgi-tech.com



Web



LinkedIn



**« ENGINEERED MULTICELLULAR LIVING SYSTEMS AS
FUNDAMENTAL TOOLS IN DISCOVERY AND TRANSLATION »**



Conférencière invitée :

D^{re} Sara S. Nunes Vasconcelos

Associate Professor,
Institute of Biomedical Engineering
University of Toronto

Les progrès en génie tissulaire ont joué un rôle déterminant dans l'avancement de la médecine régénérative, de la mise en place de stratégies de régénération cellulaire jusqu'au développement de systèmes biomimétiques in vitro pour améliorer notre compréhension de la physiopathologie des maladies et pour tester des médicaments. Dans cette conférence, je couvrirai les principales contributions de mon laboratoire dans 1) le développement des stratégies de vascularisation efficaces pour la régénération des organes dans les maladies cardiovasculaires et le diabète et 2) dans la création des modèles in vitro de la maladie. En particulier, je discuterai de la façon dont les micro-vaisseaux peuvent soutenir la re-muscularisation dans des modèles de maladies complexes tels que l'infarctus du myocarde (IM) dans des modèles animaux de diabète de type 2 qui reflètent mieux les conditions de co-morbidité présentes en clinique chez les patients souffrants d'IM. Je décrirai également les différents modèles de maladies cardiaques que nous avons développés et comment ils ont contribué à notre compréhension de la maladie et fourni un aperçu du mécanisme d'action de nouveaux médicaments.

Progress in tissue engineering has been instrumental in advancing the regenerative medicine field, from enabling cell-based regeneration strategies to developing in vitro biomimetic systems to improve our understanding of disease pathophysiology and for drug testing. In this talk, I will cover the major contributions of my lab to 1) developing effective vascularization strategies for organ regeneration in cardiovascular diseases and diabetes and 2) creating in vitro models of disease. In particular, I will discuss how microvessels can support remuscularization in complex disease models such as myocardial infarction (MI) in animal models of type 2 diabetes that better reflect the co-morbid conditions present in the clinic in patients with MI. I will also describe the different cardiac disease models we developed and how they have contributed to our understanding of disease and provided insight into the mechanism of action of potential drugs.



Historique – Journée Gabriel L. Plaa

Jeune toxicologue dont la carrière était en pleine ascension, Gabriel L. Plaa a été recruté à titre de directeur du Département de pharmacologie en 1967, poste qu'il a occupé pendant 12 ans. Ses fonctions administratives ne l'ont jamais empêché de poursuivre une carrière extrêmement productive en recherche fondamentale, axée sur l'étude des mécanismes d'action de l'hépatotoxicité et de la cholestase. Sa productivité scientifique exceptionnelle, plus de 300 publications auxquelles s'ajoutent plusieurs livres et chapitres de livres, ainsi que la présidence de nombreuses sociétés savantes de pharmacologie et de toxicologie, lui ont valu une remarquable reconnaissance internationale.

En 1996, le nom de Gabriel L. Plaa s'est spontanément imposé lors du « baptême » de la création d'une Journée de la recherche au Département de pharmacologie de l'époque. Nombreux furent les participants dynamiques et ravis. Fiers de ce franc succès, les organisateurs en firent dès lors un événement annuel.

En 2016, une nouvelle organisation voit le jour au sein de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal : le Département de pharmacologie et physiologie, qui couvre maintenant trois importantes disciplines, soit la pharmacologie, la physiologie et le génie biomédical. La famille grandissant, il allait de soi que la Journée s'adapte et accueille tous les membres du nouveau Département en devenant la Journée de la recherche Gabriel L. Plaa en pharmacologie et physiologie.

En 2022, le Département de pharmacologie et physiologie poursuit la tradition en célébrant la 26^e édition de cette Journée incontournable de notre vie départementale, qui nous rappelle notre principale raison d'être : la transmission des connaissances et la formation de chercheurs chevronnés.



CMDO
Réseau de recherche en
santé cardiométabolique,
diabète et obésité

www.rrcmdo.ca

**Développer la recherche, transmettre le savoir et valoriser les connaissances
pour promouvoir la santé et la qualité de vie des Québécoises et des Québécois.**

***Vous êtes à la conquête de financement...** projet de recherche, mentorat jeune chercheur, stage étudiant ou congrès à l'international, support financier pour votre journée scientifique/activité grand public, recruter un postdoctorant à l'international...*

***Vous êtes assoiffés de formation...** camp d'hiver (formation intensive du continuum de la recherche), réunion scientifique annuelle accréditée, série webinaires, partenariats avec plus de 10 congrès à l'international, ateliers de perfectionnement, échange-étudiants...*

***Vous prospectez pour des idées novatrices et vous ne trouvez pas la pièce manquante...** nous sommes là pour vous connecter aux experts et à tous leurs outils... à l'échelle planétaire!*

Contactez-nous! Le réseau est accessible à tous et c'est gratuit! info@rrcmdo.ca



Mot du comité organisateur

Afin de déjouer la pandémie et la contrainte de distanciation physique, nous avons tenté en 2021 l'expérience de la Journée de la recherche en virtuel. Malgré le succès de cette journée, nous étions impatients de retourner aux sources de l'expérience en personne. L'état de la situation sanitaire le permettant, nous reprenons cette année nos échanges sur place pour satisfaire notre désir de rendre la vie académique stimulante et de continuer à former nos étudiants à des approches et à des questions scientifiques en perpétuelle évolution.

C'est donc, pour nous, un véritable plaisir de vous accueillir en personne dans un site différent pour la Journée de la recherche Gabriel L. Plaa du Département de pharmacologie et physiologie. Cette 26^e édition, sous le thème du cœur sur puce, est l'occasion privilégiée où toutes nos étudiantes et tous nos étudiants partagent leur savoir et où nos professionnels de recherche transmettent leur passion à travers leur enseignement.

Nous vous remercions tous de votre précieuse participation, qui fait chaque année la réelle réussite de cet événement et la richesse de notre Département. Nos remerciements tout spéciaux aux commanditaires, dont le soutien financier permet d'offrir la meilleure expérience à tous. Nous vous souhaitons donc une merveilleuse Journée de la recherche Gabriel-L.-Plaa en pharmacologie et physiologie.

Nikon **AX** Confocal Microscope System

Largest FOV possible
Highest resolution possible: 67 MP
AI integrated for optimal user experience and data analysis
Modular (# of detectors, lasers, combinable with other systems)...
Future proof.

Nikon Nikon AX R and Biopipeline solutions for high content and confocal imaging.
Les solutions Nikon AX R et Biopipeline pour criblage et imagerie confocale.



27 mai 2022

Agora du pavillon Jean-Coutu
2940, chemin de la Polytechnique, Université de Montréal

8 h	Installation des affiches	Agora
8 h 30	Mot de bienvenue	Amphithéâtre S1-151
8 h 45 – 10 h	Présentations orales	Amphithéâtre S1-151
	<i>Modérateur : Emmanuel Sy</i>	
8 h 45	MARDHY, Mohamed Walid	DÉVELOPPEMENT DE MODÈLES PRÉCLINIQUES DE SPHÉROÏDES DE NEUROBLASTOMES EN CO-CULTURE AVEC DES CELLULES NK Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
9 h	ABRAM, Pénélope	LE RÔLE DES MASTOCYTES DANS LA DÉGÉNÉRESCENCE RÉTINIENNE Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Département d'ophtalmologie, Centre de recherche-HMR.
9 h 15	PEREIRA GONÇALVES, Marina	STIMULATION DE LA PRÉSENTATION CROISÉE DE L'ANTIGÈNE DANS LES CELLULES STROMALES MÉSENCHYMALES VIA LA PERTURBATION ENDOSOMALE Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
9 h 30	CRUZ BARRERA, Monica	ÉTUDE DE L'IMPACT D'UN ENVIRONNEMENT SÉNESCENT SUR LA CROISSANCE TUMORALE CHEZ DES SOURIS HUMANISÉES Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
9 h 45	JAFARI, Arman	DÉVELOPPEMENT D'UNE BIOINK COMPOSITE POUR LA BIOIMPRESSION EN 3D D'UN CONDUIT DE VALVE CARDIAQUE À TROIS FEUILLETS Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
10 h	Pause-santé	Agora

10 h 15

Conférencière invitée

Amphithéâtre S1-151

Dre Sara S. Nunes Vasconcelos
Associate Professor,
Institute of Biomedical Engineering
University of Toronto

“Engineered multicellular living systems as fundamental tools in discovery and translation”

Modérateur : Houman Savoji

11 h – 12 h 30

Présentations par affiche

Agora

- 1 **CIABANU, Alexandra**
ANALYSE DE L'INTERACTION ENTRE CRLF1 ET L'IL23
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 2 **DESCOTEAUX, Thomas**
ACCÉLÉRATION DU LOGICIEL FLEXAID GRÂCE À L'APPRENTISSAGE MACHINE EN VUE DE CRIBLAGE VIRTUEL À ULTRA HAUT DÉBIT
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 3 **EL-HAJJ-MOUSSA-ALI, Karim**
IMPACT DE LA DIÈTE RICHE EN PROTÉINES SUR LE STRESS OXYDATIF SYSTÉMIQUE CHEZ LES RATS CIRRHOTIQUES PAR LIGATION DU CANAL BILIAIRE
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Laboratoire Hépato-Neuro, Centre de recherche du CHUM, Montréal.
- 4 **MEDINA, Augustin**
EFFETS DE L'INACTIVATION HÉPATIQUE DE LA PROTÉINE ANGPTL2 CHEZ LA SOURIS
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 5 **SAAVEDRA-TOVAR, Paola**
EXPRESSION DE CD73 ET CD39 SUR LES CELLULES NK APRÈS L'EXPOSITION À DES FIBROBLASTES SÉNESCENTS
Département de microbiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 6 **GUINDON, Simon**
LE SILDÉNAFIL : UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PROMETTEUSE CHEZ UN MODÈLE MURIN DE RIGIDITÉ ARTÉRIELLE
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 7 **AJJI, Zineb**
CARACTÉRISATION DE L'UTILISATION DE GELMA EN TANT QUE MATÉRIAU POUR LA BIO-IMPRESSIION EN DE PATCH CARDIAQUES
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Institut de génie biomédical, Montréal ; Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 8 **RODRIGUEZ TORRES, Sahily**
CIBLAGE PHARMACOLOGIQUE DU PHÉNOTYPE SOUCHE DES CELLULES CANCÉREUSES OVARIENNES PAR L'EGCG
Chaire de recherche en prévention et traitement du cancer, UQAM.
- 9 **SABIROVA, Zarina**
PHARMACOGÉNOMIQUE DE LA LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE – APERÇU DE LA VARIABILITÉ DE 6-MERCAPTOPYRIMIDINE
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 10 **BOEL, Hugues**
L'INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DE L'ENZYME ÉPIGÉNÉTIQUE EZH2 PRÉVIENT LES PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE DANS UN MODÈLE MURIN D'INFARCTUS DU MYOCARDE
Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal et UFR Sciences et Techniques, Université de Rouen Normandie, France
- 11 **MARDANI, Fatemeh**
L'IMMUNOGÉNÉRICITÉ DES CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES EST AUGMENTÉE PAR L'INHIBITION DU LSD1
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

- 12 RIEGER, Lupann** **IMPACT DES LIPIDES BIOACTIFS DANS LA RÉGULATION DU PHÉNOTYPE ET DU MÉTABOLISME DES FIBRES MUSCULAIRES**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 13 SY, Emmanuel** **ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA CO-CULTURE EN 3D DE FIBROBLASTES SUR LE COMPORTEMENT DES CELLULES DE CANCER DU POUMON**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 14 ANGELES OLVERA, Zuraya Elisa** **MÉCANISMES DE CONTRÔLE DE LA PROLIFÉRATION DES CELLULES β PANCRÉATIQUES PAR LES NUTRIMENTS**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Centre de recherche du diabète de Montréal ; Centre de recherche du CHUM, Montréal.
- 15 KANO, Jana** **DEVRAIT-ON RECONSIDÉRER LE MÉCANISME DE SÉCRÉTION DE DOPAMINE DANS LE MÉENCÉPHALE ?**
Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 16 BARTLETT, Audrey-Ann** **ÉVALUATION D'ARMURES MODULAIRES LORS D'UNE TÂCHE PHYSIQUE EFFECTUÉE EN ENVIRONNEMENT CHAUD**
École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre ÉPIC de l'Institut de cardiologie de Montréal.
- 17 DETCHEVERRY, Flavie** **LES NIVEAUX DE L'ANTIOXYDANT GLUTATHION DANS LE VIEILLISSEMENT SAIN : REVUE EXHAUSTIVE**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal.
- 18 KEBBE, Mariana** **LES CARDIOMYOCYTES VENTRICULAIRES REPRÉSENTENT UN IMPORTANT INFLAMMASOME CELLULAIRE ET LA LIBÉRATION DES CYTOKINES INFLAMMATOIRES COÏNCIDE AVEC LA SUPPRESSION DE LA RÉENTRÉE DANS LE CYCLE CELLULAIRE**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de cardiologie de Montréal.
- 19 HOSSEINI KAHNOUEI, Mohammadamin** **IMPACT DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE SUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : EFFETS SUR LA CIRCULATION CÉRÉBRALE ET LA MÉMOIRE**
Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 20 DESROSIERS-GAGNON, Charles** **PARACYS-RV : COMPARAISON PROSPECTIVE DE L'ARNI VERSUS PLACEBO CHEZ DES PATIENTS AVEC UN VENTRICULE DROIT SYSTÉMIQUE CONGÉNITAL ET INSUFFISANCE CARDIAQUE**
École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre ÉPIC de l'Institut de cardiologie de Montréal.
- 21 HINDLE, Stéphanie** **INDUCTION D'UN PROFILE ANTI-INFLAMMATOIRE PLACENTAIRE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES VIVANT AVEC LE VIH SOUS TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 22 DENIS, Raphaëlle** **ÉTUDE DU DÉVELOPPEMENT DE L'ARBORISATION ET DE LA CONNECTIVITÉ DES NEURONES DOPAMINERGQUES**
Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 23 ALBERT, Catherine** **REMODELAGE DU CORTEX VISUEL DE SOURIS APRÈS UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL ISHCÉMIQUE EN STIMULANT LES RÉCEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB2**
Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 24 AHMADI, Ali** **LES NEURONES SENSORIELS, VIA LA RELÂCHE DE NMU, RÉGULENT LA RÉPONSE ANTITUMORALE DES CELLULES NK**
Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 25 TAMNANLOO, Farzadeh** **DES ÉPISODES D'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE INDUITS PAR L'AMMONIAQUE MÈNENT À DES DOMMAGES CELLULAIRES NEURONAUX CHEZ LES RATS AVEC LIGATION DE VOIE BILIAIRE**
Programme des sciences biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHUM, Montréal.

- 26 HECTOR, Audrey** **L'ACTIVITÉ ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUE DURANT L'ÉVEIL ET LE SOMMEIL, UN POTENTIEL NOUVEAU BIOMARQUEUR DE LA PATHOLOGIE AMYLOÏDE-BÊTA**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CIUSSS-NIM, Montréal.
- 27 WANG, Jo-Chiao** **LES NEURONES NOCICEPTEURS CONTRÔLENT L'ASTHME EXACÉRBE PAR LA POLLUTION**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 28 TCHUNG, Alex** **L'OPTIMISATION DE L'EFFICACITÉ MITOCHONDRIALE À LA RESCOURSSE DES NEURONES DOPAMINERGQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 29 L'ÉCUYER, Sydnée** **IMPLICATION DE L'ACIDE URIQUE DANS LA PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Laboratoire Hépat Neuro, Centre de recherche du CHUM, Montréal.
- 30 AFSHAR, Elham** **MOLECULAR MECHANISMS AND THE ROLE FOR LEARNING OF CLOSED-STATE-INACTIVATION OF KV4 CHANNELS**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 31 VU, Tra-My** **IMPACT DES OLIGOMÈRES AMYLOÏDE-BÊTA SUR L'EXPRESSION DES GÈNES ET L'ÉPIGÉNOME DES DIVERS TYPES CELLULAIRES DE L'HIPPOCAMPE DE RAT**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Axe Neurophysiologie, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS-NÎM.
- 32 BALOOD, Mohammad** **LES NEURONES SENSORIELS DIMINUENT L'IMMUNOSURVEILLANCE DU CANCER**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université Laval.
- 33 NEDJAR, Ilyes** **ÉTUDES DE L'IMPACT DE LA MICROGLIE ET DES CELLULES T CD8 SUR L'INTÉGRITÉ DES NEURONES DOPAMINERGQUES**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 34 DRAPÉ, Elise** **RÔLE DE LA SIGNALISATION ALK1/PAR6G DANS LES MALFORMATIONS ARTÉRIOVEINEUSES DES TÉLANGIECTASIE HÉMORRAGIQUE HÉRÉDITAIRE (HHT)**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 35 AL KATAT, Aya** **LA STIMULATION DE LA VOIE ERK PAR LE RÉCÉPTEUR ADRÉNERGIQUE β 1 CONDUIT À L'AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DE LA SOUS-UNITÉ CaV α 2 δ 1 DU CANAL CALCIQUE DANS LES CARDIOMYOCYTES VENTRICULAIRES NÉONATAUX**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal.
- 36 GONZALEZ SUAREZ, Narjara** **L'EGCG PRÉVIENT L'ACQUISITION DU PHÉNOTYPE INFLAMMATOIRE ET CANCÉREUX DES CELLULES SOUCHES PRÉ-ADIPOCYTAIRES EN RÉPONSE AU SÉCRÉTOME DE CELLULES DU CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 37 BARRY, Hadiatou** **ÉVALUATION DE LA PERFUSION MYOCARDIQUE LORS D'UNE EXPOSITION À LA CHALEUR PASSIVE : IMPACT DU VIEILLISSEMENT**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de cardiologie de Montréal.
- 38 DENIS, Manon** **EFFETS BÉNÉFIQUES DE L'O-GLCNACYLATION CHEZ LE JEUNE RAT EN CHOC SEPTIQUE : IDENTIFICATION DES PROTÉINES O-GCNACYLÉES D'INTÉRÊT PAR UNE NOUVELLE APPROCHE DE O-GLCNACYLOMIQUE**
CHU Nantes, Université de Nantes ; Institut du thorax, Nantes ; Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

- 39 DUMONT, Benjamin L.** **LES NEUTROPHILES À FAIBLE DENSITÉ : UN NOUVEL ACTEUR INFLAMMATOIRE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de cardiologie de Montréal.
- 40 DAVID, Chloé** **UN TRAITEMENT COMBINÉ AUX VITAMINES B3, B9 ET B12 DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LA SOURIS NORMALISE LES PERTURBATIONS DU LIPODOME ET AMÉLIORE LA FONCTION CARDIAQUE SEULEMENT CHEZ LES FEMELLES**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal.
- 41 SEGURA, Emilie** **IDENTIFICATION MOLÉCULAIRE D'UN POINT NEVRALGIQUE POUR L'ACTIVITÉ DES CANAUX SK4**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal.
- 42 ALTUNTAS, Yasemin** **LA MUTATION DE LA CHAÎNE LÉGÈRE DE LA MYOSINE (MyI-4) INDUIT UNE INFLAMMATION ET UNE FIBROSE AURICULAIRES ASSOCIÉES À UNE VULNÉRABILITÉ ACCRUE À LA FIBRILLATION ATRIALE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de cardiologie de Montréal.
- 12 h 30** **Dîner** **Agora**
- 13 h 30 – 14 h 45** **Présentations orales** **Amphithéâtre S1-151**
- Modératrice : Rahinatou Djibo Boubacar**
- 13 h 30 EL BAKKOURI, Yassine** **ZONULA OCCLUDENS-1 (ZO-1) INTÉRAGIE AVEC Y-BOX PROTEIN-1 (YB-1) DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES POUR RÉGULER LA FORMATION DES GRANULES DE STRESS DURANT L'ANGIOGÈNESE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal.
- 13 h 45 DEPREZ, Alyson** **IMPACT DE L'EXPOSITION NÉONATALE TRANSITOIRE À L'HYPEROXIE, UN MODÈLE DE NAISSANCE TRÈS PRÉMATURÉE, SUR LES CELLULES SOUCHES MUSCULAIRES**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 14 h FABRE, Paul** **IMPACT DU CHANGEMENT DE CLASSE DES MÉDIATEURS LIPIDIQUES BIOACTIFS SUR LA MYOGÈNESE ET LE FONCTIONNEMENT DU MUSCLE STRIÉ SQUELETTIQUE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 14 h 15 ROVERSI, Katiane** **DÉVELOPPEMENT D'UNE APPROCHE DE NANOPHOTONIQUE AFIN DE BLOQUER LES NOCICEPTEURS**
 Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal ; Centre de recherche Hôpital Maisonneuve-Rosemont ; et Département d'ophtalmologie, Université de Montréal.
- 14 h 30 ANQUETIL, Typhaine** **RÔLE DE LA VOIE DE SIGNALISATION TGFB-SOX9 DANS LA SPÉCIFICATION VASCULAIRE ET L'ANGIOGÈNESE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**
 Département de pathologie et biologie cellulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

14 h 45 – 16 h 15

Présentations par affiche

Agora

- 43 LAPLANTE, Véronique**
CARACTÉRISATION D'UN MODÈLE MURIN AVEC KNOCK-OUT CONDITIONNEL DE CLCF1
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 44 MAILHOT, Olivier**
ÉLÉMENTS DE DYNAMIQUE STRUCTURELLE NÉCESSAIRES À LA MATURATION DE MICROARN HUMAINS
Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de recherche en immunologie et cancer.
- 45 MOUSAVI, Ali**
DÉVELOPPEMENT D'ENCRE ÉLECTRO-CONDUCTRICES POUR LA BIO-IMPRESSION 3D DE CŒUR-SUR-PUCE
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Institut de génie biomédical, Université de Montréal ; Centre de recherche du CHU Ste-Sainte-Justine ; Institut TransMedTech, de Montréal.
- 46 CEGLIA, Amadeo**
BIOSIGLIVE: UN OUTIL POUR LE TEMPS RÉEL EN BIOMÉCANIQUE
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 47 ROUSSEAU, Marine**
CARACTÉRISATION D'UNE NOUVELLE CYTOKINE HÉTÉRODIMÉRIQUE DE LA FAMILLE DE L'IL-6/IL-12
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.
- 48 SMAANI, Ali**
RÔLE DU RÉCEPTEUR NEUROPLINE-1 DANS LA FONCTION ET LA MIGRATION DES CELLULES IMMUNITAIRES
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.
- 49 CHARBONNEAU, Eve**
OÙ LES TRAMPOLINISTES REGARDENT-ILS ? IMPACT DE L'EXPERTISE SUR LES STRATÉGIES VISUELLES DES TRAMPOLINISTES
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 50 TERUEL, Natália**
MODÉLISATION DE LA DYNAMIQUE DES GLYCOPROTÉINES VIRALES POUR L'ÉTUDE DES MÉCANISMES DE TRANSMISSION ET DE L'ADÉQUATION ÉVOLUTIVE
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 51 MOHAMMAD NEZHADY, Mohammad Ali**
LE BIAIS DE LOCALISATION NUCLÉAIRE HCAR1 INFLUENCE L'AGRESSIVITÉ DU CANCER PAR DE MULTIPLES VOIES
Programme en biologie moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 52 ZAKERI ZAFARGHANDI, Elham**
DÉLAI D'ACTIVATION ENDO-ÉPICARDIQUE ESTIMÉ À PARTIR D'ÉLECTROGRAMMES DANS UN MODÈLE MATHÉMATIQUE DE TISSU AURICULAIRE AVEC DE LA FIBROSE DIFFUSE
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Institut de génie biomédical, Université de Montréal ; Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.
- 53 THATHAPUDI, Neethi**
RÉPONSE DE GUÉRISON DE LA CORNÉE BRÛLÉE PAR DES ALCALIS APRÈS TRAITEMENT AVEC DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Institut de génie biomédical, Université de Montréal ; Centre de recherche Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.
- 54 ALGALLAL, Hajer E.**
L'AUTO-ADMINISTRATION DE NICOTINE DANS DES CONDITIONS D'ACCÈS CONTINU OU INTERMITTENT CHEZ DES RATES ET DES RATS
Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 55 BETUS, Charlotte**
LA SYNTHÈSE DES CORPS CÉTONIQUES PAR L'ENDOTHÉLIUM ISCHÉMIQUE FAVORISE L'ANGIOGÈNESE PATHOLOGIQUE DANS LA RÉTINOPATHIE PROLIFÉRATIVE
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

- 56 CORRIVEAU, Jeanne** **RÔLE DE LA PROTÉINE P21-ACTIVATED KINASE 2 (PAK2) DANS L'ANGIOGENÈSE ET LE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 57 ZAMANI ROUDBARAKI, Mostafa** **TRAITEMENTS SUR MESURE POUR LA CECITE CORNÉENNE EN PHASE TERMINALE À L'AIDE DE CORNÉES LIQUIDES INJECTABLES**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Institut de génie biomédical, Université de Montréal ; Centre de recherche Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.
- 58 WANG, Rui** **INVESTIGATION DES EFFETS ANTI-MÉLANOME UVÉAL DU MIR-181A ET DES THÉRAPIES COMBINÉES**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 59 CROSSON, Theo** **L'INFLAMMATION ALLERGIQUE MODIFIE LE TRANSCRIPTOME DES NEURONES INNERVANT LE POUMON**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 60 MODARESINEJAD, Monir** **DANS LA RÉTINE EN DÉVELOPPEMENT, LE STRESS CELLULAIRE PROVOQUÉ PAR L'ABSENCE DU RECEPTEUR AU LACTATE (GPR81) COMPROMET L'INTÉGRITÉ DE LA CHOROÏDE**
Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 61 CALLAI DA SILVA, Natalia** **IMPLANTS BIOSYNTHÉTIQUES FAVORISANT LA RÉGÉNÉRATION DES CORNÉES AVEC INFLAMMATION**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.
- 62 BOUDGHENE-STAMBOULI, Fadia** **ROLE DE ERK3 DANS LE REMODELAGE DE LA CHROMATINE PAR LES COMPLEXES BAF DANS LE CANCER DU SEIN**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de recherche en immunologie et cancer, Montréal.
- 63 TIAGO GALDINO, Gabriel** **ANALYSE DES MODES NORMAUX APPLIQUÉE À DES GPCR EN COMPLEXE AVEC DIFFÉRENTS TYPES DE LIGANDS**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 64 JARJOUR, Marilyne** **L'OPTIMISATION DE LA PHARMACOTHÉRAPIE AMÉLIORE LE PRONOSTIC DES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVEC FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE SUIVIS EN MILIEU AMBULATOIRE SPÉCIALISÉ**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 65 FIOLA-MASSON, Emilie** **LE KNOCKDOWN SPÉCIFIQUE D'ARF6 RÉDUIT LA PROGRESSION DE L'ATHÉROSCLÉROSE CHEZ UN MODÈLE MURIN**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 66 HAFERSSAS, Djazia** **LE RÉCEPTEUR VEGFR-3 (FLT4) INACTIVE LA PROTÉINE P53 INDUISANT LA CHIMIO-RÉSISTANCE DANS LA LEUCÉMIE**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.
- 67 GOYER, Marie-Lyn** **L'ENTRÉE EN SÉNESCENCE ET LA CAPACITÉ DE RÉPARATION DE L'ADN SONT PRÉSERVÉES CHEZ LES FIBROBLASTES DÉRIVÉS DE CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 68 TROTTIER, Giacomo** **PROFILS DE SIGNALISATION DES OPIOÏDES CONTRÔLÉS ET DE CEUX TROUVÉS DANS LA RUE**
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

- 69 PASSOS GIBSON, Victor** **FORMULATION DE NANOPARTICULES RECOUVERTES DE L'HYALURONANE POUR LA DOUBLE ADMINISTRATION DE MICROARN ET DE MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DU GLIOBLASTOMA**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Centre de recherche du CHU Ste-Sainte-Justine ; Institut TransMedTech, de Montréal.
- 70 DJIBO BOUBACAR, Rahinatou** **INHIBITION SÉLECTIVE DE CDK9 PAR LA TOYOCAMYCIN DANS DES CELLULES CANCÉREUSES**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 71 GAO, Peng** **L'ACIDE ARISTOLOCHIQUE INDUIT LA SÉNESCENCE TUBULAIRE RÉNALE CHEZ LA SOURIS**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.
- 72 GOUBAULT, Clara** **MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA PROLIFÉRATION DES CELLULES β FACE A L'INSULINO-RÉSISTANCE PUBERTAIRE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du diabète de Montréal.
- 73 BIZOU, Mathilde** **LA SIGNALISATION DU TGF β RÉGULE LE DÉVELOPPEMENT SPATIO-TEMPOREL DE LA VASCULARISATION CÉRÉBRALE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 74 HALDER, Priyabrata** **LA LIBÉRATION DE LA DOPAMINE EST-ELLE DIRECTEMENT RÉGULÉE PAR LES SIGNAUX INFLAMMATOIRES ?**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 75 DARRACQ, Anaïs** **DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS CIBLANT UN NOUVEAU MODÈLE DE SPHÉROÏDES DE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 76 DEBRAY, Amélie** **SENSIBILITÉ DE L'ENDOTHÉLIUM A LA CONTRAINTE DE CISAILLEMENT INDUITE PAR L'EXERCICE CHEZ DES FEMMES PRÉ- ET POST-MENOPAUSÉES ET CHEZ DES HOMMES**
 École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre ÉPIC de l'Institut de cardiologie de Montréal.
- 77 DULONG, Joshua** **INGENIERIE DES CELLULES TUEUSES NATURELLES CONTRE LES CELLULES SÉNESCENTES INDUITES PAR THÉRAPIE ANTI-CANCÉREUSE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.
- 78 EVEN, Amandine** **IMPLICATION DE PINK1 ET PARKIN DANS LE DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON DECLENCHÉE PAR UN STIMULUS INFLAMMATOIRE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 79 LE GAC, Benjamin** **MONOXYDE D'AZOTE ASTROCYTAIRE EN RÉPONSE AUX STIMULATIONS CHOLINERGIQUES**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 80 MAGGIORANI, Damien** **UN TRAITEMENT SÉNOLYTIQUE AFIN D'AMÉLIORER L'IMMUNOGENICITÉ TUMORALE**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU sainte Justine.
- 81 MUKHERJEE, Sripama** **L'INFECTION AU CITROBACTER RODENTIIUM CAUSE DES LÉSIONS À LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE ET L'INVASION DE CELLULES IMMUNITAIRES DANS LE CERVEAU DE SOURIS PINK1-KO**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- 82 ROVERSI, Karine** **ACTIVATION OPTOGÉNÉTIQUE DES NEURONES SENSORIELLES INNERVANT LES MÉLANOMES**
 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

83 TESSIER, Nolwenn

LA DIMINUTION DE L'ARNm DES RÉCEPTEURS AUX LIPOPROTÉINES DE FAIBLE DENSITÉ DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES LYMPHATIQUES ALTÈRE LA FONCTION LYMPHATIQUE VIA DES MODIFICATIONS DES LIPIDES INTRACELLULAIRES

Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal.

84 CAGNONE, Gael

LE MÉTABOLISME ENDOTHÉLIAL DÉTERMINE LA REVASCULARISATION PHYSIOLOGIQUE OU PATHOLOGIQUE DE LA RÉTINE ISCHÉMIQUE

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.

85 ROBINSON, Mike J.F.

L'ACCÈS INTERMITTENT PLUTÔT QUE CONTINU À LA STIMULATION OPTOGÉNÉTIQUE DE L'AIRE TEGMENTALE VENTRALE AUGMENTE LA MOTIVATION À S'AUTOSTIMULER

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

86 TREMBLAY, Mathieu

UM0127943 CIBLE L'AUTO-RENOUVELLEMENT DES THYMOCYTES INDUIT PAR LES ONCOGÈNES DE FUSION NUP98

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de recherche en immunologie et cancer.

87 BERTRAND, Michel

BANQUE D'IMAGES ULTRASONORES DU BICEPS BRACHIAL : CRÉATION, GESTION ET ANALYSE

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de génie biomédical, Université de Montréal.

16 h 15

Cocktail et remise des prix

Agora



SOLUTIONS BECKMAN COULTER



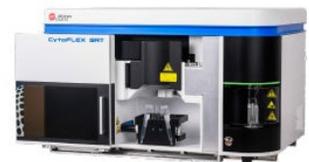
Allegra V-15R



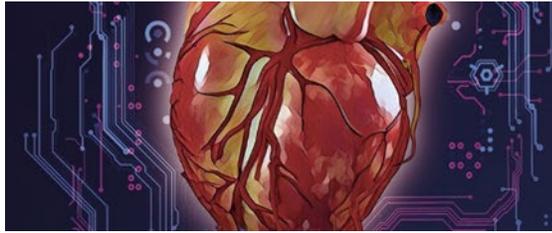
Vi-Cell BLU



CytoFLEX



CytoFLEX SRT



JOURNÉE DE LA RECHERCHE

GABRIEL L. PLAA

en pharmacologie et physiologie

**Présentations
orales**



La
révolution
Refill



SARSTEDT



Maintenance &
Étalonnage

“ CHEZ COVARIANCE, NOTRE OBJECTIF EST DE PERMETTRE À TOUT TECHNICIEN DE LABORATOIRE D'OBTENIR DE MEILLEURS RÉSULTATS À TRAVERS NOS OPÉRATIONS EFFICACES, NOTRE EXPERTISE ET NOS SOLUTIONS D'ÉTALONNAGES. ”

www.covlab.ca

Disponible à travers
 **vwr**[™]
part of avantor



Présentations orales

8 h 45 DÉVELOPPEMENT DE MODÈLES PRÉCLINIQUES DE SPHÉROÏDES DE NEUROBLASTOMES EN CO-CULTURE AVEC DES CELLULES NK

Mardhy Walid, Mariya Kryvoshey, Noël J-M Raynal.

Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal. Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine.

Le neuroblastome pédiatrique à haut risque est incurable malgré l'intensification des traitements. Chez le patient, les cellules de neuroblastome échappent à l'activité anticancéreuse des cellules immunitaires Natural Killer (NK). Or, lorsque cultivées *in vitro* en monocouche (2D), les cellules de neuroblastomes, redeviennent sensibles à l'activité cytotoxique des cellules NK ce qui ne reflète pas leur fonctionnement dans les tumeurs *in situ*. Nous faisons l'hypothèse que lorsque cultivées en 3D sous forme de sphéroïdes, les cellules de neuroblastome pourraient retrouver certaines caractéristiques qui les rendraient représentatives des tumeurs *in situ* au niveau immunologique. Ainsi, un tel modèle préclinique pourrait mieux refléter la résistance aux cellules NK et servir de modèle de criblage pour la découverte de médicaments potentialisant la cytotoxicité des cellules NK. Pour répondre à cette question, nous avons développé un système de culture cellulaire 3D utilisant plusieurs lignées cellulaires de neuroblastome. À ce système, une co-culture en 3D avec une lignée de cellules Natural Killer (NK92) a été mise en place. Nous avons mis en évidence que les sphéroïdes de neuroblastome présentent des altérations épigénétiques qui sont retrouvées chez les patients ainsi qu'une plus grande résistance aux cellules NK92 en comparaison avec les lignées en monocouche. Nous exposerons les co-cultures de sphéroïdes à des composés épigénétiques afin de découvrir des médicaments qui sensibiliseraient les cellules de neuroblastome à l'activité cytotoxique des NK92. Nos études permettront de mieux comprendre les mécanismes épigénétiques impliqués dans la résistance des cellules du neuroblastome à l'activité cytotoxique des cellules NK.

9 h LE RÔLE DES MASTOCYTES DANS LA DÉGÉNÉRESCENCE RÉTINIENNE

Pénélope ABRAM^{1,2}, Rabah DABOUZ², Sylvain CHEMTOB^{1,2}

¹Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

²Department of Ophthalmology, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada

Introduction: Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of blindness in the elderly worldwide. Dry AMD is characterized by retinal pigment epithelium (RPE) degeneration and photoreceptor death. Accumulation of mast cells was reported at areas of RPE atrophy in patients with geographic atrophy (GA), the advanced stage of dry AMD. Nevertheless, the precise role of mast cells in the pathogenesis of GA remains largely unknown.

Aim: To investigate the implication of mast cells in RPE degeneration and photoreceptor cell death in an oxidative stress-induced mouse model of AMD.

Methods: Oxidative stress was induced by sodium iodate (NaIO₃) administration. Mice received pharmacological intervention with ketotifen fumarate (KF) or vehicle (*i.p.*). Immunofluorescence was performed to visualize RPE damage and detect mononuclear phagocytes (MP). TUNEL assay was used to determine photoreceptor death. Electroretinography was performed to assess retinal function.

Results: NaIO₃ administration caused structural disorganization of the RPE and massive recruitment of MPs in the subretinal space associated with photoreceptor death. Importantly, retinal damage was associated with mast cell degranulation. Mast cell stabilization reduced the area of RPE atrophy, decreased recruitment and activation of MPs in the subretinal space, and protected photoreceptor density and function.

Conclusion: These results show the importance of mast cells in retinal degeneration. They show the efficacy of mast cell stabilization in reducing RPE damage, in mitigating the deleterious inflammatory response, and in preserving retinal structure and function in a mouse model of retinal degeneration.



Présentations orales

9 h 15

STIMULATION DE LA PRÉSENTATION CROISÉE DE L'ANTIGÈNE DANS LES CELLULES STROMALES MÉSENCHYMALES VIA LA PERTURBATION ENDOSOMALE

Marina Pereira Gonçalves^{1,2}, Jean-Pierre Bikorimana³ and Moutih Rafei^{1,2,3}.

¹Programme de biologie moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1A8, Canada;

²Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1A8, Canada;

³Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1A8, Canada

Beyond regenerative and immunosuppressive properties, mesenchymal stromal cells (MSCs) can exhibit pro-inflammatory profile under proper stimuli. For instance, interferon-gamma-stimulated MSCs can present extracellular antigens through major histocompatibility complex (MHC) class I and activate cytotoxic T cells in a process called cross-presentation. Interestingly however, the process of endocytic acidification remains one of the major deterrents impairing antigen presentation as it inflicts non-specific damages to endocytosed proteins. We therefore hypothesise that the use of Accum™, a molecule initially designed to enhance antigen escape to the cytosol, can instill antigen cross-presentation properties in MSCs. We thus screened a library of Accum variants using an antigen presentation assay (APA) and identified the variant A1 as a strong inducer of antigen cross-presentation. Various studies were then conducted to identify its optimal concentration and incubation period as well as the minimal antigen pulsing concentration required to activate responding T cells. In addition, we show that MSCs treated with A1 exhibit increased antigen uptake antigen processing. Further *in vitro* assays will be performed to assess reactive oxygen species production, leakage of antigens from the endosome to the cytosol and secretome analysis. Finally, the therapeutic potency of A1-treated MSCs as an anti-cancer vaccine, will be evaluated in both prophylactic and therapeutic vaccination settings using a T-cell lymphoma animal model. The findings that will derive from this work will enhance our understanding of endosomal escape, how it impacts cross-presentation by MSCs and whether it could be exploited in the design of novel anti-cancer vaccines.

9 h 30

ÉTUDE DE L'IMPACT D'UN ENVIRONNEMENT SÉNESCENT SUR LA CROISSANCE TUMORALE CHEZ DES SOURIS HUMANISÉES

Monica Cruz^{1,2}, Basma Benabdallah¹, Gaël Moquin-Beaudry^{1,2}, Yuanyi Li¹, Christian Beauséjour^{1,2}.

¹Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal. ²Centre de Recherche, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine; Montréal, Québec, Canada.

The accumulation of senescent cells influences tumor incidence and growth through several mechanisms. For example, the Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) exerts a direct mitogenic effect on tumor cells. In a syngeneic mouse model, the SASP was also shown to prevent tumor rejection by inducing an immunosuppressive microenvironment. At the opposite, other studies have shown that senescent cells can facilitate the tumor infiltration by NK cells. According to this conflicting literature, the impact of senescence on tumor growth, in an immune-competent host, is unclear. Likewise, the impact in a humanized setting is also totally unknown. This is because there existed no mouse model where human tumors can be rejected by human immune cells. Our laboratory recently developed iPSC-derived autologous humanized mouse models where tumors can be rejected. Using these models, our results showed that senescent fibroblasts, when injected into the tumor environment (either subcutaneously or orthotopically) accelerate the growth of autologous hepatic-like and lung epithelial tumors respectively. This was independent of the inducer of senescence (ionizing radiation or oncogene-induced). Unexpectedly, tumor rejection was not significantly changed despite an increase in the immune infiltrate in the presence of Kras-induced senescent fibroblasts. This is likely explained by our *in vitro* observations showing that senescent fibroblasts can trigger Netosis and kill immune cells through, at least in part, modulation of Fas-L expression. In conclusion, there is a critical need to determine the impact of a senescent stroma on the growth of several types of tumors in a humanized setting to better predict the outcome of cancer treatments.



Présentations orales

9 h 45 **DEVELOPPEMENT D'UNE BIOINK COMPOSITE POUR LA BIOIMPRESSION EN 3D D'UN CONDUIT DE VALVE CARDIAQUE À TROIS FEUILLETS**

Arman Jafari, Houman Savoji.

Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal. Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine.

Currently available heart valve substitutes are associated with significant drawbacks such as chronic immune response and non-physiologic haemodynamics. Consequently, they impose severe complications on the receiving patients and make these alternatives far from an ideal substitute. A part of these downsides arises from these substitutes' geometry, which significantly deviates from the native tissue structure. The advancement of tissue engineering strategies and the introduction of 3D bioprinting have shown great promise in the development of tissue-engineered heart valves (TEHVs) that could resemble native geometry. In this work, we propose a new composite ink made from synthetic and natural polymers and investigate its potency for the development of TEHVs. Several characterization tests have been conducted to evaluate the formulated ink's physical, chemical, mechanical, and biological properties and fabricated hydrogels. Results have shown that the formulated ink possesses appropriate rheological properties for bioprinting. In addition, fabricated hydrogels have been shown to be hydrophilic, biocompatible, and highly porous with interconnected pores. Finally, as a proof of concept, the formulated ink was used to print a tri-leaflet heart valve conduit based on a digital model. Results of the bioprinting showed that the ink is capable of being printed support-free in air and producing an organ-scale 3D construct.

UltiDent
Scientific

Serving the Scientific
Community Since 1992

30
YEARS
SCIENTIFIC
EQUIPMENT & SUPPLIES

ULTIDENT.COM



Présentations orales

13 h 30 ZONULA OCCLUDENS-1 (ZO-1) INTÉRAIE AVEC Y-BOX PROTEIN-1 (YB-1) DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES POUR RÉGULER LA FORMATION DES GRANULES DE STRESS DURANT L'ANGIOGÉNÈSE

Yassine EL BAKKOURI¹, Rony CHIDIAC^{1,2}, Jeanne CORRIVEAU¹, Chantal DELISLE¹ et Jean-Philippe GRATTON¹.

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

² Donnelly Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

ZO-1 joue un rôle important dans la biologie des cellules endothéliales (CE) et par conséquent dans l'angiogénèse. Nous avons effectué une étude protéomique afin d'identifier l'interactome de ZO-1 dans les CE. Cette étude a révélé de nouvelles interactions entre ZO-1 et des protéines de liaison de l'ARN importantes dans la formation des granules de stress (GS), notamment avec YB-1. Nous avons donc examiné l'implication de ZO-1 dans la réponse des CE aux stress cellulaires et dans la formation des GS. Nos résultats démontrent qu'une diminution des niveaux de ZO-1 induit une augmentation du nombre de GS des CE exposées à des stress. Cela a pour conséquence d'augmenter la résistance des CE aux agressions cellulaires. Nous montrons qu'une exposition des CE à un stress réduit l'association entre ZO-1 et YB-1. De plus, YB-1 est nécessaire pour maintenir les effets protecteurs de la diminution des niveaux de ZO-1 sur la viabilité cellulaire. Afin de définir le rôle de ZO-1 dans le développement vasculaire, nous avons généré un modèle de souris transgéniques (pdgfb-iCreER;ZO-1^{fl/fl}) permettant d'induire par administration de tamoxifène la délétion de ZO-1 dans les CE. Nous montrons que la perte d'expression endothéliale de ZO-1 cause un arrêt du développement du réseau microvasculaire de la rétine chez les souris et augmente la désorganisation du réseau. De plus, les CE de rétines dépourvues de ZO-1 présentent plus de GS que les CE des souris témoins. Nos résultats démontrent que ZO-1, par son interaction avec YB-1, contrôle la formation des GS et la réponse des CE aux stress durant l'angiogénèse.

13 h 45 IMPACT DE L'EXPOSITION NÉONATALE TRANSITOIRE À L'HYPEROXIE, UN MODÈLE DE NAISSANCE TRÈS PRÉMATURÉE, SUR LES CELLULES SOUCHES MUSCULAIRES

Alyson Deprez, Thomas Molina, Nicolas Dumont and Anne Monique Nuyt.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

Premature newborns are exposed to high concentrations of oxygen (O₂), compared to those *in utero*, which induce oxidative stress and inflammation on skeletal muscles in a critical phase of their development. Our previous findings showed that these detrimental changes induce long-lasting effect on skeletal muscle atrophy; however, the impact on muscle stem cells (MuSC), the engine of muscle repair, is unknown.

To mimic the effects of prematurity, Sprague-Dawley pups are exposed to hyperoxia (80% O₂) for 3 days (muscle development equivalent to very premature babies) to 10 days of life or kept in ambient air (control). To assess the regenerative capacity immunohistology experiment where conducted on the tibialis anterior injured by a cardiotoxin injection. *In vitro* analyses were conducted on myofibers isolated from flexor digitorum brevis. All experiments were done on males and female at 4 weeks.

In vivo, transient neonatal exposure to hyperoxia leads to a strong reduction in the number of MuSC in uninjured muscle. The total number of myogenic cells and myofiber diameter was decreased at 7 days (acute phase) and 21 days (return to homeostasis) post-injury. *In vitro* analyses revealed an impair of MuSC myogenic and self-renewal capacity. Males are more affected than females.

Very preterm birth negatively impacts MuSC and their regenerative potential, which can affect the integrity of muscle tissue in the long term. Current experiments are underway to determine the pathogenic mechanisms (e.g. epigenetic modifications) involved in altering the myogenic potential of MuSC, as well as new therapeutic avenues.



Présentations orales

14 h **IMPACT DU CHANGEMENT DE CLASSE DES MÉDIATEURS LIPIDIQUES BIOACTIFS SUR LA MYOGENÈSE ET LE FONCTIONNEMENT DU MUSCLE STRIÉ SQUELETTIQUE**

Paul Fabre¹, Thomas Molina¹, Zakaria Orfi¹, Junio Dort² and Nicolas A. Dumont²

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal - Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

2. École de réadaptation, Faculté de médecine, Université de Montréal - Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

The skeletal muscle formation during prenatal development, post-natal growth or regeneration is ensured by muscle stem cells. The myogenesis process is highly regulated and characterized by the activation of quiescent muscle stem cells, which become proliferating myoblasts that eventually exit the cell cycle to self-renew or to differentiate and fuse to form myotubes. However, the mechanisms regulating muscle stem cells progression during myogenesis are still elusive. Recent studies have shown that the cell fate decision of different stem cell types is regulated by lipid mediator class switching, an auto-regulatory mechanism during which polyunsaturated fatty acids, beforehand transformed into pro-inflammatory lipid mediators, are replaced by pro-resolving mediators. This substitution is the consequence of a switch in the enzymatic profile, leading to the replacement of pro-inflammatory enzymes Cyclooxygenase-2 (COX-2) or 5-lipoxygenase (Alox5) by anti-inflammatory enzymes, 12- and 15- lipoxygenase (Alox12, Alox15). Here, we hypothesize that bioactive lipid class switching is a key regulator of myogenesis progression. Our qPCR and western blot experiments indicate that myogenic cells express the enzymes responsible for bioactive lipids biosynthesis as well as their receptors. Furthermore, our *in vitro* analysis shows that the enzymatic switch occurs when myoblasts exit the cell cycle to differentiate. Using mice deficient in the different bioactive lipid enzymes our *in vivo* experiments have demonstrated that a lack of those enzymes impairs normal myogenesis. In summary, our study will provide a better comprehension of the mechanisms regulating muscle stem cells during myogenesis, which could open new therapeutic avenues for skeletal muscle growth and regeneration.

14 h 15 **DÉVELOPPEMENT D'UNE APPROCHE DE NANOPHOTONIQUE AFIN DE BLOQUER LES NOCICEPTEURS**

Katiane Roversi^{1,3,4}, Theo Crosson¹, Mohammad Balood¹, May Griffith^{2,3,4}, Sébastien Talbot^{1,#}, Christos Boutopoulos^{2,3,4,#}

¹ Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal.

² Institut de génie biomédical, Université de Montréal.

³ Centre de Recherche Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal.

⁴ Département d'ophtalmologie, Université de Montréal.

Maladaptive interplay between the sensory and the nervous systems can drive chronic pathologies. Nociceptor neurons are critical drivers of allergy, inflammation and pain by responding to cytokines secreted by immunocytes. The selective silencing of nociceptors' response to such cytokines can transform established therapeutic approaches, but such a method is yet to be available. Here we introduce a novel approach to silence heat-sensitive nociceptors. Our approach exploits heat-sensitive channels as entry ports for selective drug delivery. We designed gold nanoparticles (AuNPs) functionalized to α IL1R and α IL5R. Those are cytokine receptors co-expressed with the heat-sensing channel TRPV1 in sensory neurons. We evaluated the ability of α IL1R-AuNPs and α IL5R-AuNPs to open the TRPV1 channel upon heat-stimulation with laser (488 nm). Furthermore, we tested if a cationic derivative of an N-type calcium channel blocker (CNCB2) can enter the neurons cytoplasm via the open channel to silence the targeted nociceptors. As a proxy for the channel opening and silencing, we monitored calcium flux using a mouse expressing a calcium indicator (TRPV1^{cre}GCaMP6-eGFP^{fl/fl}). We found that laser-stimulation triggers calcium flux in neurons pre-exposed to α IL1R-AuNPs and α IL5R-AuNPs. We also found that laser-stimulation of neurons pre-exposed to the functionalized AuNPs and CNCB2 resulted in absence of response (i.e., no calcium flux) to capsaicin-stimulation (TRPV1 agonist), indicating successful silencing of those neurons. Theoretical modelling of the temperature rise as well as TRPV1 blockage experiments confirmed "channel hijacking" as the silencing mechanism. Overall, this work constitutes the first paradigm of spatially targeted silencing of nociceptors. With further development this approach can result into novel treatments for allergy, inflammation and pain diseases.



Présentations orales

14 h 30 RÔLE DE LA VOIE DE SIGNALISATION TGF β -SOX9 DANS LA SPÉCIFICATION VASCULAIRE ET L'ANGIOGÈNESE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Anquetil T^{1,2}, Boisseau B², Bizou M^{1,2}, Dubrac A^{1,2}.

1 Département de pathologie et biologie cellulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal, 2 Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine

Recently, our lab uncovered that the neuroretina vascularization required tip cell specification into diving tip cells (DTC). DTC have a unique transcriptional signature including high transforming growth factor β (TGF β) and WNT signaling. Our data reveal that the non-canonical-TGF β signaling governs DTC specification, neuroretina and brain vascularization.

However, the mechanisms of the TGF β -induced DTC sprouting in retinal and brain angiogenesis are still unclear.

Using scRNAseq analysis, we found that the transcription factor SOX9 is a specific TGF β downstream target in DTC. While we identified Sox9 as a BRB/BBB-enriched gene, it has been described to regulate heart valve formation through TGF β and WNT signaling. Therefore, we generated a new inducible endothelial-specific Sox9 mutant mouse (*Sox9iEKO*). We observed that *Sox9* deletion impaired the deeper layer and brain vascularization, as observed in the TGF β mutant mice (*Alk5iEKO*). Thus, our preliminary data suggest that SOX9 is required for DTC sprouting. After a thorough investigation of *Sox9iEKO* phenotype, we will cross *Alk5iEKO* mice with a mouse overexpressing SOX9 in ECs (*SOX9iEOE*) to validate that SOX9 is a direct effector of TGF β in DTC specification and CNS angiogenesis.

Using our unique transgenic mice, we will test whether SOX9-mediated DTC specification is required for retina vascularization in the oxygen-induced retinopathy, which mimics the retinopathy of prematurity, and brain angiogenesis in ischemic stroke models. Therefore, our data could be essential to identify new therapeutic targets of ischemic diseases as retinopathies and ischemic stroke, the most common causes of vision loss and the 2nd cause of death worldwide, respectively.





*Canadian Distributor of Products
for Life Science Research*



 <p>• Immunohistochemistry, Immunofluorescence, Lectins and Glycobiology, Bioconjugation</p>	 <p>• Exosomes, Cell Culture Media, Growth Factors, PODS[®], PODS-PeptiGels</p>	 <p>• Transfection Reagents, Virus Production</p>
 <p>• Immunity Research Products</p>	 <p>• CRISPR Products, Protein Analysis, Cell Lines</p>	 <p>• Cell Migration and Invasion Assays</p>
 <p>• 3D Cell Co-Culture Systems</p>	 <p>• Epigenetic Research Products, CUT&RUN, Antibodies, Nucleosomes</p>	<p><i>And more...</i></p> <p>• ELISAs • Antibodies • Instruments • Labware</p>

1-888-593-5969 • www.biolynx.ca • tech@biolynx.ca



**Présentations
par affiche**

Fonds de recherche
Santé

Québec 

Nous sommes heureux de célébrer
l'excellence de la recherche
québécoise en pharmacologie
et physiologie.

  @FondsRechercheQuebec

 @FRQS1

  Fonds de recherche du Québec

frq.gouv.qc.ca/sante/



Présentations par affiche

1 ANALYSE DE L'INTERACTION ENTRE CRLF1 ET L'IL23

Alexandra Ciobanu¹, Véronique Laplante¹, Marine Rousseau², Sylvie Lesage³, Jean-François Gauchat¹

1. Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

2. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

3. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

CRLF1 fait partie de la famille des récepteurs aux cytokines de type I et est un récepteur soluble essentiel à la régulation du système immunitaire et au développement fœtal. Formant un complexe tripartite avec le CNTFR et CLCF1, ce complexe est impliqué dans le développement des neurones moteurs chez le fœtus. CRLF1 est également nécessaire à la sécrétion de CLCF1. L'IL23 appartient quant à elle à la famille des interleukines 12 (IL-12) et elle est impliquée dans l'inflammation causée par les infections via l'axe IL17/IL23. CRLF1 est un homologue de la sous-unité p40 de l'IL23, ce qui suggère une possible interaction entre CRLF1 et l'IL23. Ainsi, les objectifs de cette étude sont de déterminer si CRLF1 et les sous-unités de l'IL-23, p40 et p19, peuvent former un complexe et si CRLF1 a un effet sur l'activité de l'IL23. Nous avons d'abord démontré par co-immunoprécipitation que CRLF1 peut lier les deux sous-unités de l'IL23, p40 et p19. Des essais utilisant des cellules BaF3 exprimant le récepteur de l'IL23 ont aussi révélé un effet de CRLF1 sur l'activation du récepteur par la cytokine, mais pas sur la liaison entre l'IL23 et son récepteur. Finalement, une analyse de la production d'IL17A par des splénocytes en réponse à l'IL23 ont confirmé l'effet inhibiteur de CRLF1 sur l'activité de cette cytokine. Ces résultats pourraient mener à des approches thérapeutiques pour plusieurs maladies auto-immunes où l'IL23 joue un rôle clé, telles que le psoriasis et l'arthrite psoriasique.

2 ACCÉLÉRATION DU LOGICIEL FLEXAID GRÂCE À L'APPRENTISSAGE MACHINE EN VUE DE CRIBLAGE VIRTUEL À ULTRA HAUT DÉBIT

Thomas DesCôteaux¹, Olivier Mailhot^{1,2}, Rafael Najmanovich¹

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

²Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Institut de recherche en immunologie et cancer

L'arrimage moléculaire est une technique computationnelle qui calcule l'énergie d'interaction entre une protéine et une petite molécule. Son application principale est le criblage virtuel à haut débit, qui permet d'accélérer les premières étapes de découverte de médicaments en identifiant des ligands prometteurs parmi d'immenses bases de données (plusieurs milliards de composés à ce jour). Le laboratoire Najmanovich développe le logiciel d'arrimage moléculaire FlexAID, dont la performance sur des cibles dans des conformations non-natives ou des modèles par homologie figure parmi les meilleures dans le domaine. Cependant, FlexAID est moins rapide que ses concurrents ce qui limite son application pour le criblage virtuel à haut débit. Une grande proportion du temps de calcul est réservée au calcul des surfaces en contact entre atomes. Nous avons donc développé une nouvelle version de FlexAID qui utilise un prédicteur ultra rapide afin de déterminer les surfaces en contact atome-atome. Plusieurs prédicteurs ont été testés et celui qui performe le mieux est un arbre de décision (corrélation Pearson R de 0.7). Le prédicteur a ensuite été intégré à FlexAID, ce qui permet de simplifier le calcul des surfaces en contact de façon considérable. Les deux versions ont été comparées au niveau du facteur d'enrichissement top 1 % à la suite d'une série d'arrimages moléculaires sur 8 cibles faisant partie du sous-ensemble « diverse » de la base de données DUD-E, montrant une conservation de plus de 60 % de la performance. De plus, d'autres inefficacités ont été découvertes dans FlexAID, permettant d'accélérer le programme d'avantage.



Présentations par affiche

3 IMPACT DE LA DIÈTE RICHE EN PROTÉINES SUR LE STRESS OXYDATIF SYSTÉMIQUE CHEZ LES RATS CIRRHOTIQUES PAR LIGATION DU CANAL BILIAIRE

Karim El-Hajj-Moussa-Ali ^{1,3}, Katerina Kroupina ^{2,3}, Mélanie Tremblay ³ et Christopher F. Rose ^{2,3}.

¹ *Département des sciences biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal*

² *Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal*

³ *Laboratoire Hépato-Neuro, CRCHUM, Montréal, Canada.*

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication neuropsychiatrique causée par une dysfonction chronique du foie (cirrhose). Le foie ne peut plus maintenir l'hémostase par son rôle de détoxification provoquant entre autres, l'accumulation d'ammoniaque et une augmentation importante du stress oxydatif. La cirrhose provoque la sarcopénie, et les muscles étant le second site de détoxification de l'ammoniaque, nous avons émis l'hypothèse qu'une diète haute en protéines permettrait de diminuer l'ammoniaque et le stress oxydatif. L'objectif de cette étude est d'évaluer le stress oxydatif systémique chez un modèle de rat cirrhotique induit par ligation de la voie biliaire (BDL) nourris avec une diète normale, riche en protéines d'origine animale (lactosérum) et végétale (soya). Le peroxyde d'hydrogène, la modification des protéines sériques par carbonylation et de la peroxydation des lipides (4-hydroxynonénal) seront évalués par essai enzymatique et immunobuvardage. Nos résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative du niveau du peroxyde d'hydrogène, de la modification par lipoperoxydation et par carbonylation des protéines chez les BDL nourris avec les diètes protéiques par rapport aux BDL nourris avec une diète normale. Ces résultats proposent qu'une diète riche en protéines, d'origine animale ou végétale, ne contribue pas à la diminution du stress oxydatif systémique dans un modèle cirrhotique.

4 EFFETS DE L'INACTIVATION HÉPATIQUE DE LA PROTÉINE ANGPTL2 CHEZ LA SOURIS

Augustin MEDINA¹, Pauline LABBÉ¹, Charles-Alexandre LEBLANC¹, Louis VILLENEUVE¹, Azadeh ALIKASHANI¹, Nathalie THORIN-TRESCASES¹, Eric THORIN^{1,2}.

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Institut de cardiologie de Montréal.
2. Département de chirurgie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Institut de cardiologie de Montréal.

La maladie non-alcoolique du foie gras (NAFLD) affecte 24% de la population mondiale, pourtant aucun traitement n'existe à ce jour. Plusieurs études ont montré l'implication des cellules sénescentes dans les maladies hépatiques, et parmi les facteurs pro-inflammatoires sécrétés, Angiopoïétine-like 2 (Angptl2) pourrait y contribuer. De plus, des souris knockdown pour Angptl2 sont protégées du stress métabolique induit par une diète riche en gras comparé à des souris *wild-type* (WT). Notre hypothèse est que diminuer l'expression de l'Angptl2 hépatique pourrait retarder le développement de la NAFLD. L'objectif de mon stage a consisté à valider la faisabilité de diminuer l'expression d'Angptl2 dans le foie de souris WT. Deux groupes de trois souris ont reçu une injection intraveineuse contenant un adénovirus-associé de sérotype 8 vecteur d'un ARN dirigé contre Angptl2, puis ont été sacrifiées après une (shAngptl2-S1) et deux semaines (shAngptl2-S2). Trois autres souris ont reçu un ARN contrôle Scramble (shSCR), et ont été sacrifiées après une semaine. Dans chaque groupe, une souris a reçu un shRNA-GFP. Les foies ont été prélevés pour déterminer l'expression protéique et génique d'Angptl2, respectivement par immunofluorescence et qPCR. L'analyse de la fluorescence de la GFP a montré que le virus se rendait bien au foie. L'expression protéique d'Angptl2 est diminuée de 50% ($p < 0.05$) et de 45% ($p = 0.0772$) chez les groupes shAngptl2-S1 et shAngptl2-S2, respectivement, *versus* le groupe shSCR. L'expression génique d'Angptl2 suit la même tendance. Diminuer l'expression de l'Angptl2 hépatique est donc faisable et pourrait potentiellement être une solution thérapeutique pour retarder le développement de la NAFLD.



Présentations par affiche

5 EXPRESSION DE CD73 ET CD39 SUR LES CELLULES NK APRÈS L'EXPOSITION À DES FIBROBLASTES SÉNESCENTS

Paola Saavedra-Tovar ^{1,2}, Christian Beauséjour ^{1,2}.

¹Département de microbiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

²Centre de recherche, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine; Montréal, Québec, Canada.

Immune functions decline during aging, a phenomenon linked to the accumulation of senescent cells in tissues. Senescence is an irreversible state of growth arrest engaged mostly in response to irreparable DNA damage. Senescent cells have a proinflammatory secretory phenotype (SASP) that affects nearby tissues. CD73 is an enzyme that works in collaboration with CD39 to produce adenosine (ADO) from ATP. Higher concentrations of adenosine in a tumor microenvironment was shown to impair immune cells functions. The objective of this project is to determine whether senescent fibroblasts have the ability to induce CD39/CD73 expression at the surface of NK cells and inhibit the tumor immune response. Our results show that NK-92 and primary NK cells express higher levels of CD39/CD73 when grown in co-culture with senescent fibroblasts. Similarly, we also observed that both markers are increased in senescent fibroblasts. The effect was however more pronounced when fibroblasts were induced to senesce because of the overexpression of oncogenic K-RAS^{V12} compared to the when induced to senesce following the exposure to ionizing radiation. We hypothesize that increased CD39/CD73 expression will lead to an increased production of ADO creating an immunosuppressive environment. Currently, we are in the process of quantifying the production of ADO under these conditions. We also plan to analyze the cytotoxic capacity and maturation of NK cells in contact with senescent cells. Characterization of the impact of cellular senescence on the functions of NK cells is important to improve the potential of immunotherapies against cancers.

6 LE SILDÉNAFIL : UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PROMETTEUSE CHEZ UN MODÈLE MURIN DE RIGIDITÉ ARTÉRIELLE

Simon Guindon^{1,2,3}, Diane Vallerand^{1,2,3}, Alice Wu⁴, Mohammadamin Hosseini Kahnouei^{1,2,3}, Jean Provost⁴, Hélène Girouard^{1,2,3,5}

1. Département de pharmacologie et physiologie
2. Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC)
3. Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA)
4. Département de génie physique, Polytechnique Montréal
5. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM)

Des études récentes indiquent une association entre la rigidité artérielle, les dysfonctions cognitives et la démence. Dans le contexte d'une population vieillissante, il est donc important d'investiguer les approches thérapeutiques qui contrecarrent les effets pathologiques de la rigidité artérielle. Dans le but d'étudier des approches thérapeutiques potentielles afin de protéger le cerveau des effets du vieillissement, notre équipe a établi un modèle murin où la rigidité artérielle est induite localement sur l'artère carotide par application de CaCl₂. La rigidité de l'artère carotide augmente la pulsatilité sanguine dans les vaisseaux cérébraux et, par conséquent, induit la production d'espèces réactives d'oxygène et l'activation gliale. Le sildénafil est reconnu comme un puissant vasodilatateur et est actuellement en étude comme approche thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. Notre hypothèse stipule que le sildénafil en augmentant la dilatation des vaisseaux cérébraux diminuerait la pulsatilité sanguine cérébrale et les effets qui en découlent. Pour évaluer l'efficacité du sildénafil, nous allons vérifier si cette approche thérapeutique diminue la pulsatilité sanguine dans les vaisseaux cérébraux et s'il rétablit le débit sanguin cérébral grâce à la microscopie ultrasonore dynamique. Nous allons ensuite vérifier si, par conséquent, le sildénafil prévient l'augmentation de la production d'anions superoxydes et l'activation microgliale en mesurant le dihydroéthidium et les marqueurs microgliaux Iba-1 et CD68. Les résultats découlant de cette étude offriront une assise scientifique pour la prévention de dommages au cerveau à l'aide du sildénafil.



Présentations par affiche

7 **CARACTÉRISATION DE L'UTILISATION DE GELMA EN TANT QUE MATÉRIAU POUR LA BIO-IMPRESSON EN DE PATCH CARDIAQUES**

Zineb Ajji^{1,2}, Houman Savojji^{1,2,3}, Marie-Claude Heuzey⁴

¹ Institute of Biomedical Engineering, Department of pharmacology and physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

²CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, Canada

³ Montreal TransMedTech Institute, Montreal, QC, Canada

⁴ Department of chemical engineering, Polytechnique Montréal, Montreal, QC, Canada.

Myocardial infarction is one of the leading causes of death worldwide. As one of the most common cardiovascular diseases, myocardial infarction leads to cardiomyocytes' death, which cannot proliferate or regenerate, causing chronic dysfunction. The only available treatment, heart transplantation, is currently insufficient due to the scarcity of donors. Therefore, scientists turned towards tissue engineering to find an alternative. In this field, the cells are seeded onto or into biomaterials that serve as scaffolds to promote the cell's reorganization into functional tissue. 3D bioprinting is amongst the new technological approaches that can be used to fabricate spatially tuned scaffolds. Biocompatible gelatin methacrylate (GelMA) is a promising material that can be used to develop inks due to its ability to be crosslinked with light. Our aim is to investigate GelMA as a material to 3D print cardiac patches able to mimic the properties of the native heart tissue. GelMA was synthesized by adding methacrylate anhydride to gelatin. The mechanical properties of GelMA were evaluated. To optimize the printing conditions of GelMA, the material's rheological properties and printability were evaluated. Finally, the cell viability of the ink was proven by conducting a LIVE/DEAD assay. GelMA was successfully synthesized, as confirmed by the presence of methacrylate groups in the NMR spectrum. The tensile modulus of GelMA was in the range of the native heart's properties. GelMA was successfully printed into cardiac-relevant scaffolds with high printing fidelity, showing its potential to be used as a cardiac patch.

8 **CIBLAGE PHARMACOLOGIQUE DU PHÉNOTYPE SOUCHE DES CELLULES CANCÉREUSES OVARIENNES PAR L'EGCG**

Sahily Rodríguez Torres, Borhane Annabi.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Chaire de recherche en prévention et traitement du cancer, UQAM

Ovarian carcinoma is among the leading causes of death for women. Its high mortality rate is the consequence of the lack of early symptoms, physical signs, and robust tumor biomarkers. Ovarian cancer stem cells (CSC), a highly malignant subpopulation of cells, are thought to be responsible for tumor relapse and metastasis. Epigallocatechin gallate (EGCG), a biological active polyphenol found in green tea leaves, can suppress ovarian cancer cell proliferation and induce apoptosis, but its specific effects on stemness traits in ovarian malignancies remain unclear. Thus, it is mandatory to explore the underlying mechanisms of EGCG targeting CSC proliferation and survival. Spheroid generated from ES-2 adherent cells were obtained under specific culture conditions to enhance stemness features. Total RNA and proteins were isolated for gene assessment by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) and immunoblot, respectively. Real-time cell migration assays (xCELLigence) were also analyzed. Compared with their parental cells, ovarian CSC express increased levels of the stemness markers Nanog, Sox2, CD133 and fibronectin. EGCG treatment reduced tumorspheres size in a dose-dependent way and the transcriptional and translational levels of those genes were hampered accordingly. STAT3 signaling pathway appears to have a key role for the invasive capacity in the CSC phenotype and for chemoresistance. This work highlights the chemopreventive role of EGCG in ovarian cancer across the regulation of molecular pathways that enhance CSC traits. The research addresses EGCG benefits and its pertinence in our diet as a preventive means to prevent ovarian cancer.



Présentations par affiche

9 PHARMACOGÉNOMIQUE DE LA LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE – APERÇU DE LA VARIABILITÉ DE 6-MERCAPTOPYRIMIDINE

Zarina Sabirova, Vincent Gagné, Moncef Taki Eddine Boucetta et Maja Krajinovic.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Ste-Justine.

Les médicaments à base de thiopurine, principalement la 6-mercaptopurine (6-MP) sont des agents cytotoxiques et immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL). La LAL est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez l'enfant. La 6-MP est co-administré avec le méthotrexate comme composants clés du traitement de la LAL pédiatrique. Leur utilisation est associée à une réduction significative des rechutes de la maladie. Cependant, l'administration de la 6-MP est également associée à l'apparition des effets indésirables (EIs) pouvant conduire à l'arrêt du traitement mettant en danger la vie de patient. Il est bien connu que l'activité réduite des enzymes comme la thiopurine S-méthyltransferase (TPMT) et la Nudix hydrolase 15 (NUDT15) est liée à la suppression de la moelle osseuse due à l'accumulation de métabolite 6-thioguanine nucléotide (6-TGN). D'autre part, l'activité de TPMT du type sauvage est très efficace pour métaboliser la 6-MP vers les métabolites hépatotoxiques comme le 6-méthylmercaptopurine (6-MMP). En plus de TPMT, il existe d'autres enzymes qui sont impliquées dans la voie d'action de la 6-MP et la génération des deux métabolites (6-TGN et 6-MMP). Ces enzymes sont : inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA), hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT), inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), guanosine monophosphatase synthetase (GMPS) et, xanthine oxidase (XO). Dans la présente étude nous étudions les effets des variantes génétiques de ces enzymes. Les génotypes de 150 patients de CHU Ste-Justine sont corrélés aux données cliniques et pharmacologiques, comme la dose de médicament, l'administration de 6-MP, le taux des métabolites et le développement des EIs.

10 L'INHIBITION PHARMACOLOGIQUE DE L'ENZYME ÉPIGÉNÉTIQUE EZH2 PRÉVIENT LES PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE DANS UN MODÈLE MURIN D'INFARCTUS DU MYOCARDE

Hugues Boël (1,2), Isabelle Robillard Frayne (1), Sonia Deschênes (1), Sylvain Fraineau* (3,4), Matthieu Ruiz* (1,5).

- (1) Centre de recherche de l'institut de cardiologie de Montréal
- (2) UFR Sciences et Techniques, Université de Rouen Normandie, France
- (3) UMR Inserm U1096 Endothélium, Valvulopathies et Insuffisance cardiaque (EnVI)
- (4) UFR Santé, Faculté de médecine et pharmacie, Université de Rouen Normandie, France
- (5) Département de Nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact métabolique de l'inhibition pharmacologique de l'enzyme épigénétique Ezh2 lors du développement d'une insuffisance cardiaque (IC) induite par un infarctus du myocarde (IM). Notre **hypothèse** est que Ezh2 est un acteur majeur du contrôle du métabolisme cardiaque des acides gras (AG) et son inhibition prévient les perturbations du métabolisme lipidique. **Méthodes** : Des souris femelles ont subi une ligature permanente de l'artère coronaire gauche descendante pour induire un IM et ont été traitées, ou non, avec un inhibiteur de Ezh2 : le GSK-343 pendant 7 jours. L'expression génique cardiaque des acteurs clés du métabolisme a été mesurée par qPCR et le lipidome plasmatique a été évaluée par spectrométrie de masse de manière non ciblée. **Résultats** : Nous observons une diminution de l'expression de transporteurs des AG (*Cd36*, *Cpt2*), des acteurs de leur oxydation mitochondriale (*Vicad*) ainsi que leurs régulateurs transcriptionnels (*Pgc1- α* , *Ppar- α*) suite à l'IM, phénomène prévenu par le traitement GSK. Les perturbations du métabolisme des AG s'accompagnent d'un remodelage du lipidome circulant. En effet, la lipidomique non ciblée révèle en réponse à l'IM, parmi les lipides les plus discriminants, une accumulation de 18 triglycérides (X 1,24 à 2,43; p<0,05) et une diminution de 32 glycérophospholipides de type choline (X 0,55 à 0,81; p<0,05). En revanche, le traitement au GSK normalise l'ensemble de ces perturbations. **Conclusion** : notre étude suggère que l'inhibition de Ezh2 dans un modèle d'IC induit par un IM renverse les perturbations du métabolisme des AG.



Présentations par affiche

11 L'IMMUNOGÉNÉICITÉ DES CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES EST AUGMENTÉE PAR L'INHIBITION DU LSD1

Fatemeh Mardani, ^{1t} Wael Saad, ^{1,2t}, Sebastien Talbot, ¹ and Moutih Rafei ^{1,3,4,*}

¹Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal;

²Department of Chemistry and Biochemistry, Lebanese University, Hadat, Lebanon;

³Department of microbiology, infectious diseases and Immunology, Université de Montréal.

⁴Molecular Biology Program, Université de Montréal.

Mesenchymal stromal cells (MSCs) are commonly utilized in regenerative medicine because of their remarkable multipotency. Though MSCs are known for their naturally immunoregulatory and immunosuppressive properties, they can be genetically engineered or pharmacologically altered to become pro-inflammatory and, as a result, function as non-professional antigen presentation cells. Since the pyrimidoindole derivative UM171 induces cross-presentation in MSCs by blocking the CoREST complex and UM171a is able to trigger APC-like functions in MSCs, we sought to examine the effects of inhibiting LSD1, an essential component of the CoREST complex, on antigen processing and presentation. Tranylcyproline (TC), an inhibitor of LSD1, caused the MSCs to exhibit a stress response involving double-stranded RNA and a variety of genes involved in pattern recognition receptors (PRRs), Type-I interferon (IFN) and IFN-stimulated genes (ISGs). As a result, IFN β , was produced *de novo*, H2-K^b was increased, and the cell surface peptide-MHCI complexes were more stable on the cell surface. When administered to immunocompetent mice, TC-treated MSCs induced CD8 T-cell activation and protected against T-cell lymphoma by 80% when used as a prophylactic vaccine. Our findings depict a new pharmacological approach that exploits the LSD1 pathway in MSCs to induce APC-like responses.

12 IMPACT DES LIPIDES BIOACTIFS DANS LA RÉGULATION DU PHÉNOTYPE ET DU MÉTABOLISME DES FIBRES MUSCULAIRES

Lupann RIEGER¹, Junio DORT², Zakaria ORFI¹, Paul FABRE¹, Thomas MOLINA¹, Alyson DEPREZ¹, Ornella PELLERITO¹, Nicolas DUMONT²

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal – Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

2. École de réadaptation, Faculté de médecine, Université de Montréal – Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

INTRODUCTION : Les muscles squelettiques composent environ 40% de notre poids corporel. Ils sont majoritairement constitués de fibres musculaires (longues cellules multinucléées) classifiées en type I ou II (IIA, IIB, IIX) en fonction de leur phénotype métabolique (oxydatif ou glycolytique) et contractile (lent ou rapide). Lors de la croissance ou la régénération musculaire, les cellules satellites (cellules souches musculaires) fusionnent aux fibres musculaires et contribuent à la détermination du phénotype musculaire. Nos études récentes démontrent que les résolvines, des médiateurs lipidiques dérivés des omégas-3, promeuvent directement la différenciation et fusion des cellules satellites menant à la formation de fibres musculaires. Cependant, l'impact des résolvines sur l'établissement du phénotype musculaire reste inconnu. **OBJECTIF ET HYPOTHÈSE :** Le but du projet est de déterminer l'effet des résolvines sur les mécanismes régulant le destin phénotypique des fibres musculaires lors de la myogenèse. Notre hypothèse est que les résolvines activent des voies signalétiques promouvant le phénotype musculaire lent. **RÉSULTATS:** Nos résultats préliminaires *in vitro* par immunobuvardage suggèrent que les résolvines favorisent la formation de fibres musculaires lentes. Nos expériences *in vivo* montrent que les souris traitées à la résolvines présentent une diminution de la proportion des fibres rapides. **IMPACTS:** Cette étude contribuera à mieux comprendre les mécanismes de détermination du phénotype musculaire qui sont encore nébuleux à ce jour. Par ailleurs, les fibres lentes sont plus résistantes à la dégénération que les fibres rapides dans de nombreuses dystrophies musculaires. La promotion du phénotype lent par les résolvines représente donc une avenue thérapeutique prometteuse.



Présentations par affiche

13 ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA CO-CULTURE EN 3D DE FIBROBLASTES SUR LE COMPORTEMENT DES CELLULES DE CANCER DU POUMON

Emmanuel Sy et Noël J-M Raynal.

Département de Pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, CHU St-Justine

Le cancer du poumon non-à-petites-cellules (NSCLC) représente 85% des cas de cancer du poumon. Cependant, les modèles utilisés de culture cellulaire 2D représentent partiellement les caractéristiques physiopathologiques du NSCLC. Notre objectif est de réaliser un modèle *in vitro* plus représentatif des caractéristiques de ce type de cancer. La culture tridimensionnelle (3D) dans laquelle les cellules forment un sphéroïde, est considérée comme un modèle plus fidèle à la structure et aux interactions intercellulaires des tumeurs retrouvées chez les patients. Pour mieux représenter le microenvironnement tumoral, nous intégrons une lignée cellulaire de fibroblastes dans le sphéroïde de NSCLC, afin d'imiter l'interaction entre cellules cancéreuses et cellules stromales. En effet, bien que les fibroblastes représentent un faible pourcentage des cellules au sein des tumeurs de NSCLC, elles jouent un rôle prépondérant dans la biologie tumorale et la réponse aux médicaments. Nous avons testé différentes lignées de fibroblastes et différents ratios de co-culture afin de déterminer les conditions optimales pour notre modèle de co-culture 3D. Après 7 jours de co-culture, les cellules cancéreuses démontrent un potentiel migratoire plus élevé lorsque mesuré dans des chambres de Boydens. Cet effet n'est dépendant ni de la prolifération, ni d'un changement de phase dans le cycle cellulaire. Par immunofluorescence, nous avons aussi caractérisé la localisation des fibroblastes au sein du sphéroïde ainsi que l'expression de certains marqueurs d'adhésion, de transition épithélio-mésenchymateuse ainsi que de la matrice extracellulaire. Enfin, nous réaliserons un criblage de médicaments afin d'induire une réponse des cellules cancéreuses, dans des conditions plus semblables au microenvironnement.

14 MÉCANISMES DE CONTRÔLE DE LA PROLIFÉRATION DES CELLULES β PANCRÉATIQUES PAR LES NUTRIMENTS

Z. E. ANGELES OLVERA^{1,2,3,4}, A. Vivoli^{1,2,3,4}, J. Ghislain^{3,4}, V. Poitout^{2,3,4}.

1 Department of pharmacology and physiology

2 Department of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

3 Montreal Diabetes Research Center, Montreal, QC, Canada

4 Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal, QC, Canada.

Type 2 diabetes is characterized by a loss of insulin-secreting pancreatic β cells and increasing β -cell mass is considered a promising therapeutic approach. In obese individuals β -cell mass expands to maintain glucose homeostasis in the face of nutrient excess, in part via replication of existing β cells. Previously, we showed that a combination of glucose and a fatty acid (FA) mixture increases β -cell proliferation and mass in infused rats as well as in rat and human islets *ex vivo*. Further studies demonstrated a major role of the mono-unsaturated FA oleate in the β -cell proliferative response. To decipher the underlying mechanisms, rat islets were exposed to oleate and the transcriptional response analyzed by single-cell RNA sequencing. Bioinformatic analyses suggested the involvement of reactive oxygen species (ROS) signaling in the β -cell proliferative response. The goal of my project is to investigate the role of ROS in oleate-induced β -cell proliferation in rat islets *ex vivo*. My specific objectives are to: (1) examine the effects of oleate (dose-response and time-course) on β -cell proliferation, (2) measure ROS production in β cells in response to oleate; and (3) determine whether blocking ROS production inhibits β -cell proliferation. Beta-cell proliferation and ROS levels will be assessed by flow cytometry using the proliferation marker EdU and the ROS sensor CellROX, respectively, and anti-insulin antibodies to mark β cells. ROS scavenging will be achieved by adenoviral-mediated transduction of catalase. Overall, by modulating ROS levels we expect to establish a role for ROS in oleate-induced β -cell proliferation.



Présentations par affiche

15 DEVRAIT-ON RECONSIDERER LE MÉCANISME DE SÉCRÉTION DE DOPAMINE DANS LE MÉSENCEPHALE ?

Jana Kano¹, Benoît Delignat-Lavaud¹, Nicolas Giguère¹, Marie-Josée Bourque¹, Louis-Éric Trudeau¹

1. Département de Pharmacologie et de Physiologie, Département de Neurosciences, Faculté de Médecine, Groupes de recherche SNC et CIRCA, Université de Montréal.

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (DA) se retrouvent au niveau du mésencéphale dans l'aire tegmentaire ventral (VTA) et la substance noire *pars compacta* (SNc) d'où ils projettent leurs axones vers le striatum. Les neurones DA auraient non seulement une forme classique de libération de DA du côté axonal mais également une libération au niveau somatodendritique (STD), où on retrouverait des senseurs calciques différents que ceux retrouvés du côté axonal. Par exemple, la synaptotagmine 1 (Syt1) n'a seulement été rapportée au niveau des axones. Toutefois, des études de notre laboratoire sur des KO conditionnels de Syt1 dans les neurones DA démontrent une diminution de la libération de DA dans la SNc et la VTA, où se retrouve le compartiment STD de ces neurones. Nous proposons deux hypothèses pour expliquer cette diminution. Une première hypothèse serait que Syt1 est aussi impliquée dans la libération STD. Cependant, nous avons observé à l'aide de la microscopie à super-résolution que Syt1 ne se retrouve pas avec le compartiment STD des neurones DA. Une autre possibilité serait donc qu'il y aurait présence de collatérales axonales DA dans la SN et la VTA. Afin de tester cette hypothèse, nous avons injecté un adénovirus eYFP sélectif aux neurones DA dans le mésencéphale. La présence de collatérales axonales sera ensuite évaluée par une analyse de colocalisation de YFP et Syt1 par microscopie confocale, ainsi que par une analyse complémentaire par microscopie électronique. Ces travaux jettent une lumière nouvelle sur le fonctionnement élémentaire du système DA dans le cerveau.

16 ÉVALUATION D'ARMURES MODULAIRES LORS D'UNE TÂCHE PHYSIQUE EFFECTUÉE EN ENVIRONNEMENT CHAUD

Audrey-Ann Bartlett^{1,2}, Georgia Chaseling^{1,2}, Daniel Gagnon^{1,2,3}

1. École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de médecine, Université de Montréal
2. Centre ÉPIC de l'Institut de cardiologie de Montréal
3. Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

Introduction : Les armures corporelles portées par les soldats requièrent un coût métabolique important et elles limitent les échanges de chaleur vers l'environnement ce qui prédispose à un haut risque de blessures liées à la chaleur. Pour minimiser ce risque, la Défense nationale considère l'utilisation d'armures modulaires. L'objectif de cette étude est de déterminer si des armures modulaires minimisent la contrainte thermique et cardiovasculaires lors d'une tâche physique effectuée en environnement chaud.

Méthodes : 15 adultes en santé (5F/10H, 26 ± 5 ans, $24,6 \pm 3,7$ kg/m², $48,7 \pm 3,4$ mL/kg/min) ont effectué 4 visites expérimentales durant lesquelles ils ont marché sur un tapis roulant (5 km/h, 1% inclinaison) pendant 1h à une température de 38°C et 20% d'humidité. Les visites se différenciaient par la couverture offerte par l'armure. Pour l'une des visites les participants ont porté une armure standard tandis qu'ils ont porté l'une de trois armures modulaires pour les autres visites. La température interne, la fréquence cardiaque, la production de chaleur métabolique et le taux de sudation ont été mesurés à chaque visite.

Résultats: Comparativement à l'armure standard, les armures modulaires n'ont pas affecté la température interne (0,12°C [-0,12, 0,36], $p=0,85$), la fréquence cardiaque (1 bpm, [-8, 10], $p>0,99$), et la production de chaleur métabolique (8,91W, [-25, 43], $p=0,94$) à la fin de l'exercice. Le taux de sudation (0,12g/min [-1,03, 1,24], $p=0,84$) était également semblable entre les armures.

Conclusion : Les armures modulaires étudiées ne minimisent pas la contrainte thermique ni cardiovasculaire lors d'une tâche physique en environnement chaud.



Présentations par affiche

17 LES NIVEAUX DE L'ANTIOXYDANT GLUTATHION DANS LE VIEILLISSEMENT SAIN : REVUE EXHAUSTIVE

Flavie Detcheverry^{1,2,3}, Sridar Narayanan PhD⁴, AmanPreet Badhwar PhD^{1,2}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

²Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM)

³Bourse de Mérite de Faculté de médecine de l'Université de Montréal

⁴McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University

INTRODUCTION: Oxidative stress is thought to play an important role in healthy aging and in Alzheimer's disease (AD), the most prevalent of the age-related dementias. Glutathione (GSH), a major antioxidant, can be assessed in the brain using magnetic resonance spectroscopy (MRS) and in blood using biochemical assays. We performed a comprehensive review of GSH levels in brain and blood, in healthy aging and AD continuum.

METHODS: Two systematic searches were conducted in PubMed: MRS, GSH and aging or AD; and plasma, GSH and aging or AD. Inclusion criteria were human participants, healthy controls to compare between age-groups or to AD, proton MRS and/or blood plasma.

RESULTS/DISCUSSION: 18 of 310 articles met inclusion criteria. Six additional papers were added from references of included papers. In healthy aging, MRS-measured GSH levels were higher in older (>60 years) versus younger (18-35 years) adults. In plasma of healthy individuals, the findings were opposite to those in brain, with the majority of studies finding lower GSH levels in older, compared to younger adults. In AD, most studies reported lower brain and blood GSH levels in patients compared to controls.

FUTURE DIRECTIONS: While GSH level is best detected by brain imaging at 7 tesla (T), we found that the majority of MRS studies used 3T. Therefore, in my on-going MSc project, we are determining the age-dependence of GSH levels in the brain using 7T MRS, and in plasma. We also include middle-aged adults since GSH levels in this age-group have not been well characterized.

18 LES CARDIOMYOCYTES VENTRICULAIRES REPRÉSENTENT UN IMPORTANT INFLAMMASOME CELLULAIRE ET LA LIBÉRATION DES CYTOKINES INFLAMMATOIRES COÏNCIDE AVEC LA SUPPRESSION DE LA RÉENTRÉE DANS LE CYCLE CELLULAIRE

Mariana Kebbe et Angelino Calderone

Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal et Institut de cardiologie de Montréal.

Recruitment of reactive macrophages to the ischemically damaged rodent heart and subsequent release of inflammatory cytokines attenuates the cell cycle re-entry of ventricular cardiomyocytes. The present study tested the hypothesis that ventricular cardiomyocytes may represent a novel cellular inflammasome and the expression of a panel of inflammatory cytokines coincides with the suppression of cell cycle re-entry. The treatment of neonatal rat ventricular cardiomyocytes (NNVMs) with the protein kinase C activator phorbol 12,13-dibutyrate (PDBu) for a period of 3-days promoted a robust hypertrophic response but failed to initiate cell cycle re-entry. PDBu treatment of NNVMs increased the mRNA levels of CCL2, CCL3, CCL12, CCL22, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 and TNF- α . In the presence of the p38 MAPK kinase inhibitor SB203580, PDBu treatment translated to cell cycle re-entry as the density of NNVMs that incorporated bromodeoxyuridine and expressed nuclear phosphohistone-3 was significantly increased as compared to PDBu. Furthermore, a subpopulation of cycling NNVMs treated with PDBu/SB203580 was associated with the *de novo* expression of the intermediate filament protein nestin. By contrast, PDBu-mediated hypertrophy of NNVMs was not inhibited by SB203580 co-treatment. However, PDBu-mediated upregulation of the panel of inflammatory cytokine mRNAs by NNVMs was significantly attenuated with SB203580 co-treatment. Collectively, these data support the premise that ventricular cardiomyocytes represent an important local cellular inflammasome and the release of a panel of inflammatory cytokines in response to the appropriate stimuli (e.g., ischemia) may act in an autocrine fashion to suppress cell cycle re-entry and a potential cardiac regenerative response in concert with reactive macrophages.



Présentations par affiche

19 IMPACT DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE SUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : EFFETS SUR LA CIRCULATION CÉRÉBRALE ET LA MÉMOIRE

Mohammadamin Hosseini Kahnouei ^{1,2,3}, Diane Vallerand ^{2,3,4}, Frédéric Calon ⁵, Hélène Girouard ^{2,3,4,6}

¹Département de neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal

²Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC), Université de Montréal

³Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA), Université de Montréal

⁴Département de pharmacologie et physiologie, Faculty of Medicine, Université de Montréal

⁵Faculté de pharmacie, Université Laval

⁶Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM)

Alzheimer's disease (AD) is characterized by memory deterioration, hyper-phosphorylated tau protein, and by the progressive accumulation and aggregation of neurotoxic amyloid β -peptides ($A\beta$) in the brain parenchyma and blood vessels (cerebral amyloid angiopathy). Cerebrovascular dysfunction may explain $A\beta$ accumulation. Indeed, its involvement in the onset and progression of AD is increasingly recognized. However, the cause of the cerebrovascular insult in AD is still unknown. Arterial stiffness (AS) is a very strategic suspect for cerebrovascular deterioration. AS increases blood pressure pulsatility in small blood vessels and had been identified as an important risk factor for dementia in humans. We hypothesize that chronic AS increases cerebral blood flow (CBF) pulsatility, which alters CBF regulation and the blood-brain barrier, thus contributing to $A\beta$ peptides accumulation in the brain and the onset/progression of AD. To test this hypothesis, we propose to investigate the effects of chronic AS on cerebrovascular and cognitive functions as well as on cerebral $A\beta$ clearance in a murine AD model. We will use the triple transgenic mouse model (3xTg-AD) to reproduce $A\beta$ and tau (neurofibrillary tangles) neuropathologies. In this model, we plan to induce AS by carotid calcification. We expect to demonstrate for the first time the precipitating/aggravating effects of AS on cerebrovascular and cognitive functions and BBB integrity in Alzheimer's pathology. The results obtained in both wild-type and AD mice should provide an insight about the mechanism underlying the deleterious interactions between AS and AD.

20 PARACYS-RV : COMPARAISON PROSPECTIVE DE L'ARNI VERSUS PLACEBO CHEZ DES PATIENTS AVEC UN VENTRICULE DROIT SYSTÉMIQUE CONGÉNITAL ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Charles Desrosiers-Gagnon^{a,b}, Daniel Gagnon^{a,b,c}, Marie-Alexandre Chaix^b

^aÉcole de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de médecine, Université de Montréal

^bInstitut de cardiologie de Montréal

^cDépartement de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

Un ventricule droit systémique à physiologie bi-ventriculaire est caractérisé par un ventricule de morphologie droite supportant la circulation systémique (VDs). Le VDs devient dysfonctionnel à l'âge adulte, augmentant la morbi-mortalité des patients. Cette dysfonction s'avère être difficile à traiter. Cependant, des études récentes rapportent des effets thérapeutiques prometteurs du Sacubitril/Valsartan. **PARACYS-RV** est un essai clinique dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Sacubitril/Valsartan chez des patients avec une dysfonction modérée à sévère de leur VDs ($FEVD < 40\%$) et une classe fonctionnelle NYHA II à III. Deux critères d'évaluation principaux compareront les changements entre l'inclusion et la fin de chaque bras de traitement: la durée totale de l'exercice sous-maximal et le niveau de NT-proBNP. La durée totale de l'exercice sous-maximal est déterminée lors d'un test sur tapis roulant avec charge constante, reflétant la capacité fonctionnelle dans la vie quotidienne du patient. Après un échauffement de deux minutes, la pente et la vitesse du tapis seront ajustées pour atteindre 75 % de la consommation d'oxygène maximale (VO_2max). Après 10 minutes, l'intensité sera réajustée pour correspondre à 90 % de la VO_2max . Une perception d'effort ≥ 17 sur l'échelle de Borg sera visée avant la cessation du test. Une augmentation de la durée totale de l'exercice sous-maximal, reflétant la capacité fonctionnelle du patient, est attendue après traitement par Sacubitril/Valsartan.



Présentations par affiche

21 INDUCTION D'UN PROFILE ANTI-INFLAMMATOIRE PLACENTAIRE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES VIVANT AVEC LE VIH SOUS TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Stéphanie Hindle^{1,2}, Marie-Eve Brien², Florence Pelletier², Frédérique Giguère², Mei Juan Trudel², Dorothée Dal Soglio², Fatima Kakkar², Hugo Soudeyns², Sylvie Girard^{1,2}, Isabelle Boucoiran^{1,2}

Département de pharmacologie, Université de Montréal¹ et Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine²

Antiretroviral therapy (ART) drastically reduces vertical transmission of HIV, although recent studies demonstrate associations between ART use during pregnancy and placental dysfunction, particularly protease inhibitor (PI)-based regimens. We sought to analyze the relationship between class of ART used during pregnancy and placental inflammation.

Placentas of 81 women living with HIV (WLWH) treated with ART since conception and 30 uninfected women were collected. All pregnancies were full term. WLWH were stratified into three groups based on class of ART: 22 women were on nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) + non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), 26 on NRTI+ integrase inhibitors (II), and 33 on NNRTI+PI. Four randomly selected areas within the placental villi were extracted to measure cell surface expression of CD45, CD68 (M1-like; pro-inflammatory), and CD163 (M2-like; anti-inflammatory) via immunohistochemistry.

Placentas from WLWH contained significantly more CD45+ cells than those from the uninfected controls. Significantly higher numbers of total and M2 macrophages were observed in placentas from the NNRTI+II and NNRTI+PI groups compared with uninfected controls, while significantly higher M2/M1 ratios were found in placentas from the NRTI+NNRTI group. There were no significant differences between placentas from WLWH and uninfected controls in terms of M1 macrophages.

Placentas from WLWH treated with any class of ART during pregnancy exhibited higher levels of anti-inflammatory macrophages compared to uninfected women despite controlling for viral load. Further investigations into the role of M2 cells in the context of macrophage-mediated compensatory mechanisms are required to suggest a protective effect with regards to ART-associated placental dysfunction.

22 ÉTUDE DU DÉVELOPPEMENT DE L'ARBORISATION ET DE LA CONNECTIVITÉ DES NEURONES DOPAMINERGQUES

Raphaëlle Denis, Samuel Burke, Alex Tchung, Marie-Josée Bourque, Nicolas Giguère, Louis-Éric Trudeau.

Département de pharmacologie et physiologie, Département de neurosciences, Faculté de médecine, Groupes de recherche SNC et CIRCA, Université de Montréal.

Les neurones dopaminergiques (DA) de la substance noire compacte (SNc) et de l'aire tegmentaire ventrale (VTA) sont connus pour leur arborisation axonale très développée et leur nombre de terminaisons axonales plus élevé que la plupart des autres neurones. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement de ces caractéristiques morphologiques des neurones DA sont cependant inconnus. Une première hypothèse est que les neurones DA développent une arborisation exceptionnellement développée parce que la cinétique de croissance et de formation de branches de leur axone est plus rapide comparée à d'autres neurones. Une approche de vidéo-microscopie et l'utilisation de souris transgéniques exprimant la protéine fluorescence rouge TdTomato dans les neurones DA ou dans des neurones glutamatergiques du thalamus seront utilisés pour visualiser cette croissance de façon quantitative. Des résultats préliminaires démontrent une différence importante dans la taille de l'arborisation et la vitesse de croissance des neurones DA de la SNc en comparaison avec ceux de la VTA. Notamment, les neurones DA de la SNc ont tendance à montrer une vitesse de croissance plus élevée. Dans une prochaine étape, nous utiliserons une sonde encodée génétiquement afin de visualiser les mitochondries et tester l'hypothèse qu'il existe un lien étroit entre le positionnement des mitochondries et la naissance d'une nouvelle branche axonale. Nous chercherons par la suite à identifier les gènes clés qui déterminent le mécanisme de croissance axonale des neurones DA. Ce projet permettra de mieux comprendre la nature des neurones DA et l'origine de leur vulnérabilité dans la maladie de Parkinson.



Présentations par affiche

23 REMODELAGE DU CORTEX VISUEL DE SOURIS APRÈS UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL ISHÉMIQUE EN STIMULANT LES RÉCEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB2

Catherine Albert¹, Bruno Oliveira², Jean-François Bouchard², Matthieu Vanni²

Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal¹
Département d'optométrie, École d'optométrie, Université de Montréal²

Un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) provoque des pertes fonctionnelles liées aux aires touchées. Une récupération partielle, spontanée et limitée survient grâce à des mécanismes de réorganisation fonctionnelle impliquant des modifications de la connectivité et des propriétés fonctionnelles des aires saines pouvant être observées par imagerie calcique. Divers mécanismes participent dans la neuroplasticité dont le système des endocannabinoïdes (eCBs), en particulier les récepteurs aux cannabinoïdes CB2 (CB2R) dans la synaptogenèse, le guidage axonal et la transmission synaptique. De plus, leur activation, qui réduit le volume des AVCi et l'atteinte neurologique dans le système nerveux central de souris, leur consacrerait une fonction neuroprotectrice.

L'étude s'intéresse au rôle des CB2R dans la réorganisation fonctionnelle après un AVCi dans le cortex visuel de souris. L'administration d'un agoniste CB2R (HU-308) avant un AVCi protégerait les réseaux neuronaux. Idem à une prescription a posteriori, elle stimulerait la plasticité pour une meilleure récupération fonctionnelle. L'agoniste inverse CB2R (AM630) aurait des effets opposés.

L'implantation d'une fenêtre crânienne chez des souris transgéniques permet l'enregistrement des variations de fluorescence associées à l'activité calcique avant et après l'induction d'un AVCi par photothrombose. L'analyse de la connectivité, de la rétinotopie et de la sélectivité fonctionnelle des aires visuelles par imagerie calcique révélera le degré de réorganisation. Ce projet améliorera la compréhension des risques liés à l'usage du cannabis pour les individus vulnérables, définira la contribution des eCBs et des CB2R aux mécanismes de la plasticité et ouvrira potentiellement une piste thérapeutique pour la prévention et le traitement des AVCi.

24 LES NEURONES SENSORIELS, VIA LA RELÂCHE DE NMU, RÉGULENT LA RÉPONSE ANTITUMORALE DES CELLULES NK

Ali Ahmadi^{1,2}, Mohammad Balood¹, Maryam Ahmadi¹, Moutih Rafej^{1,2} and Sebastien Talbot¹

¹ Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Canada

² Department of Microbiology, Infectiology, and Immunology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Canada.

Somatosensory neurons have evolved to detect noxious stimuli and activate defensive reflexes. By sharing means of communication, nociceptor neurons also tune host defenses by controlling the activity of the immune system. While such interplay helps protect from danger, it can become maladaptive and drive disease pathophysiology. Both systems co-evolved to allow for local interaction, as found in primary and secondary lymphoid tissues and mucosa. Recent studies have demonstrated that nociceptors directly detect and respond to foreign antigens, immune cell-derived cytokines, and microbes. Nociceptor activation not only results in pain hypersensitivity and itching but lowers the nociceptor firing threshold, leading to the local release of neuropeptides. The peptides produced by and released from the peripheral terminals of nociceptors can block the chemotaxis and polarization of lymphocytes, controlling the localization, duration, and type of inflammation. Recent evidence shows that nociceptor neurons interact with innate immune cells, such as natural killer (NK) cells, via cell-cell contact. Thus, injured nociceptor neurons expressing RAE1 were driving NKG2D activation in NK cells. Given that NK cells express the cognate receptors for various nociceptor-produced mediators, it is conceivable that nociceptors use neuropeptides to control the activity of NK cells. Here, we show that NMU, one such neuropeptide, stops NK cells' cytotoxicity, which, in turn, promotes tumor growth. NMUR1 antagonism or sensory neuron deletion rescues NK cells anti-tumor immunity. NMUR1 expression in intra-tumoral NK cells was also found to be associated with worsened prognosis in patients. Targeting sensory neurons-released NMU reveals a novel therapeutic approach to safeguard the host's anti-tumor immunity.



Présentations par affiche

25 DES ÉPISODES D'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE INDUITS PAR L'AMMONIAQUE MÈNENT À DES DOMMAGES CELLULAIRES NEURONAUX CHEZ LES RATS AVEC LIGATION DE VOIE BILIAIRE

Farzaneh Tamnanloo^{1,2}, Rafael Ochoa-Sanchez², Mélanie Tremblay¹, Christopher F. Rose^{1,2}

¹ Programme des sciences biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal

² Centre de recherche du CHUM (CRCHUM)

Background/Aims: Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome and it is understood to be reversible following liver transplantation (LT). However, up to 47% of LT patients have been documented to have persisting neurological complications associated with a history of overt HE episodes. We hypothesize that episodes of HE will accelerate neurological deterioration. Our goal was to evaluate the impact of cumulative HE episodes on neurological status and brain injury in cirrhotic rats.

Method: Five-week bile-duct ligation (BDL) rats and Sham-operated controls were divided into episodic and non-episodic groups. Episodes of HE were induced every 4 days by injection of ammonium acetate starting week 3 post-BDL. 3 days following the last injection, neurological status was assessed. Upon sacrifice, brains were collected for western blot analysis of NeuN, SMI311, caspase-3, Bax/Bcl2 and GFAP.

Results: Long-term memory (LTM) was impaired in both non- and episodic BDL groups vs respective controls and was further aggravated in episodic BDL rats. Both GFAP, cleaved-caspase-3 and Bax/Bcl2 protein expression were significantly increased, whereas NeuN and SMI311 were significantly decreased in hippocampus of episodic BDL vs non-episodic BDL rats.

Conclusion: HE episodes exacerbates neurological impairments in BDL rats. LTM impairment was associated with an increase in caspase-3 and Bax/Bcl2 and a decrease in neuronal markers of NeuN and SMI311 in the hippocampus which suggests neuronal injury/loss. Elevated levels of GFAP in the hippocampus insinuates gliosis because of neuronal loss. These results suggest that multiple episodes of HE may cause permanent cell damage, leading to persisting neurological complications post-LT.

26 L'ACTIVITE ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE DURANT L'EVEIL ET LE SOMMEIL, UN POTENTIEL NOUVEAU BIOMARQUEUR DE LA PATHOLOGIE AMYLOÏDE-BÊTA

Audrey HECTOR^{1,2}, Chloé PROVOST², Valérie MONGRAIN^{2,3}, Jonathan BROUILLETTE^{1,2}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; ²Centre de recherche du CIUSSS-NIM ; ³Département des Neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Synapse loss and ensuing neuronal death are the best predictors of memory deficits in Alzheimer's disease (AD). There is mounting evidence from recent studies that soluble low-molecular-weight amyloid-beta oligomers ($A\beta_o$), especially oligomers derived from $A\beta_{1-42}$ peptides, are the most neurotoxic species in AD patients and animal models. It is also well-established that sleep affects the function of the hippocampus, and that sleep alterations are among the first clinical symptoms observed in AD. Moreover, sleep disturbances enhance the risk to develop AD. There is a connection between sleep and AD but the role of $A\beta_o$ on sleep/wake cycle is unknown. The main objective of this project is to determine the impact of soluble $A\beta_o$ on sleep in a rat model of amyloid pathology. We performed chronic hippocampal injections of soluble $A\beta_{1-42}$ oligomers in rats and electroencephalographic (EEG) measurements were performed to define wake/sleep alteration. Time spent in wakefulness, slow-wave sleep (SWS) and paradoxical sleep was preserved in $A\beta_o$ -injected rats. However, EEG spectral activity measured during wakefulness was increased by $A\beta_o$ for slow-wave activity (SWA; 0.5-5 Hz) and low-beta activity (16-20 Hz), whereas it was decreased by $A\beta_o$ during SWS for theta activity (5-9 Hz) and alpha activity (9-12 Hz). Moreover, the theta activity/SWA ratio was decreased during wake and SWS. These differences were significant for the frontal cortex but not for a central recording site. Identifying the specific signature of hippocampal neurodegeneration on sleep features might serve as a non-invasive marker of early AD.



Présentations par affiche

27 LES NEURONES NOCICEPTEURS CONTRÔLENT L'ASTHME EXACÉRBE PAR LA POLLUTION

Jo-Chiao Wang¹, Theo Crosson¹, Tuany Eichwald², Katiane Roversi¹, Maryam Ahmadi¹, Mohammad Balood¹ and Sebastien Talbot¹

1. Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada
2. Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

Background. Half of the severe asthma patients suffer from uncontrolled exacerbations. Our work in neuro-immunology has shown that, in the context of asthma, vagal nociceptor neurons drive a feed-forward inflammatory loop with lung immune cells, and that silencing these neurons reverses allergic airway inflammation. Here, we aim to expand these findings to a clinically relevant model of pollution-exacerbated asthma.

Methods. Sensory neurons intact and ablated (TRPV1^{cre::DTA^{fl/wt}} and Nav1.8^{cre::DTA^{fl/wt}}) mice were challenged with ovalbumin (OVA) and fine particulate matter (FPM). The impact was tested on the severity of airway inflammation and the expression profile of lung immunocytes.

Results. We found that mice co-exposed to FPM and OVA show an aberrant bronchoalveolar lavage fluid immune profile characterized by a mixed infiltration of neutrophil and eosinophil as well as the expansion of lung $\gamma\delta$ T cells. The genetic ablation of sensory neurons prevents the development of pollution-exacerbation of asthma. Along with these changes, we found that the neurotrophic factor artemin was increased in FPM-stimulated alveolar macrophages. In vitro treatment of artemin and in vivo co-exposure of OVA-FPM sensitized vagal sensory neurons' response to the noxious ligands AITC (TRPA1 agonist).

Conclusions. FPM exacerbates OVA-induced allergic airway inflammation in a sensory neuron-dependent fashion. In sum, alveolar macrophages activation leads to artemin release which, in turn, sensitizes sensory neurons, recruits granulocytes, and activates lung $\gamma\delta$ T cells. Whether this network is mediated by neuropeptides is yet to be investigated.

28 L'OPTIMISATION DE L'EFFICACITÉ MITOCHONDRIALE À LA RESCOURS DES NEURONES DOPAMINERGIQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Alex Tchung, Nicolas Giguère et Louis-Éric Trudeau.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Groupe de recherche SNC, Université de Montréal.

La maladie de Parkinson (MP) se caractérise par une perte massive des neurones dopaminergiques (DA) dans la substance noire compacte (SNc). La vulnérabilité sélective de ces neurones semble être déterminée par leur très grand axone et leurs grands besoins énergiques, comblés principalement par la phosphorylation oxydative (OXPHOS) mitochondriale. Cette voie étant connue pour produire des réactifs dérivés de l'oxygène (DRO), le stress oxydatif s'ensuivant pourrait être un déterminant de leur vulnérabilité. Notre hypothèse globale est que des approches réduisant le ratio DRO:ATP, par exemple en augmentant l'efficacité mitochondriale, devraient améliorer la résilience des neurones DA. Afin d'atteindre cet objectif, il est nécessaire de commencer par mieux comprendre la bioénergétique de base des neurones DA de la SNc afin de tester l'hypothèse qu'ils possèdent des caractéristiques distinctives qui les rendent particulièrement vulnérables. Puisque l'énergie des neurones provient essentiellement de l'OXPHOS, nous chercherons à quantifier la production d'ATP et de DRO à l'aide de sondes encodées génétiquement (ATeam, PercevalHR, mito-roGFP) afin d'évaluer le ratio DRO:ATP. Nous nous attendons à observer un ratio plus grand dans les neurones de la SNc que dans des neurones DA moins vulnérables, tels que ceux de l'aire tegmentaire ventrale (ATV). Par la suite, nous testerons l'hypothèse qu'il existe une relation positive entre la fonction mitochondriale et l'activité électrique et sécrétoire, qui seront mesurées à l'aide des senseurs fluorescents GCaMP et synapto-pHluorin. Pour finir, nous partirons à la découverte de petites molécules ou protéines pouvant positivement moduler les paramètres précédemment mentionnés afin d'améliorer la résilience des neurones DA.



Présentations par affiche

29 IMPLICATION DE L'ACIDE URIQUE DANS LA PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

Sydnée L'Écuyer^{1,4}, Mélanie Tremblay⁴, Emmanuel Charbonney^{2,3} et Christopher F. Rose^{1,2,4}

¹Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

²Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal

³Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

⁴Laboratoire Hépato-Neuro, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

La maladie hépatique chronique (MHC) entraîne des complications graves dont l'encéphalopathie hépatique (EH). Les manifestations cliniques de l'EH sont des troubles de mémoire et d'apprentissage évoluant vers l'astérisis et le coma. L'EH se présente sous forme d'épisodes qui seraient médiés par la circulation d'ammoniaque. Par contre, les traitements diminuant l'ammoniaque ne permettent pas une réduction complète des déficits cognitifs. Ce projet suggère l'implication d'un nouveau facteur : l'acide urique (AU). L'hyperuricémie causée par une augmentation de l'AU circulant est considérée comme un facteur causal de la perte cellulaire et l'inflammation au niveau de plusieurs organes incluant le cerveau. Considérant que, dans le contexte de la MHC, l'hyperuricémie pourrait induire de la neuroinflammation, de la perte neuronale et des altérations comportementales, notre hypothèse est que l'AU participe à la pathophysiologie de l'EH. Pour confirmer l'hypothèse, nous utiliserons un modèle murin bien établi de cirrhose par ligation du canal biliaire (LCB), chez lequel nous induirons une hyperuricémie par l'administration d'une diète contenant 3% d'AU (HUAD). Pour mesurer l'effet sur la cognition, nous utilisons des tests comportementaux mesurant l'anxiété et la mémoire. Nous mesurerons également la neuroinflammation et la perte neuronale. Nos résultats préliminaires indiquent que, chez des animaux sains, la diète HUAD induit des troubles de mémoire ainsi qu'une augmentation de l'apoptose cérébrale. Chez les LCB, la diète HUAD induit des déficits de mémoires de manière précoce. En conclusion, l'AU, par ses effets sur le cerveau, induit des déficits cognitifs et une perte cellulaire au niveau cérébral.

30 MOLECULAR MECHANISMS AND THE ROLE FOR LEARNING OF CLOSED-STATE-INACTIVATION OF KV4 CHANNELS

Elham Afshar^{1,3}, Rikard Blunck^{1,2,3}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

²Département de physique, Université de Montréal

³Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA)

Voltage-gated potassium channel family 4 (Kv4) are highly expressed in neuronal dendrites and soma. Kv4 regulate backpropagating action potentials and membrane excitability. Kv4 has been shown to play an essential role in memory formation, although the underlying mechanism remains to be elucidated. Kv4 channels have the unique property that subthreshold depolarizations can directly inactivate the channels without ever entering the activated state (closed state inactivation). Such subthreshold depolarizations occur in dendrites both as part of backpropagating action potentials or downstream of synaptic input. In this study, we aim to elucidate the structural determinants of closed state inactivation. Previously, it has been suggested to be linked to coupling between the voltage sensing and the ion conducting domain of these channels. By sequence analysis of Kv channels, we have identified distinct positions in the coupling region of Kv4, which might be responsible for the dynamic coupling. We exchanged single residues as well as the entire coupling region between Kv4 and Kv1 (strong coupling) and determined the effect on closed state inactivation. While our results show an implication of coupling to closed state inactivation, we show that the structural differences of the Kv4 and Kv1 coupling regions are not responsible for the closed state inactivation.



Présentations par affiche

31 **IMPACT DES OLIGOMÈRES AMYLOÏDE-BÊTA SUR L'EXPRESSION DES GÈNES ET L'ÉPIGÉNOME DES DIVERS TYPES CELLULAIRES DE L'HIPPOCAMPE DE RAT**

Tra-My Vu^{1,2}, Maude Champagne^{1,2}, Clara Charbonneau^{1,2}, Boris Popov^{1,2}, Jonathan Brouillette^{1,2}

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal
2. Axe Neurophysiologie, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS-NÎM

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée principalement par l'agrégation des oligomères amyloïde-bêta (A β) et les enchevêtrements neurofibrillaires. Les oligomères A β commencent à s'accumuler 10 à 15 ans avant l'apparition des premiers signes cliniques de la MA. Plusieurs études ont démontré que les oligomères A β contribuent aux pertes synaptiques et à la mort neuronale observées au niveau de l'hippocampe, une région impliquée dans la mémoire qui est affectée dès les débuts de la MA. Nous nous sommes donc intéressés à déterminer l'effet des oligomères A β sur les différents types cellulaires retrouvés dans l'hippocampe chez un modèle de rat. Lors de ce projet, les oligomères A β sont injectés quotidiennement dans l'hippocampe pendant 0, 2, 4 ou 6 jours. Par la suite, les cerveaux sont prélevés et coupés au cryostat. À l'aide de la microdissection laser nous avons récupéré les cellules situées directement sous le site d'injection. Les noyaux ont été isolés individuellement et nous effectuons actuellement une analyse transcriptomique et épigénétique simultanément sur chacun de ces noyaux (single nucleus RNA-seq + ATAC-seq; 10xGenomics) provenant des neurones, astrocytes, oligodendrocytes, péricytes, cellules endothéliales et de la microglie. Cette étude permettra de déterminer les changements d'expression de gènes et les sites d'ouverture de l'ADN induits spécifiquement par les oligomères A β dans chaque type cellulaire au cours du développement de la pathologie A β afin de pouvoir éventuellement trouver de nouvelles cibles thérapeutiques contre la MA.

32 **LES NEURONES SENSORIELS DIMINUENT L'IMMUNOSURVEILLANCE DU CANCER**

Mohammad Balood 1,2*, Maryam Ahmadi 1*, Tuany Eichwald, Abdelilah Majdoubi, Hannah Merrison, Alexandre Parrin, Benjamin Doyle, Chris T. Lucido, Daniel W. Vermeer, Tracy Huang, Lexiang Ji, Katiane Roversi, Sini C. Thomas, Corey R. Seehus, Simmie L. Foster, Ali Ahmadi, Moutih Rafei, Manu Rangachari, Chengyi J. Shu, Sonia Del Rincon, Ronny Drapkin, Jacques Thibodeau, Nader Ghasemlou, Clifford J. Woolf, Paola D. Vermeer, and Sebastien Talbot.

1 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.
2 Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université Laval.

Neuro-immune crosstalk between nervous system and immune system is the subject of many studies, however, their shared modulatory functions are largely unknown in cancer. Their reciprocal relations composed of cytokines, growth factors, and neuropeptides might participate in tumor progression. The peptides released by nociceptors can promote the chemotaxis, polarization, and activity of adaptive immune system. CD8+ T cells gain an exhausted phenotype during cancer which is defined as a progressive loss of T cell function characterized by impairment of proliferation and the ability to produce cytokines such as IFN- γ , IL-2 and TNF- α , followed by overexpression of inhibitory receptors such as Tim-3, PD-1 and Lag-3. Given that nociceptors locally secrete neuropeptides modulate lymphocytes activities. We hypothesized that sensory neurons secrete neuropeptides drive T cell exhaustion and, in this way, promote tumor growth. We test this, using the B16F10 mice model of melanoma. Here, we found that malignant melanoma skin cancer cells interact with nociceptors by increasing neurite outgrowth, responsiveness to noxious ligands, and neuropeptide release. In turn, CGRP, one such a neuropeptide, directly increases exhaustion of cytotoxic T-cells, limiting their capacity to eliminate melanoma cells. Genetic TRPV1 or NaV1.8 lineage ablation, local pharmacological silencing or blockade of neuropeptide release from tumor-innervating nociceptors, as well as the antagonism of the CGRP receptor RAMP1, blunt tumor-infiltrating leukocyte exhaustion, and tumor growth. Inversely, CD8+ T-cell exhaustion was rescued in sensory neuron depleted mice treated with recombinant CGRP. In comparison to wild-type CD8+ T-cells, RAMP1-/- CD8+ T-cells were protected from undergoing exhaustion when co-transplanted into tumor-bearing Rag1 deficient mice.



Présentations par affiche

33 ÉTUDES DE L'IMPACT DE LA MICROGLIE ET DES CELLULES T CD8 SUR L'INTÉGRITÉ DES NEURONES DOPAMINERGIQUES

Ilyes Nedjar et Louis-Éric Trudeau

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Groupes de recherche SNC et CIRCA, Université de Montréal.

Les mécanismes conduisant à la dégénérescence des neurones dopaminergiques (DA) dans la maladie de Parkinson (MP) restent peu connus. La protéine PINK1, liée aux formes familiales de la MP, jouent un rôle dans l'immunité adaptative en réprimant la présentation d'antigènes mitochondriaux. Nous avons démontré qu'une infection intestinale par une bactérie à gram⁻ chez des souris Pink1^{-/-} provoque la présentation d'un antigène mitochondrial conduisant à des réactions auto-immunes et à l'établissement de lymphocytes cytotoxiques CD8⁺ au niveau du cerveau et en périphérie. Ces souris présentent une forte diminution de la densité des varicosités axonales DA dans le striatum et sont atteintes d'une déficience motrice qui est réduite par L-DOPA. Il est important de mieux comprendre comment les neurones DA sont influencés par les cellules T CD8 ainsi que par les microglies, qui sont également activées lors d'une inflammation. Nous avons dans une première étape mis au point un modèle de neurones DA provenant de souris transgéniques exprimant la protéine fluorescente tdTomato sélectivement dans les neurones DA et optimisé la purification de cellules T CD8⁺ à partir de souris 2C. La co-culture de ces deux types cellulaires après activation des cellules par le LPS et l'INF γ n'a pas permis de mettre en évidence une dégénérescence des neurones DA. Des travaux en cours par l'approche de cytométrie en flux visent à déterminer la cinétique d'expression du CMH-I par les neurones DA à la suite de leur stimulation et à évaluer si la présence de microglie est nécessaire pour une attaque des neurones DA.

34 RÔLE DE LA SIGNALISATION ALK1/PARD6G DANS LES MALFORMATIONS ARTÉRIOVENEUSES DES TÉLANGIECTASIE HÉMORRAGIQUE HÉRÉDITAIRE (HHT)

Élise Drapé¹, Blanche Boisseau², Claire Viillard³, Mathilde Bizou⁴, Bruno Larrivée⁵, Alexandre Dubrac⁴

¹ Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine ;

² Centre de recherche du CHU Sainte-Justine ;

³ Département de biologie moléculaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont ;

⁴ Département de pathologie et de biologie cellulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine ;

⁵ Département d'ophtalmologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia of type 2 is a hereditary autosomal dominant disorder caused by ALK1 mutation, a receptor of BMP9 and 10. HHT2 is characterized by arterio-venous malformation (AVM), an abnormal connection between artery and vein. 10-20% of patients develop cerebral AVMs, and most AVMs develop in the brain superficial vascular network suggesting a vascular heterogeneity for ALK1 signaling. ALK1 signaling is essential for endothelial cells (EC) proliferation inhibition by blood-shear stress. However, mechanisms controlling ALK1 signaling regionalization and EC quiescence are still unclear. **Therefore, we aim to identify spatial vascular regulation of ALK1 signaling in the brain.** Using inducible and endothelial-specific *Alk1* (*Alk1iEKO*) mutant mice, we showed that loss of ALK1 signaling induced ECs proliferation and AVMs in the brain's superficial vascular plexus but not in the brain parenchyma. *ALK1* inhibition increased *PARD6G* gene expression, a polarity protein involved in cell cycle regulation, in ECs cultured under flow. Moreover, our scRNAseq data revealed that *Pard6g* is not expressed in brain arterial ECs which are subjected to high shear stress and ALK1 signaling. Using siRNA and a new endothelial transgenic mouse (*Pard6giEKO*), we show that *PARD6G* inhibition decreased ECs proliferation *in vitro* and *in vivo*. Altogether, our preliminary data suggest that endothelial ALK1 signaling inhibits *Pard6g* expression to prevent cerebral AVMs. To confirm this hypothesis, we will test whether *Pard6g* expression is changed in brain ECs from the surface and parenchyma of *Alk1iEKO* brains using scRNAseq and whether *Pard6g* inhibition could rescue AVMs in *Alk1iEKO* mice.



Présentations par affiche

35 LA STIMULATION DE LA VOIE ERK PAR LE RÉCÉPTEUR ADRÉNERGIQUE β_1 CONDUIT À L'AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DE LA SOUS-UNITÉ $\text{Cav}\alpha_2\delta_1$ DU CANAL CALCIFIQUE DANS LES CARDIOMYOCYTES VENTRICULAIRES NÉONATAUX

Aya Al Katat, Juan Zhao, Angelino Calderone, Lucie Parent

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de Cardiologie de Montréal

Excessive catecholamine stimulation causes intracellular Ca^{2+} overload and cardiac hypertrophy. Ca^{2+} influx via $\text{Cav}1.2$ is essential for cardiac contraction. The present study tested the hypothesis that sympathetic-mediated hypertrophy of neonatal rat ventricular cardiomyocytes (NRVMs) translated to an increase in calcium influx secondary to the upregulation of $\text{Cav}1.2$ channel subunits. L-type $\text{Cav}1.2$ channel is an oligomeric protein complex formed by the pore-forming protein $\text{Cav}\alpha_1\text{C}$ with auxiliary subunits ($\text{Cav}\beta$, calmodulin, and $\text{Cav}\alpha_2\delta_1$). Confocal imaging of NE-treated NRVMs exhibited a 2-fold increase in the surface area ($n=5$; $p<0.01$) associated with a 4-fold increase in L-type Ca^{2+} peak current density. The protein expression of $\text{Cav}\alpha_2\delta_1$ ($n = 7$; $p<0.01$) and $\text{Cav}\beta_3$ ($n = 5$; $p <0.01$) were upregulated by 2-fold, while $\text{Cav}\beta_2$ and $\text{Cav}\alpha_1\text{C}$ remained unchanged following a 24h stimulation with NE. The hypertrophic response following NE stimulation was associated with enhanced P-ERK1/2 phosphorylation. Pre-treatment with either the β_1 -blocker metoprolol or P-ERK1/2 inhibitor U0126 failed to inhibit hypertrophy or $\text{Cav}\beta_3$ upregulation following treatment with NE, whereas upregulation of $\text{Cav}\alpha_2\delta_1$ ($n=4$; $p < 0.01$) protein expression was significantly reduced. Therefore, the β_1 -adrenergic receptor-mediated increase of P-ERK 1/2 phosphorylation represents the mechanism underlying the upregulation of the $\text{Cav}\alpha_2\delta_1$ subunit following sympathetic stimulation and is independent of the hypertrophic response.

36 L'EGCG PRÉVIENT L'ACQUISITION DU PHÉNOTYPE INFLAMMATOIRE ET CANCÉREUX DES CELLULES SOUCHES PRÉ-ADIPOCYTAIRES EN RÉPONSE AU SÉCRÉTOME DE CELLULES DU CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF

Narjara Gonzalez Suarez¹, Yuniel Fernandez-Marrero² and Borhane Annabi¹

¹ Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Chaire de Recherche en Prévention et Traitement du Cancer, UQAM.

² Biological Sciences Platform, Sunnybrook Research 9 Institute, Sunnybrook Health Science Centre, Toronto.

Background: Triple-negative breast cancer (TNBC) cells secretome induces a pro-inflammatory microenvironment within the adipose tissue, which hosts both mature adipocytes and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells (ADMSC). The subsequent acquisition of a cancer-associated adipocyte (CAA)-like phenotype is, however, unknown in ADMSC. While epidemiological studies suggest that consuming a polyphenol-rich diet reduces the incidence of some obesity-related cancers, the chemopreventive impact of green tea-derived epigallocatechin-3-gallate (EGCG) against the cues that trigger the CAA phenotype remain undocumented in ADMSC. **Methods:** Human ADMSC were exposed to human TNBC-derived MDA-MB-231 conditioned media (TNBC cells secretome) supplemented or not with EGCG. Differential gene expression was assessed through RNA-Seq analysis and confirmed by RT-qPCR. Protein expression levels and the activation status of signal transduction pathways mediators were determined by Western blotting. ADMSC chemotaxis was assessed by a real-time cell migration assay. **Results:** The TNBC cells secretome induced in ADMSC the expression of the CAA cytokines CCL2, CCL5, IL-1 β , and IL-6, and of immunomodulators COX2, HIF-1 α , VEGF α , and PD-L1. The epithelial-to-mesenchymal biomarker Snail was found to control the CAA phenotype. EGCG inhibited the induction of CAA genes and the activation status of Smad2 and NF- κ B. The induced chemotactic response was also inhibited by EGCG. **Conclusion:** The induction of an inflammatory and CAA-like phenotype in ADMSC can be triggered by the TNBC cells secretome, while still efficiently prevented by diet-derived polyphenols.



Présentations par affiche

37 ÉVALUATION DE LA PERFUSION MYOCARDIQUE LORS D'UNE EXPOSITION À LA CHALEUR PASSIVE : IMPACT DU VIEILLISSEMENT

Hadiatou Barry, Georgia K Chaseling, Josep Iglésias Grau, Caroline D'Oliviera-Sousa, François Harel, Matthieu Pelletier-Galarneau, Daniel Gagnon.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Institut de cardiologie de Montréal.

INTRODUCTION. Les canicules entraînent un risque accru de mortalité cardiovasculaire. Cependant, la pathophysiologie qui lie la chaleur extrême et la mortalité cardiovasculaire reste inconnue. Une explication serait que les besoins en oxygène du myocarde pendant l'exposition à la chaleur ne sont pas compensés un débit sanguin myocardique (DSM) suffisant, prédisposant ainsi à l'ischémie. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'augmentation du DSM lors de l'exposition passive à la chaleur et si cette augmentation est atténuée avec le vieillissement.

MÉTHODES. 18 jeunes (28 ± 5 ans) et 17 adultes âgés (68 ± 7 ans) en santé ont effectué une tomographie par émission de positrons pour quantifier le DSM, avant l'exposition à la chaleur et lors d'augmentations de la température rectale jusqu'à $1,5^\circ\text{C}$. La fréquence cardiaque et la pression artérielle ont également été mesurées.

RESULTS. Le DSM a augmenté de façon similaire dans les deux groupes pendant l'exposition à la chaleur (interaction, $p=0,32$). Néanmoins, les adultes plus âgés présentaient une augmentation atténuée du RPP (à $+1,5^\circ\text{C}$, jeune : $6,5 \pm 1,9$ vs. plus âgé : $4,1 \pm 2,8$ mL/g/min/ bpm·mmHg· 10^3 , $p<0,01$). Lorsque la variation du DSM a été rapportée en fonction de la variation du RPP, la pente des régressions ne différait pas entre les jeunes adultes (0,09 [IC 95 % : 0,05, 0,13]) et les adultes plus âgés (0,08 [IC 95 % : 0,05, 0,11] mL/g/min/ bpm·mmHg· 10^3 , $p=0,24$).

CONCLUSION. Ces résultats montrent que l'exposition passive à la chaleur augmente le DSM, mais cette augmentation du DSM n'est pas affectée par l'âge.

38 EFFETS BENEFIQUES DE L'O-GLCNACYLATION CHEZ LE JEUNE RAT EN CHOC SEPTIQUE : IDENTIFICATION DES PROTEINES O-GCNACYLEES D'INTERET PAR UNE NOUVELLE APPROCHE DE O-GLCNACYLOMIQUE

Manon Denis^{1,2}, Thomas Dupas¹, Charlotte Betus^{1,2}, Jean-Sébastien Joyal², Bertrand Rozec¹ et Benjamin Lauzier¹.

¹Université de Nantes, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'Institut du Thorax, F-44000 Nantes, France ;
²Département de Pédiatrie, Pharmacologie et Physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, CHU de Sainte Justine, Montréal.

Sepsis is a leading cause of pediatric death, yet this population is rarely studied. O-GlcNAcylation is a post-translational modification involved in cell survival, stress response, and metabolic regulation. O-GlcNAc stimulation is beneficial in adult septic rats. This modification is physiologically higher in the young rat, potentially accounting for the improved survival of younger subjects. Here we show that further increasing O-GlcNAcylation improves sepsis outcomes in young rats. We compared 28-day-old rats injected with lipopolysaccharide (LPS; E. Coli O111:B4, 20 mg.kg⁻¹) to control rats (NaCl 0.9%). One hour after injection, rats were randomly assigned to no therapy, fluid loading (NaCl 0.9%, 10 mL.kg⁻¹) or fluid loading and NButGT (10 mg.kg⁻¹) to increase O-GlcNAcylation levels. Physiological parameters and plasmatic markers were evaluated 2h later. A survival study was conducted (n=64). Finally, untargeted mass spectrometry was performed to map cardiac O-GlcNAcylation proteins. LPS-induced shock reduced mean arterial blood pressure, decreased renal function, and increased lactatemia. Contrary to fluid loading alone, NButGT rescued arterial pressures and improved sepsis survival (NButGT: 36.00h; LPS+R: 13.65h; $p < 0.001$). Using a novel unbiased O-GlcNAcyloomic approach, we identified 48 putative cardiac O-GlcNAcylation proteins; most are involved in cardiac metabolism and structure, and DNA-RNA processing. Strikingly, only one protein, ATP-citrate lyase, was less O-GlcNAcylation after NButGT treatment. Uncovering the role of these O-GlcNAcylation proteins will define new therapeutic targets to improve sepsis survival.



Présentations par affiche

39 LES NEUTROPHILES À FAIBLE DENSITÉ : UN NOUVEL ACTEUR INFLAMMATOIRE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Benjamin L. Dumont ^{1,3}, Ariane Dasilva ^{2,3}, Elcha Charles ^{1,3}, Paul-Édward Neagoe ³, Louis Villeneuve ³, Agnès Rakël ⁴, Michel White ^{2,3} et Martin Sirois ^{1,3}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

²Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal.

³Institut de cardiologie de Montréal.

⁴CRCHUM.

Les neutrophiles circulants sont composés de deux populations : les neutrophiles à haute et faible densité (HDNs et LDNs). Quasi-absents (<2%) en condition physiologique, les LDNs comptent jusqu'à >50% des neutrophiles dans certaines pathologies inflammatoires. L'inflammation joue un rôle prépondérant dans la progression de l'insuffisance cardiaque (HF). Le rôle des LDNs reste indéterminé dans la HF.

Objectifs : Mesurer les LDNs dans l'HF, la corrélation entre les LDNs et l'inflammation et établir le profil pro-inflammatoire des LDNs comparés aux HDNs.

Méthodes : À partir du sang de volontaires sains (VS) et d'HF, les HDNs et LDNs sont isolés, caractérisés et quantifiés par cytométrie en flux. Différents marqueurs de l'inflammation dans l'HF ont été mesurés (CRP, IL-6, IL-8, troponine T et NTpro-BNP) et corrélés avec la mesure des neutrophiles. Les activités biologiques ont été mesurées par l'adhésion des LDNs et HDNs sur cellules endothéliales et sur matrice extracellulaire ainsi que par la synthèse de *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs).

Résultats : Nous observons que les taux circulants de LDNs et HDNs augmentent jusqu'à 28 et 1.5 fois dans la HF par rapport aux VS. Les taux de LDNs corrélaient davantage que les HDNs avec les marqueurs de l'inflammation et de dommages cardiaques.

Conclusion : Les taux circulants de LDNs sont augmentés et possèdent un profil pro-inflammatoire accru dans l'HF. Les LDNs pourraient constituer un marqueur prédictif du statut inflammatoire chez ces patients.

40 UN TRAITEMENT COMBINÉ AUX VITAMINES B3, B9 ET B12 DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LA SOURIS NORMALISE LES PERTURBATIONS DU LIPIDOME ET AMÉLIORE LA FONCTION CARDIAQUE SEULEMENT CHEZ LES FEMELLES

David, C* (1,2), Deschênes, S (1), Bouchard, B (1), Robillard, I (1), Shi, YF (1), Higgins, ME (1), Tardif, JC (1,3), Ruiz, M (1,4)

(1) Centre de recherche de l'institut de cardiologie de Montréal

(2) Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

(3) Département de Médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal

(4) Département de Nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal

Notre objectif est d'évaluer le bénéfice d'une diète enrichie en vitamines B3, B9 et B12 (VitB) dans l'insuffisance cardiaque (IC) selon l'**hypothèse** que ce traitement sera bénéfique à la fonction cardiaque par une amélioration du métabolisme des lipides. **Méthode :** Des souris mâles (M) et femelles (F) de 8 semaines ont subi une constriction de l'aorte transverse (TAC) puis ont été randomisées 4 semaines plus tard selon une diète \pm VitB. La survie des souris, la fonction cardiaque (échocardiographie) et le lipidome plasmatique (spectrométrie de masse) ont été évalués. **Résultats :** Nous ne montrons aucun bénéfice fonctionnel ou de survie chez les M. En revanche, la mortalité chez les F est réduite à partir de 12 semaines de traitement et ceci s'accompagne d'une amélioration de la fraction d'éjection cardiaque (+20%, $p < 0.05$) et d'une réduction de l'hypertrophie cardiaque (-13%, $p < 0.05$). Les résultats de lipidomique montrent, chez les F-TAC, des perturbations lipidiques avec, parmi les plus discriminantes, une diminution de plusieurs triglycérides (TG ; -45% ; $p < 0.05$) et une augmentation de 29 glycérophospholipides de type choline (de -30 à 250% ; $p < 0.05$). À l'inverse, chez les M, seuls les TG sont augmentés (de -35 à 210% ; $p < 0.05$). Finalement, en réponse au traitement, le profil lipidique chez les F est normalisé alors qu'il est exacerbé chez les M. **Conclusion :** Notre étude suggère un dimorphisme sexuel dans la réponse à un traitement VitB dans l'IC en faveur des F, dimorphisme pour lequel l'hypothèse du profil lipidique est une avenue à explorer.



Présentations par affiche

41 IDENTIFICATION MOLECULAIRE D'UN POINT NEVRALGIQUE POUR L'ACTIVITE DES CANAUX SK4

Segura E.^{‡§}, Marsolais M.[‡], Sauvé R.[‡], Parent L.^{‡§}

[‡]Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal,

[§]Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal.

Les canaux potassiques activés par le calcium intracellulaire SK4 représentent une cible pharmacologique potentielle pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. La liaison du Ca^{2+} à la calmoduline (CaM) est nécessaire pour la fonction mais les mécanismes moléculaires qui la contrôlent ne sont pas encore élucidés. La structure 3D obtenue en cryo-EM montre que quatre molécules de CaM sont liées de façon constitutive au tétramère. L'hélice cytoplasmique de SK4 héberge le lobe C de la CaM alors que le lobe N se déplace vers le site $S_{45}A$ d'une autre sous-unité pendant l'activation du canal. La modélisation par ordinateur des ponts salins positionne les résidus SK4 Arg352, Arg355 et CaM Glu84, Glu87 à distance moléculaire. Le rôle de cette interaction a été testé par une stratégie expérimentale qui allie des essais de co-immunoprécipitation et de patch-clamp. La co-immunoprécipitation de SK4 et CaM est perdue lorsque SK4 R352D / CaM E84K, SK4 R355D / CaM E84K et SK4 R355D / CaM E87K sont co-exprimés. L'absence d'interaction se traduit par une diminution significative ($p < 0.0001$) de la densité de courant comparée aux données des protéines sauvages (23 ± 1 pA/pF ($n=112$, $N=22$), sauf pour le couple SK4 R355D / CaM E87K qui reconstitue la fonction. Nos résultats concordent avec la formation d'un pont salin qui stabilise l'interaction de la CaM avec SK4 et appuient l'importance de la liaison de la CaM sur la fonction de SK4 tout en indiquant des pistes à explorer dans le contrôle pharmacologique de SK4 pendant l'insuffisance cardiaque.

42 LA MUTATION DE LA CHAÎNE LÉGÈRE DE LA MYOSINE (Myl-4) INDUIT UNE INFLAMMATION ET UNE FIBROSE AURICULAIRES ASSOCIÉES À UNE VULNÉRABILITÉ ACCRUE À LA FIBRILLATION ATRIALE

Yasemin ALTUNTAS^{1,2}, Roddy HIRAM^{1,2}, Patrice NAUD², Jean-Claude TARDIF², Martin SIROIS^{1,2}, Stanley Nattel^{1,2}

1: Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

2 : Institut de cardiologie de Montréal

Atrial fibrillation (AF) is the most commonly diagnosed cardiac arrhythmia. The gene mutation Myl4-pE11k, affecting the atrial contractile machinery via a myosin light chain abnormality, is associated with familial AF. The underlying pathophysiological mechanisms governing the Myl-4 mutation causing AF remains poorly understood. The aim of this study is to elucidate the arrhythmogenic atrial remodeling induced by the Myl4-p.E11K mutation associated with AF in rats.

A Knock-In (KI) model using Sprague-Dawley rats was generated to study the impact of the mutation at the atrial level. Different age groups were used to identify whether the mutation is associated with age-dependent arrhythmogenic remodeling. The functional consequences of the mutation were assessed by electrophysiological studies, while morphometric aspects were determined by immunohistochemistry. The expression levels of genes and proteins involved in fibrosis, inflammation and cell death were studied by qPCR, Western blot and Multiplex. Compared to control rats, a significant decrease in P-wave amplitude and duration was reported in transgenic rats. *In vivo* transoesophageal pacing induced an atrial arrhythmogenic phenomenon in 80% of KI rats compared to controls. The mutation was associated with early development of atrial fibrosis with increased expression of fibrotic biomarkers. The atrium of KI rats showed an infiltration of pro-inflammatory macrophages associated with increased gene and protein expression of inflammatory markers. Cell death genes were also upregulated under KI conditions.

This study demonstrates that the Myl-4 mutation causes the development of an arrhythmogenic substrate and cardiac remodelling characterised by atrial fibrosis, inflammation and cell death in an age-dependent manner.



Présentations par affiche

43 CARACTÉRISATION D'UN MODÈLE MURIN AVEC KNOCK-OUT CONDITIONNEL DE CLCF1

Véronique Laplante¹, Marine Rousseau², Ernesto Fajardo³, Sarah Pasquin⁴, Sylvie Lesage⁴, Jean-François Gauchat¹

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal
2. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal
3. Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont
4. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

La Cardiotrophin-like Cytokine Factor 1 (CLCF1) est une cytokine de la famille de l'IL6 avec d'importantes fonctions pro-neurotrophiques et immunomodulatrices. Chez la souris, il a été démontré qu'une surexpression de CLCF1 entraîne une augmentation du nombre de lymphocytes B, alors que des injections de CLCF1 entraînent une augmentation du nombre de cellules myéloïdes CD11b⁺ en circulation. Cependant, les mécanismes derrière les activités de CLCF1 et son rôle dans la pathogénicité des maladies auto-immunes restent mal compris. Ceci est en partie dû à un manque d'outils pour l'étude de CLCF1 *in vivo*. En effet, le knock-out complet de CLCF1 chez la souris est mortel à P1 : des motoneurons sous-développés du visage et de la mâchoire empêchent les souriceaux de téter. Pour surmonter cet obstacle, nous avons généré un modèle de souris knock-out conditionnel de CLCF1 avec la technologie CRISPR-Cas9. Ces souris CLCF1^{fl/fl} ont ensuite été croisées avec des souris Vav-Cre afin d'induire une délétion de CLCF1 dans les cellules hématopoïétiques. Nous réalisons maintenant des expériences d'immunophénotypage afin d'étudier le rôle de CLCF1 dans le maintien de l'équilibre homéostatique des populations de cellules immunitaires. Nos résultats suggèrent que le knock-out de CLCF1 dans les cellules immunitaires entraîne une diminution du nombre de cellules B et myéloïdes, des résultats cohérents avec les activités rapportées de CLCF1 dans les modèles de surexpression. Ce nouveau modèle de souris avec knock-out conditionnel de CLCF1 sera un outil puissant pour confirmer et étudier davantage les activités, les mécanismes et les rôles pathologiques de CLCF1 *in vivo*.

44 ÉLÉMENTS DE DYNAMIQUE STRUCTURELLE NÉCESSAIRES À LA MATURATION DE MICROARN HUMAINS

Olivier Mailhot^{1,2}, François Major² et Rafael Najmanovich¹

¹ Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

² Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Institut de recherche en immunologie et cancer

Les microARN (miARN) régulent l'expression des gènes. La grande importance de leurs rôles dans plusieurs processus physiologiques et des maladies, dont le cancer, n'est plus à démontrer. Par exemple, la perte d'expression de miR-125a est liée à certains phénotypes agressifs du cancer du sein (Duan et al. 2007). Nous nous sommes intéressés à un allèle mineur dont la mutation bloque sa première étape de maturation, sans affecter sa structure d'énergie minimale. Notre hypothèse est qu'elle affecte donc sa dynamique. À l'aide de données haut-débit sur 50 000 variants de miR-125a, nous avons développé un modèle de réseau élastique appliqué à leur structure tridimensionnelle permettant de prédire l'efficacité de maturation avec une précision élevée (R^2 de 0.76). Nous avons constitué un test difficile où l'ensemble d'entraînement du modèle ne contient aucun exemple de mutation aux positions mutées dans l'ensemble test et le modèle conserve une performance significative (R^2 de 0.28), démontrant la capacité du modèle à généraliser au-delà de la séquence pour capturer des éléments de dynamique structurelle nécessaires à la maturation de miR-125a. Ces derniers corroborent des motifs préalablement reconnus pour faciliter la maturation des miARN. Cependant, notre approche remet en question certaines notions préétablies comme la nécessité d'une tige-boucle très rigide. Le modèle de classification que nous avons développé est applicable à tous les miARN humains. Son faible coût permettra d'explorer efficacement des millions de séquences théoriques. Pour valider davantage notre approche et certains éléments dynamiques, nous testons actuellement au laboratoire des nouveaux variants de miR-125a et d'autres miARN.



Présentations par affiche

45 DÉVELOPPEMENT D'ENCRES ÉLECTRO-CONDUCTRICES POUR LA BIO-IMPRESSON 3D DE CŒUR-SUR-PUCE

Ali Mousavi^{1,2,3}, Houman Savoji^{1,2,3}

¹ Institute of Biomedical Engineering, Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

² CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, Canada

³ Montreal TransMedTech Institute, Montreal, QC, Canada

Cardiac tissue engineering uses an interdisciplinary approach to engineering and medicine and aims to develop functional constructs to regenerate injured heart muscle. Recent advances in three-dimensional (3D) bioprinting techniques have led to the creation of 3D biomimetic in vitro models. Different hydrogel bioinks have been exploited for this purpose. However, the conventional bioinks usually consist of electrical insulating polymeric biomaterials, which hinder effective electrical connectivity between cardiomyocytes. Here, we formulate a novel electroconductive bioink based on gelatin methacryloyl (GelMA), alginate methacrylate (AlgMA), and reduced graphene oxide (rGO) to recapitulate important structural, biochemical, electrical, and mechanical hallmarks of the native cardiac tissue micro-environment and provide an ideal substrate for maturation of encapsulated cardiac cells. In this project, GelMA, AlgMA, and rGO were successfully synthesized and characterized. Furthermore, the bioinks were characterized and optimized based on architectural, rheological, mechanical, electrical, swelling, degradation properties, and cell viability analysis. Finally, ring-shaped constructs were successfully printed for heart-on-chip platforms and further drug efficacy and disease modeling applications.

46 BIOSIGLIVE: UN OUTIL POUR LE TEMPS RÉEL EN BIOMÉCANIQUE

Amedeo Ceglia¹, Mickael Begon²

¹ Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

² Ecole de kinésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Les données biomécaniques (électromyographie (EMG) et capture du mouvement) sont utilisées en réadaptation pour adapter les entraînements des patients. Ces outils nécessitent un post traitement du signal (filtre, normalisation ou mise à l'échelle) qui rend l'utilisation limitée. L'objectif ici est de fournir un outil permettant l'accès aux données en temps réel pour améliorer et élargir leur utilisation. Un outil open source et convivial (python) a été développé. Il contient : (1) un serveur TCP/IP permettant la récupération, la sauvegarde et le traitement des données en temps réel (~100 Hz). Une connexion TCP/IP est ouverte permettant la récupération des enveloppes des signaux EMG, des données inertielles ainsi que de l'estimation des positions articulaires. (2) Un client permettant de récupérer les données à la demande via la connexion TCP/IP ouverte par le serveur. L'outil a été utilisé lors de deux études. (i) L'acquisition du mouvement de deux pianistes équipés de 10 capteurs EMG. Les données musculaires et inertielles ont été récupérées et traitées à une vitesse d'acquisition de 100 Hz simultanément sur les deux pianistes. La robustesse de l'outil a permis son utilisation lors d'une performance publique. (ii) Pour la visualisation de la cinématique et l'estimation des forces musculaires lors d'une tâche de réadaptation sur un sujet. Les données de 10 capteurs EMG et 16 marqueurs réfléchissants ont été récupérées à une vitesse de 35 Hz (la vitesse de l'estimateur de force). Prochainement, une reconstruction cinématique à partir d'intelligence artificielle sera intégrée permettant une mise en place simple et à plus grande échelle.



Présentations par affiche

47 CARACTÉRISATION D'UNE NOUVELLE CYTOKINE HÉTÉRODIMÉRIQUE DE LA FAMILLE DE L'IL-6/IL-12

Marine Rousseau^{1,2,3}, Véronique Laplante^{2,3}, Ulysse Nadeau², Sarah Pasquin³, Ernesto Fajardo³, Sylvie Lesage^{1,3} et Jean-François Gauchat²

¹Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

²Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

³Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

Des mutations dans le gène *cardiotrophin-like cytokine factor 1* (CLCF1) sont associées à un phénotype immunitaire sévère. Son seul récepteur identifié, le CNTFR, n'est pas exprimé par les cellules immunitaires. Des résultats préliminaires montrent que CLCF1 peut s'associer à l'*Epstein-Barr virus-induced gene 3* (EBI3), une sous-unité de cytokine présentant des rôles immunorégulateurs. Notre hypothèse est que CLCF1/EBI3 active un récepteur exprimé par les cellules immunitaires. Nos objectifs sont d'identifier les cellules produisant CLCF1/EBI3, le récepteur et caractériser l'influence de CLCF1/EBI3 sur les lymphocytes. Des co-immunoprécipitations depuis le lysat et le surnageant de cellules HEK293T co-transfectées ont permis de démontrer la formation du complexe CLCF1/EBI3. Nous avons aussi démontré que EBI3 et CLCF1 produits indépendamment peuvent s'associer dans le milieu extracellulaire. Nous développons maintenant un alpha-LISA pour identifier ce complexe dans des cellules murines et humaines. De plus, nous avons réalisé des essais de liaison par cytométrie en flux en incubant CLCF1/EBI3 avec des cellules Ba/F3 exprimant des sous-chaînes de récepteurs candidates. Ces essais, en complément de co-immunoprécipitations, nous ont permis d'observer la liaison de CLCF1/EBI3 aux sous-chaînes de récepteur IL-12R β 1, IL-23R et CNTFR α . Pour identifier un récepteur activé par le complexe, nous réalisons des essais de prolifération en incubant CLCF1/EBI3 avec des cellules Ba/F3 exprimant des récepteurs formés de chaînes candidates. Enfin, nous étudions l'effet de CLCF1/EBI3 sur la différenciation de cellules T en plusieurs phénotypes, depuis des splénocytes murins. Nos résultats préliminaires suggèrent que le complexe CLCF1/EBI3 est susceptible de se former *in vivo* et d'activer des chaînes de récepteur connues. Les médicaments biologiques utilisés actuellement en clinique pour traiter les maladies inflammatoires n'ont pas une efficacité démontrée chez tous les patients. Caractériser la cytokine CLCF1/EBI3 ouvrira la voie à l'étude de son implication dans les modèles de maladies auto-immunes et pourrait mener à des études précliniques.

48 RÔLE DU RÉCEPTEUR NEUROPILINE-1 DANS LA FONCTION ET LA MIGRATION DES CELLULES IMMUNITAIRES

Ali Smaani^{1,2}, Abderrahmane Haddar³, Tarikeddine Bouhadiba⁴, Amina Dahmani², Cédric Carli² et Jean-Sébastien Delisle^{1,2}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ²Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

³Département de biochimie, Faculté de médecine, Université de Montréal

⁴Département de sciences biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal

La neuropiline-1 (NRP-1) est un co-récepteur membranaire qui a été grandement étudié dans la prolifération des cellules endothéliales ainsi que la migration axonale. Il a récemment été découvert que le NRP-1 est associé à une inhibition de la réponse immunitaire dans le contexte du cancer, et qu'il est exprimé dans des sous-populations de cellules immunitaires qui ont des fonctions immunosuppressives telles que les lymphocytes T régulateurs (Treg) ou les tumor-associated macrophages (TAM). Il a été démontré que le NRP-1 était nécessaire à la fonction des Treg et que son expression permet la migration des Treg et des TAM vers les zones hypoxiques que l'on retrouve dans les tumeurs solides. Globalement, la présence de cellules immunosuppressives au site tumoral favorise la prolifération des cellules cancéreuses en inhibant les cellules responsables de la réponse anti-tumorale : les lymphocytes T effecteurs cytotoxiques. Il a aussi été démontré que l'expression du NRP1 sur les lymphocytes T effecteurs inhibe directement leur fonction, mais les mécanismes exacts de cette inhibition restent à être élucidés. Notre premier objectif consiste à définir de façon précise les mécanismes par lesquels le NRP1 peut moduler la fonction des lymphocytes T effecteurs. Dans un deuxième temps, notre focus se portera sur les façons dont nous pourrions utiliser le NRP1 à notre avantage, que ce soit dans le contexte du cancer ou d'autres conditions impliquant une réponse immunitaire importante.



Présentations par affiche

49 OÙ LES TRAMPOLINISTES REGARDENT-ILS ? IMPACT DE L'EXPERTISE SUR LES STRATÉGIES VISUELLES DES TRAMPOLINISTES

Eve Charbonneau¹, Thomas Romeas² & Mickaël Begon³

¹Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Laboratoire de simulation et modélisation du mouvement

²École d'optométrie, Université de Montréal

³École de kinésiologie et des Sciences de l'Activité Physique, Faculté de médecine, Université de Montréal, Laboratoire de simulation et modélisation du mouvement

Lors de l'exécution de leurs acrobaties, les trampolinistes utilisent l'information visuelle qui est à leur disposition pour s'orienter dans l'espace. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'orientation du regard des athlètes durant leurs acrobaties. En réponse à ce manque d'information, les entraîneurs conseillent généralement aux athlètes de choisir leurs repères visuels sur le trampoline puisqu'il s'agit du seul élément de l'environnement qui est invariant. Le but de cette étude est de mesurer l'effet de l'expertise sur les stratégies visuelles employées par les athlètes. Pour ce faire, des athlètes élités et sous-élités ont réalisé minimalement cinq répétitions de six acrobaties différentes alors qu'ils étaient équipés de lunette d'oculométrie mesurant l'orientation de leur regard. À chaque instant, l'orientation du regard des athlètes a été associée à une zone d'intérêt : la toile du trampoline, les matelas autour du trampoline, les quatre murs ou le plafond. Lorsque le regard de l'athlète était posé sur la toile, la position sur celle-ci a été relevée. Nos données préliminaires montrent une différence statistique entre les deux groupes à l'égard du positionnement du regard des athlètes sur la toile du trampoline et de la répartition du regard entre les différentes zones d'intérêt. Ces données préliminaires laissent présager que les stratégies visuelles des athlètes se modifient au cours de leur apprentissage. Conformément à ce qui a été présenté dans la littérature, il pourrait être présumé que cette modification soit causée par la diminution de la variabilité de la cinématique des athlètes alors qu'ils gagnent en expertise.

50 MODÉLISATION DE LA DYNAMIQUE DES GLYCOPROTÉINES VIRALES POUR L'ÉTUDE DES MÉCANISMES DE TRANSMISSION ET DE L'ADÉQUATION ÉVOLUTIVE

Natália Teruel, Rafael J Najmanovich.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Several viral glycoproteins, needed for the anchoring to the host cell and membrane fusion, go through conformational changes during these processes, fundamental to infection. Currently, in face of the pandemic, the SARS-CoV-2 Spike protein became the most important of those. The SARS-CoV-2 Spike protein interacts with the human acetylcholinesterase 2 (ACE2) receptor as part of its entry mechanism. To do so, the receptor-binding domain (RBD) of Spike needs to be in an open state conformation. Here we utilize coarse-grained Normal Mode Analyses to model the dynamics of the SARS-CoV-2 Spike protein as well as the transition probabilities between open and closed conformations for the wildtype and the D614G mutant and other variants isolated experimentally. We performed 17081 possible in silico single mutations of Spike to determine positions and mutations that may affect the occupancy of the open and closed states. Some of our top candidates according to vibrational entropy differences and calculated occupancy are part of the set of mutations that constitute Alpha, Beta and Gamma variants, explaining their increased transmissibility. We also built a simplified model for binding evaluation, validated with experimental data from deep mutational scanning of the RBD and its binding to ACE2, and applied it to the evaluation of interfaces between 77 antibody structures and epitopes of Spike, creating a mutant evaluation method that integrates dynamics, binding, and immune escape. This method can be used to screen a large number of mutations to predict future highly transmissible variants and possibly guide public health decisions.



Présentations par affiche

51 LE BIAIS DE LOCALISATION NUCLÉAIRE HCAR1 INFLUENCE L'AGRESSIVITE DU CANCER PAR DE MULTIPLES VOIES

Mohammad Nezhady Mohammad Ali ^{1,2}, Cagnone G ², Chemtob S ^{1,2}

¹ Programmes en biologie moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal,

² Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montreal.

GPCR are virtually involved in all physiological processes. HCAR1, as a GPCR, is endogenously activated by lactate and has been shown to promote cancer malignancy via higher level of glycolysis due to Warburg effect. However, its mechanism of action is ill-understood.

We determined HCAR1 nuclear localization pattern by different methods and demonstrated that this localization is ligand independent. Site-directed mutagenesis showed ICL3 and phosphorylation of C-terminus are required for nuclear localization. We show N-HCAR1 induces intra-nuclear signaling through Gi and G $\beta\gamma$ leading to increased phosphorylation of nuclear ATK and ERK resulting in increased cancer cell survival and proliferation. Our ChIP-sequencing data shows N-HCAR1 binds to the genes regulating cell migration and we validated N-HCAR1 promotes migration in cellulo. We identified N-HCAR1 interactome by Bio-ID coupled with mass spectrometry and found, it interacts with proteins involved in translation and DNA damage repair and our experimental data demonstrates that specifically the N-HCAR1 promotes both of those process in cellulo. Additionally, we identified the transcriptomic signature of N-HCAR1 and showed it regulated a larger gene network than its plasma membrane counterpart. Concordantly, our in vivo tumor xenografts and tail vein injections proves that tumors without N-HCAR1 have smaller size and mass and lower metastatic rate as well.

Here we demonstrate HCAR1 has a nuclear localization and this localization pattern promotes cancer malignancy by multiple routes. The effect of N-HCAR1 is validate in vivo in tumor xenografts as well. Understanding these mechanisms can provide targets and cues for therapeutic developments.

52 DÉLAI D'ACTIVATION ENDO-ÉPICARDIQUE ESTIMÉ À PARTIR D'ÉLECTROGRAMMES DANS UN MODÈLE MATHÉMATIQUE DE TISSU AURICULAIRE AVEC DE LA FIBROSE DIFFUSE

Elham Zakeri Zafarghandi, Éric Irakoze and Vincent Jacquemet.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Institut de génie biomédical, Université de Montréal ; Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur.

Clinical electrical mapping demonstrated the occurrence of dyssynchronous endo- and epicardial activations in structurally remodeled atrial tissue. The objective is to assess in a computer model, the accuracy of activation delay estimation from electrograms simultaneously recorded on the epi- and endocardium. A computational model of atrial wall consisting of two layers representing the epi- and endocardial tissue was developed. Nine types of substrates were created, combining 3 wall thicknesses (1, 2, 3 mm) with the presence of diffuse fibrosis . In 0, 1 (epi) or 2 layers (epi and endo). Electrical coupling parameters were randomly selected from pathophysiological ranges (n=1000 in each group). During normal propagation, epi- and endocardial electrograms were computed. Activation time was identified by the steepest negative slope in the electrogram. True activation time was derived from action potentials recorded on tissue surface. Activation delays calculated from true and electrogram-based activation times were compared. Conduction velocity decreased from 30.3 \pm 5.0 to 28.1 \pm 5.1 and 23.7 \pm 4.9 cm/s after incorporating fibrosis in 1 or 2 layers. Endo-epicardial delays ranged from 0 to 20 ms (mean: 5.2 ms) and were significantly higher in thicker tissue (7.2 ms with 3 mm thickness vs 2.9 ms with 1 mm) and in fibrotic tissue (6.2 vs 4.2 ms in control). While the error in delay estimation was negligible in the absence of fibrosis, its 95th percentile increased to 1.1 ms and 1.9 ms with 1 or 2 fibrotic tissue layers. In conclusion, fibrosis and wall thickness promote endo-epicardial delays and affect their estimation from electrograms.



Présentations par affiche

53 RÉPONSE DE GUÉRISON DE LA CORNÉE BRÛLÉE PAR DES ALCALIS APRÈS TRAITEMENT AVEC DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

Neethi Thathapudi¹, Marc Groleau³, Naoufal Akla², Marie-Claude Robert², May Griffith¹

¹Institut de génie biomédical, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

²Département d'Ophtalmologie, Université de Montréal et Centre de recherche, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

³Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie, Université de Montréal et Centre de recherche, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Chemical injuries to the eye have increased during the pandemic with the rise of usage of alkali based cleansing agents. Alkali burns cause more damage to the eye than acids, and therefore need immediate treatment to prevent long term visual impairment. Despite immediate medical intervention with steroids and antibiotics, the cornea does not seem to recover its original state, with many patients developing conditions such as corneal haze and vascularization. Our study aims to understand the process of recovery of the corneal layers and its immune response after treatment with novel drugs targeting the cannabinoid 2 (CB2) receptor. The CB2 receptor is usually expressed when there is active inflammation, tempering the inflammation without any undesired psychotropic or addictive effects. Mice with 1M NaOH alkali burns in the cornea, were administered with three doses of the drug TA-001 and compared to prednisolone and untreated eyes. We showed that the drug appears to lower intraocular pressure. It also allows for earlier wound closure as shown by a reduction in fluorescein staining of epithelial-denuded surfaces. After 14 days of monitoring, the mice were euthanized and corneas were processed for histopathology and immunohistochemistry. Early results show that extracellular matrix remodeling of the stromal layer occurred as part of the recovery process but the epithelium still showed recurrent erosion as previously reported for alkali burns. The involvement of the immune cells will be further studied to elucidate the wound healing process.

54 L'AUTO-ADMINISTRATION DE NICOTINE DANS DES CONDITIONS D'ACCÈS CONTINU OU INTERMITTENT CHEZ DES RATES ET DES RATS

Hajer E Algallal¹ and Anne-Noël Samaha^{2,3}

¹Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal;

²Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal;

³Groupe de recherche sur la signalisation neurale et la circuiterie (SNC), Faculty of Medicine, Université de Montréal

Tobacco smoking is the main cause of preventable disease in North America and Western Europe. Nicotine is the principal psychoactive agent in tobacco, underlying tobacco's addictive properties. Most preclinical studies on the effects of voluntary nicotine use have used self-administration procedures that provide continuous nicotine access during each self-administration session (Long-access or LgA). However, many smokers consume cigarettes intermittently, rather than continuously throughout each day. Here we gave female and male rats LgA (6 h/day) or intermittent access (IntA; 12 min ON, 60 min OFF, for 6 h/day) to intravenous nicotine (15 µg/kg/infusion), for 12 daily sessions. We then compared the groups on intake, responding for nicotine under a progressive ratio schedule of reinforcement, as well as cue- and nicotine-induced reinstatement of nicotine-seeking behaviour after abstinence (measures of relapse). Nicotine self-administration behaviour was similar across the sexes and so they were pooled for analysis. LgA rats took more nicotine than IntA rats did. However, the two groups later showed similar responding for nicotine under progressive ratio, and similar cue- and nicotine-induced reinstatement. Thus, intermittent nicotine use is just as effective as continuous use in producing addiction-relevant behaviours, despite significantly less nicotine exposure. Our findings have implications for modeling in rats nicotine-induced changes in brain and behaviour at different stages of the addiction process.



Présentations par affiche

55 LA SYNTHÈSE DES CORPS CÉTONIQUES PAR L'ENDOTHÉLIUM ISCHÉMIQUE FAVORISE L'ANGIOGÈNESE PATHOLOGIQUE DANS LA RÉTINOPATHIE PROLIFÉRATIVE

Charlotte Betus¹, Candace Yang², Gael Cagnone³, Emilie Heckel³, Tapan Agnihotri², Sheetal Pundir⁴, Jose Carlos Rivera³, Grant Mitchell⁵, Jean-Sébastien Joyal^{1,2,3,5,6}

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
2. Département de pharmacologie et thérapeutiques, Université de McGill, Montréal
3. Centre de recherche du CHU Sainte Justine, Montréal
4. Faculté de médecine, McGill University
5. Département de pédiatrie, CHU Sainte Justine, Université de Montréal
6. Département d'ophtalmologie, Université de Montréal

Introduction: Lipid-derived ketone bodies (KBs) are metabolically active substrates with a neuroprotective role in the brain and proliferative actions on endothelial cells (ECs). Using single-cell RNA sequencing in a mouse model of proliferative retinopathy (PR), we discovered that retinal ECs abundantly express the essential enzyme for ketogenesis, HMG-CoA lyase. We hypothesize that local synthesis of KBs by retinal ECs contribute to neuroretinal protection and fuels pathological angiogenesis.

Methods: Metabolomic profile in vitreous from patients with PR was evaluated. Ketone metabolism genes were screened using single-cell RNA sequencing in mice subject, or not, to the oxygen-induced proliferative retinopathy (OIR) model. Pathological retinal neovascularization and vaso-obliteration in endothelial *Hmgcl*-depleted mice (*Hmgcl*^{Tie2-Cre}) and WT, both subject to OIR, were assessed with lectin staining on postnatal day 12 (P12) to P17. *Hmgcl* expression under nutritional starvation was assessed by qPCR in human ECs. Finally, retinal function in OIR mice was evaluated by electroretinogram at P21.

Results: KBs metabolites were increased in PR vitreous samples compared to controls. Expression of ketone metabolism genes (e.g. HMG-CoA lyase) was dysregulated in the endothelium in OIR. ECs starvation by 12h significantly ($p < 0.01$) up-regulate HMGCL expression. Conditional loss of *Hmgcl* in retinal ECs significantly ($p < 0.01$) reduced pathological neovascularization compared to controls, but did not affect avascular area. While preliminary electroretinogram analysis shows reduced retinal function in *Hmgcl*^{Tie2-Cre} compared to controls.

Conclusions: Our findings suggest that local ketogenesis is a key process in the energetic metabolism of retinal ECs involved in pathological angiogenesis and maintenance of neuroretinal function.

56 RÔLE DE LA PROTÉINE P21-ACTIVATED KINASE 2 (PAK2) DANS L'ANGIOGÈNESE ET LE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

Jeanne Corriveau¹, Chantal Delisle¹, Marie-Anne Goyette², Jean-François Côté^{2,3}, Jean-Philippe Gratton¹

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

²Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

³Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal

L'angiogenèse tumorale, qui est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants, est essentielle à la croissance des tumeurs solides. Il a été montré que la protéine p21-activated kinase 2 (PAK2) est impliquée dans les cascades de signalisation intracellulaire de deux facteurs proangiogéniques, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et l'angiopoïétine-1, menant à la migration des cellules endothéliales, une étape essentielle à l'angiogenèse. Le projet vise donc à définir le rôle de la protéine PAK2 lors de l'angiogenèse tumorale. Pour ce faire, nous avons généré un modèle de souris transgéniques (pdgfb-iCreER;PAK2^{fl/fl}) permettant d'induire par administration au tamoxifène la délétion spécifique de PAK2 dans les cellules endothéliales. Nous montrons que la perte d'expression endothéliale de PAK2 lors de la croissance tumorale réduit la taille des tumeurs ainsi que la vascularisation intra-tumorale. Par ailleurs, la vascularisation des tumeurs dans lesquelles la protéine PAK2 a été supprimée se retrouve normalisée en comparaison aux tumeurs implantées chez les souris témoins. De plus, une analyse transcriptomique par séquençage d'ARN (RNA-seq) des tumeurs suggère que la suppression de PAK2 dans les cellules endothéliales semble favoriser l'immuno-sensibilité des tumeurs. En effet, nous avons observé une augmentation de l'infiltration intra-tumorale de cellules *natural killer* et de cellules dendritiques dans les tumeurs dépourvues de PAK2 endothéliale. Ainsi, la délétion spécifique de la protéine PAK2 dans les cellules endothéliales altère l'angiogenèse tumorale et reconditionne le microenvironnement vasculaire et immunitaire des tumeurs, identifiant PAK2 comme une cible thérapeutique potentielle pour le traitement contre le cancer..



Présentations par affiche

57 TRAITEMENTS SUR MESURE POUR LA CECITE CORNEENNE EN PHASE TERMINALE À L'AIDE DE CORNEES LIQUIDES INJECTABLES

Mostafa Zamani Roudbaraki¹, May Griffith¹

¹ Institut de génie biomédical, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Regenerative medicine has traditionally targeted the ageing population with failing organs, or dysfunction due to congenital problems. However, organ failure also results from major trauma, or severe infection as seen in the increase in patients with cornea perforations during the recent pandemic. Such patients need immediate intervention to save the eye but while current cyanoacrylate glue treatment seals the eye, it kills cells necessitates transplantation – not feasible during a shutdown. Corneal regeneration can be induced by mimicking the extracellular matrix (ECM) scaffold responsible for corneal organogenesis. The development of injectable liquid scaffolds allows for incorporation of nano-particulate delivery systems that can deliver drugs and bioactives to the cornea. The current Liquid Cornea formulation comprises a collagen-like peptide (CLP) conjugated to an 8-arm polyethylene glycol (PEG) backbone. However, based on adverse PEG reactions reported in COVID-19 vaccines, we need to remove or minimize the amounts of PEG used. Also, in high-risk eyes, incorporation of inflammation suppressing molecules such as 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) is needed to block rejection. However, MPC monomers are toxic and need to be pre-polymerized before the addition to the final formulation. I therefore synthesized a range of star multi-arm MPC polymers using RAFT polymerization to test the hypothesis that the use multi-arm MPC will eliminate the need for PEG while retaining anti-inflammatory activity. The MPC will be conjugated to CLP, which will then be tested for biocompatibility and cytotoxicity in vitro, in cell cultures, and then in animal studies for eventual translation to clinical application.

58 INVESTIGATION DES EFFETS ANTI-MÉLANOME UVÉAL DU MIR-181A ET DES THÉRAPIES COMBINÉES

Rui Wang¹, Houda Tahiri², Chun Yang², Sonia Callejo³ and Pierre Hardy^{1,2}

¹ Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal

² Research Center of CHU Sainte-Justine, Université de Montréal

³ Ophthalmology and Ocular Oncology, CHUM, Université de Montréal

Background: Somatic mutations in GNAQ/11 are oncogenic drivers in 85% of the uveal melanoma (UM). UM patients retain an approximately 50% risk of metastasis and die shortly after because of the lack of effective therapies for metastatic UM. The anti-cancer drug crizotinib has been shown to significantly reduce the development of distant metastases in a murine model of metastatic UM. Human microRNA-181a (miR-181a) is known to be involved in important cellular functions and is downregulated in both primary and high-risk UM and absent in metastatic UM. **Methods:** Human metastatic UM cells were transfected with miR-181a mimic, negative control or crizotinib and cell viability, migration ability, proliferation ability and apoptosis were measured. Western blot analysis was performed to find out whether miR-181a regulates GNAQ downstream events and interferes with the activated GPCR signaling in UM. GNAQ and Akt3 silencing as well as overexpression were also used to study the roles of GNAQ and Akt3 in anti-UM effects of miR-181a. **Results:** miR-181a inhibited UM cell viability, migration and proliferation and increased apoptosis. miR-181a also dramatically suppressed GNAQ and Akt3 protein expression in metastatic UM cells. In addition, Akt3 siRNA mimics the anti-UM effect of miR-181a. GNAQ and Akt3 overexpression reversed the anti-UM effect of miR-181a. Moreover, the combination of miR-181a/crizotinib exhibited a complementary inhibitory effect on UM cell migration. **Conclusion:** miR-181a exhibits strong anti-UM effect via targeting GNAQ and Akt3, and the combinational use of miR-181a/crizotinib exhibited a complementary inhibitory effect on UM cell migration.



Présentations par affiche

59 L'INFLAMMATION ALLERGIQUE MODIFIE LE TRANSCRIPTOME DES NEURONES INNERVANT LE POUMON

Theo Crosson¹, Jo-Chiao Wang¹, Katiane Roversi¹ and Sebastien Talbot¹.

1 : Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine. Université de Montréal.

Nociceptors play a pro-inflammatory role in allergic airway inflammation. They trigger cough reflexes and bronchoconstriction and release neuropeptides that promote vasodilation, mucus secretion, and immune cells activation. However, the mechanisms driving this inflammatory phenotype in nociceptors are poorly understood. Using RNA sequencing of retrogradely labeled nociceptors, we found 48 genes significantly overexpressed in airway innervating nociceptors from mice with allergic airway inflammation, while no changes were observed in glial cells and nociceptors innervating other organs. Among these genes, *Npy1r* codes for a receptor involved in neuronal sensitivity. In nociceptor primary culture, IL13 and IL4 also triggered the overexpression *Npy1r* in a STAT6 dependent way, and NPY1R activation reduced the production of cAMP. Next, we found that IL4R1 and NPY1R are co-expressed by lung innervating nociceptors. RNA sequencing of IL13 treated nociceptors revealed that allergic inflammation induces transcriptome changes via IL13/IL4R1 signaling. Interestingly, the level of neuropeptide Y (NPY), the ligand of NPY1R, was increased in serum and bronchoalveolar lavage fluid of mice with allergic airway inflammation, while NPY expression was detected in lungs slices in proximity to sensory neurons. During type 2 inflammation, our data demonstrate that immune cells communicate with nociceptors through IL13 and IL4, which, in turn, tweak their transcriptome. In parallel, NPY, a sympathetic neuron-produced neuropeptide, was found to be abundantly released in the lung, suggesting that the immune, sympathetic, and sensory systems interact during allergic airway inflammation. Future work will study the impact of neuronal NPY1R on asthma pathophysiology.

60 DANS LA RÉTINE EN DÉVELOPPEMENT, LE STRESS CELLULAIRE PROVOQUÉ PAR L'ABSENCE DU RECEPTEUR AU LACTATE (GPR81) COMPROMET L'INTÉGRITÉ DE LA CHOROÏDE

Monir Modaresinejad^{1,3}; Xiaojuan Yang^{2,3}; Emmanuel Bajon³; Christiane Quiniue³; Xin Hou³; Jose Carlos Rivera⁴; Sylvain Chemtob^{1,2,3,4}

- ¹Programme de sciences biomédicales, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.
- ²School of Optometry, Université de Montréal, QC, Canada.
- ³Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada.
- ⁴Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, Canada.

Introduction: Retinal pigment epithelium (RPE) is a barrier that has a vital role in the homeostasis of the outer retina. Studies have shown that cellular stress cause RPE dysfunction. Moreover, observations demonstrated that the lactate receptor GPR81 is involved in angiogenesis. Intriguingly, RPE cells express GPR81 abundantly, suggesting that GPR81 could be essential for the integrity of the choroid.

Methods and Results: GPR81 KO C57BL/6J mice were used in this study. Immunohistochemistry confirmed GPR81 expression in the RPE of WT mice. Ex-vivo assay in isolated choroid treated with lactate, indicating the function of RPE-GPR81 in angiogenesis. Lactate intravitreal injection stimulated choroidal development in WT mice. In KO mice, lectin staining of retinal cryosections revealed a significant decrease in choroidal vascular thickness. The SA- β -galactosidase assay revealed that KO animals had higher levels of senescence in primary RPEs. qRT-PCR analysis of the outer-retina of KO mice showed an increase in mRNA levels of proinflammatory cytokines. Higher levels of proteins implicated in oxidative stress, ER stress, and the Integrated Stress Response (ISR) were found in KO mice by western blot analysis. ER stress in KO mice leads to translational attenuation and transcriptional regulation of various genes. Finally, an ISR inhibitor intravitreal injection in KO mice normalized the choroidal thickness.

Discussion: Our findings indicate that GPR81, located in the RPE, promotes choroidal angiogenesis. During development, GPR81 KO mice show a transient ISR, which leads to senescence in RPE cells. We propose this defective RPE impairs proper vasculature establishment in the choroid.



Présentations par affiche

61 IMPLANTS BIOSYNTHÉTIQUES FAVORISANT LA RÉGÉNÉRATION DES CORNÉES AVEC INFLAMMATION

Natalia Callai da Silva^{1,2}, Sebastien Talbot² and May Griffith¹

¹ Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

² Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal

The cornea is the transparent surface of the eye that focuses light onto the retina. Corneal injuries or diseases that cause permanent transparency loss can result in blindness. Conditions requiring corneal transplantation include persistent ulceration leading to scarring or perforation after corneal infection, burns, auto-immune diseases, and physical trauma; often linked to nerve damage and dysfunction. Collagen-like peptides (CLPs) are an injectable pro-regeneration biomaterial developed by the Griffith Lab for use as patches to fill ulcers and perforations as alternatives to corneal transplantation. CLPs are designed to be injected into damaged areas as a liquid that gels to form a scaffold that promotes regeneration of the corneal tissue. Early results suggest that the "Liquid Cornea" may be able to promote re-innervation of the regenerating cornea, which in turn will result in a healthy stable regenerated ocular surface. In this project, we hypothesize that kynurenine (KYN), a derivative of the amino acid tryptophan, has neuroprotective effects in addition to the anti-inflammation and anti-fibrosis effects shown in clinical studies. My objective is to develop a nanoparticulate system to deliver KYN through the Liquid Cornea to patch perforations in mouse models of simulated severe corneal inflammation such as Herpes Simplex Virus infection. I will examine the biocompatibility of KYN on primary neurons in culture and evaluate the effects of KYN on the outgrowth of nociceptor neurons cultured in the presence of neurotoxic compounds to determine its neuroprotective effect.

62 RÔLE DE ERK3 DANS LE REMODELAGE DE LA CHROMATINE PAR LES COMPLEXES BAF DANS LE CANCER DU SEIN

Fadia BOUDGHENE-STAMBOULI ^{1,2}, Joaquim JAVARY ¹, Pierre PRIAM ¹, Julie LESSARD ¹, Sylvain MELOCHE ^{1,2}

1. Institut de recherche en immunologie et cancer, Montréal ;
2. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

ERK3, membres des MAPK atypiques, est codée par le gène MAPK6 et possède à ce jour un seul substrat connu : MK5. La voie de signalisation ERK3 est encore mal comprise et est dérégulée dans de nombreux cancers. Particulièrement, dans le cancer du sein, ERK3 est surexprimée et associée à un mauvais pronostic. De plus, elle favorise la migration et l'invasion de ces cellules cancéreuses. Afin de découvrir de nouveaux partenaires de ERK3, nous avons réalisé une étude d'interaction de proximité (BioID) qui nous a permis d'identifier plusieurs potentiels interacteurs, notamment des sous-unités formant les complexes BAF. Les complexes BAF sont des complexes multi-protéiques de remodelage de la chromatine par le glissement/éjection des nucléosomes, permettant l'accès aux facteurs de transcription à l'ADN. Les ATPases Brm et Brg1, enzymes catalytiques des complexes, sont souvent mutées, délétées ou encore surexprimées dans de multiples néoplasies. Des travaux suggèrent que Brm et Brg1 sont requises à la prolifération cellulaire *in vitro* et à la formation tumorale *in vivo* dans le cancer du sein triple négatif.

Hypothèse : ERK3 interagit avec plusieurs sous-unités des complexes BAF afin de réguler l'activité transcriptionnelle de gènes essentiels aux mécanismes cancéreux mammaires.

Conclusion : Nos résultats préliminaires suggèrent que ERK3 interagit avec les complexes BAF dépendant de Brm dans les cellules de cancer du sein. Il est primordial de caractériser la nature de l'interaction entre ERK3 et les complexes BAF, ainsi que la régulation de l'activité de ces complexes pour mieux comprendre leur implication dans le cancer du sein.



Présentations par affiche

63 ANALYSE DES MODES NORMAUX APPLIQUÉE À DES GPCR EN COMPLEXE AVEC DIFFÉRENTS TYPES DE LIGANDS

Gabriel Tiago Galdino, Raphael Najmanovich.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

G-protein-coupled receptors (GPCRs) are one of the most common drug targets and are responsible for approximately 30% of the global therapeutic drug market. Understanding the effect of ligands in the flexibility of a GPCR could be an important step in the development of new drugs acting in these targets. In this project, we apply normal mode analysis, a coarse-grained method to study the dynamics of proteins, to calculate the dynamical signatures of different ligand/protein complexes to obtain predictors of pharmacological parameters associated to these ligands. As a first experiment, we docked 119 opioids from ChEMBL databank (with known Emax for GTP-gammaS binding) to a crystal structure of the active Mu opioid receptor, calculated the dynamical signature for 10 poses of each ligand and obtained predictors using ridge linear regression. For these predictors, we obtained a Pearson's correlation of $R=0.46$ in a leaving one validation (simulating a scenario where we present a totally new ligand to the system) and a Pearson's correlation of $R=0.8$ in an 80:20 validation (simulating a best-case scenario where the all-new molecules are very similar to the ones in the training set). These results, shows that even with a limited training set, we can get useful information about the capacity of new ligands in activating this receptor. Moreover, by analysing these predictors, we can observe that a rigidification of the helix 5 and 6 is associated with a larger Emax, indicating that this region has a huge influence in the binding of the G-protein.

64 L'OPTIMISATION DE LA PHARMACOTHÉRAPIE AMÉLIORE LE PRONOSTIC DES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVEC FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE SUIVIS EN MILIEU AMBULATOIRE SPÉCIALISÉ

Marilyne Jarjour, PhD(c)^a; Jacinthe Leclerc, PhD^b; Nadia Bouabdallaoui, MD, PhD^c; Charaf Ahnadi, PhD^d; Denis Brouillette, BPharm, D.P.H.^e; Simon deDenus, BPharm, PhD^e; Annik Fortier, MSc^f; Patrick Garceau, MD^c; Geneviève Giraldeau, MD^c; Serge Lepage, MD^g; Mark Liszkowski, MD^c; Eileen O'Meara, MD^c; Marie-Claude Parent, MD^c; Normand Racine, MD^c; Maxime Tremblay-Gravel, MD, MSc^c; Michel White, MD^c; Jean-Lucien Rouleau, MD^c; Anique Ducharme, MD, MSc^c.

^aDépartement de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal; ^bDépartement des sciences infirmières, Université de Québec à Trois-Rivières et Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec; ^cDépartement de médecine, Institut de cardiologie de Montréal; ^dÉquipe de Collaboration pour l'Efficacité en Diagnostic, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRCHUS); ^eDépartement de pharmacie, Institut de cardiologie de Montréal; ^fDépartement de statistiques, Centre de coordination des essais cliniques de Montréal; ^gDépartement de médecine, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Background. In heart failure (HF), specific target doses of evidence-based therapies (triple therapy: betablockers, renin-angiotensin system inhibitors, aldosterone antagonists) are recommended, yet some patients receive suboptimal doses, others are undertreated, and a proportion remain indefinitely in a titration phase despite showing no obvious limitations. We aimed to assess the impact of different levels of adherence to HF guidelines on outcomes of patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF).

Methods. Medical records of 511 patients with HFrEF followed at our HF outpatient clinic for a minimum period of 6 months were reviewed, and patients were classified according to an algorithm as being: 1) optimized (25.4%); 2) in-titration (29.0%); 3) undertreated (32.7%); and 4) intolerant/contraindicated (12.9%). One-year risk of mortality or HF events (hospitalization, emergency consultation or ambulatory administration of intravenous diuretics) was assessed using Cox regression models and Kaplan-Meier curves.

Results. Compared to *optimized* patients, those *intolerant/contraindicated* (HR: 4.60 [95%CI: 2.23-9.48]; $p<0.0001$) had the highest risk of outcomes, followed by those *undertreated* (3.45 [1.78-6.67]; $p=0.0002$) and *in-titration* (1.99 [0.97-4.06]; $p=0.0588$). Predictors of outcomes included loop diuretics' use (4.54 [2.39-8.60]), undertreatment (2.38 [1.22-4.67]), intolerance/contraindication to triple therapy (3.08 [1.47-6.42]), peripheral vascular disease (2.13 [1.29-3.50]) and NYHA class III-IV (1.89 [1.25-2.85]); all $p<0.05$.

Conclusion. Optimization of pharmacotherapies is associated with improved outcomes. Intolerant/contraindicated patients showed the worst prognosis and those undertreated and chronically in-titration were at intermediate risk compared to optimized patients. Hence, force-titration of pharmacotherapy should be attempted, rapidly and whenever possible, to potentially improve outcomes of patients with HFrEF.



Présentations par affiche

65 LE KNOCKDOWN SPÉCIFIQUE D'ARF6 RÉDUIT LA PROGRESSION DE L'ATHÉROSCLÉROSE CHEZ UN MODÈLE MURIN

Emilie Fiola-Masson¹, Shirley Campbell¹, Véronique Laplante¹, Pierre Chambon², Marc J. Servant³, Yasunori Kanaho⁴, Jean-François Gauchat¹, Audrey Claing¹

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal., Québec H3T 1J4, Canada

²Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire Centre National de la Recherche Scientifique, National de la Santé et de la Recherche Médicale, ULP, Collège de France, Illkirch-Strasbourg, France

³Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada.

⁴Department of Physiological Chemistry, Faculty of Medicine and Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennohdai, Tsukuba 305- 8575, Japan.

Lors du développement de l'athérosclérose, les cellules du muscle lisse vasculaires (CMLV) se transforment phénotypiquement. Elles prolifèrent, migrent et deviennent invasives afin de contribuer au développement de la plaque. Nous avons identifié les GTPases de la famille des ARFs comme interrupteur moléculaire central de ces changements dans des modèles cellulaires. Le but principal de notre étude est de déterminer si dans des modèles animaux, la délétion du gène d'ARF6 réduit la progression de l'athérosclérose.

Nous avons donc développé un nouveau modèle accéléré murin inductible permettant la délétion spécifique d'ARF6 dans les CMLV (*Acta2-Cre-ERT2^{+/+}/ApoE^{-/-}/Arf6^{ff}*). La caractérisation initiale du modèle a permis de démontrer la spécificité de l'inhibition d'ARF6 dans le muscle lisse. Après dix semaines sous diète riche en gras, les aortes des souris ont été prélevées. Par coloration au *Oil Red O*, nous avons observé une diminution de la taille des lésions chez les animaux ARF6 KO. Cette diminution était accompagnée d'une modification de la structure des plaques. De plus, les populations de cellules leucocytaires pro-inflammatoires circulantes diminuaient dans les souris KO. Pour comprendre le rôle d'ARF6 dans le développement des lésions athérosclérotiques, des études *in vitro* dans un modèle de CMLV humaines ont aussi été réalisées. Nos résultats suggèrent qu'ARF6 est impliquée dans l'absorption des lipides oxydés, entraînant la formation des cellules spumeuses. Ces études ont permis de démontrer qu'ARF6 joue un rôle important dans les changements phénotypiques des CMLV nécessaires pour la progression de la maladie dans un modèle pré-clinique.

66 LE RÉCEPTEUR VEGFR-3 (FLT4) INACTIVE LA PROTÉINE P53 INDUISANT LA CHIMIO-RÉSISTANCE DANS LA LEUCÉMIE

Djazia Haferssas^{1,2}, Marion Dubuissez^{1,2}, Nathalie Henley² et Casimiro Gerarduzzi^{1,2}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

²Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CR-HMR)

Introduction : La signalisation aberrante des Récepteurs Tyrosine Kinase (RTKs) permet aux cellules cancéreuses de moduler la survie, la prolifération et la mort cellulaire, conduisant à la tumorigenèse et à la chimiorésistance. Dans la leucémie, un des récepteurs fréquemment dérégulés est le VEGFR-3, qui est surexprimé et associé à la chimiorésistance. D'autre part, les chimiothérapies nécessitent l'activation de p53 (wt) dans les cellules tumorales pour induire leur apoptose. Bien que les mutations de p53 dans la leucémie sont rares (5 %) celui-ci est non fonctionnel. En effet, p53 est régulé négativement par le complexe MDM2/MDMX, qui se retrouve surexprimé dans la leucémie inactivant p53. Les signaux extracellulaires modulant les niveaux du complexe MDM2/MDMX et donc p53, pourraient provenir des RTKs dérégulés pour augmenter la survie des cellules tumorales.

Hypothèse : L'activation aberrante de VEGFR-3 augmente la stabilité du complexe MDM2/MDMX inactivant p53.

Méthodes : VEGFR-3, MDM2 et MDMX ont été co-transfectés dans les cellules HEK293T pour évaluer la stabilité et la localisation du complexe MDM2/MDMX. Ensuite, l'activation du récepteur a été étudiée dans les cellules leucémiques REH 1) transduites ou 2) traitées avec le ligand VEGF-C, en conditions normales ou génotoxiques.

Résultats : VEGFR-3 stabilise le complexe MDM2/MDMX et le relocalise dans le cytoplasme inactivant p53 et la transcription de ses gènes cibles. Les cellules leucémiques deviennent moins sensibles à l'apoptose même en conditions génotoxiques.

Conclusion : La signalisation aberrante de VEGFR-3 augmente la prolifération et la survie des cellules leucémiques en inactivant p53 conduisant à la chimiorésistance.



Présentations par affiche

67 L'ENTRÉE EN SÉNESCENCE ET LA CAPACITÉ DE RÉPARATION DE L'ADN SONT PRÉSERVÉES CHEZ LES FIBROBLASTES DÉRIVÉS DE CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES

Goyer, ML.^{1,2}, Desaulniers-Langevin, C.², Benabdallah, B.², Beauséjour, C.^{1,2}.

¹ Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, ² Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal.

The emergence of new potential applications using induced pluripotent stem cells (iPSC) calls to better characterize these cells at the molecular level. This is based on the observation that transient inactivation of the tumor suppressor genes TP53 and CDKN2A occurs during cell reprogramming. Whether the functions of these genes are fully maintained/restored in human iPSC-derived cells is mostly unknown. We hypothesised that cellular reprogramming could render differentiated cells more prone to transformation. Hence, our goal was to assess the integrity of key molecular pathways (cellular senescence and DNA repair) in human iPSC-derived cells in comparison to parental cells. To do so, fibroblasts were derived from skin biopsies, reprogrammed into iPSC and differentiated back into fibroblasts. The ability to enter growth arrest and senescence after irradiation (IR) or overexpression of a mutated oncogene (Hras^{V12}) was evaluated. The expression of cell cycle arrest markers was monitored by western blot and/or qPCR at different times after DNA damage. Cell repair capacity was assessed by counting DNA damage foci (γ H2Ax and 53BP1) at different times post-IR. Overall, parental and iPSC-derived fibroblasts enter senescence and repair their DNA as effectively. However, iPSC-derived cells appear more limited in their expansion potential and undergo a premature form of senescence that coincided with higher levels of p21 and GDF15 in response to stress. In conclusion, iPSC-derived fibroblasts do not appear more at risk of transformation, but their limited expansion potential may compromise their use for cell therapies.

68 PROFILS DE SIGNALISATION DES OPIOÏDES CONTRÔLÉS ET DE CEUX TROUVÉS DANS LA RUE

Giacomo Trottier, Paul Dallaire, Derek Robertson, Graciela Pineyro.

Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Ste-Justine.

Dans le cadre du traitement de la douleur, de nombreux médicaments candidats tels que les dérivés du benzylbenzimidazole (BZi) et les ligands du récepteur opioïde Mu ont été développés comme analgésiques. Beaucoup d'entre eux ont ensuite été abandonnés en raison de leur profil d'effets secondaires graves et avant que la législation pour leur contrôle ne soit établie. Aujourd'hui, ces drogues sont réapparues sous la forme d'opioïdes illicites dont les effets secondaires, bien que mal définis, sont soupçonnés d'être plus graves que ceux d'autres stupéfiants consommés. Les organismes régulateurs associent ces drogues non contrôlées ainsi que les analogues du fentanyl à la tendance croissante des décès dans la crise des opioïdes. Nous avons précédemment montré que la classification des ligands opiacés selon leurs profils d'activation des protéines G et de recrutement de β -arrestine permet d'identifier les ligands MOR ayant une propension similaire à induire des effets non désirables. Notre objectif est d'utiliser une approche similaire pour déduire les effets néfastes des dérivés du BZi et des analogues du fentanyl à partir de leur profil de signalisation. A cette fin, nous avons caractérisé les profils de signalisation des 39 ligands incluant a) les analogues du fentanyl et b) BZi illicites, ainsi que c) des analgésiques opiacés connus pour leur efficacité à recruter β 2 et à activer les protéines G α o/G α i1. Leurs profils de signalisation indiquent que le potentiel de dépression respiratoire ainsi que la réduction de la vigilance induit par des deux types de substances illicites analysées est plus grande que celui de la morphine.



Présentations par affiche

69 FORMULATION DE NANOPARTICULES RECOUVERTES DE L'HYALURONANE POUR LA DOUBLE ADMINISTRATION DE MICROARN ET DE MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DU GLIOBLASTOMA

Victor Passos Gibson^{1,3}, Carl Fortin², Houda Tahiri², Chun Yang², Xavier Banquy^{3,4}, Pierre Hardy^{1,3}

¹ Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

² Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

³ Institut Transmedtech

⁴ Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Le glioblastome multiforme (GBM) est la tumeur cérébrale maligne primaire la plus courante et la plus mortelle. La faible survie globale des patients atteints de GBM nécessite une attention thérapeutique immédiate. Parmi les nouvelles stratégies, les microARN (miR), en particulier le miR-181a, présentent un intérêt particulier. La surexpression de miR-181a a diminué la prolifération des cellules GBM et la résistance aux agents chimiothérapeutiques. Cependant, les barrières physiologiques empêchent la délivrance d'oligonucléotides. Notre objectif est de développer un système de délivrance capable d'encapsuler et de protéger les miRs. En outre, il est important de cibler les cellules cancéreuses, en épargnant le tissu nerveux sain. Dans ce contexte, nous envisageons une nanoparticule (NPs) recouvert d'une enveloppe d'acide hyaluronique, agent ciblant des cellules cancéreuses CD44, encapsulant le miR-181a et un agent chimiothérapeutique. Les données de cytométrie en flux et de microscopie à fluorescence ont démontré une cinétique d'internalisation rapide des NP hybrides dans les cellules CD44 + (U251 et U87), mais pas dans les cellules CD44- (MCF-7). En plus, une augmentation de deux fois de miR-181a intracellulaire dans les cellules U87 a été quantifiée par qPCR 4h après la transfection, confirmant l'efficacité de la délivrance. Les analyses par qPCR et western blot ont mis en évidence une régulation négative de Bcl-2, cible du miR-181a. L'ensemble de ces résultats encouragent la poursuite des expériences pour confirmer la capacité des NP à encapsuler du miR-181a combiné avec un agent chimiothérapeutique (TMZ) dans le noyau lipidique des NPs.

70 INHIBITION SÉLECTIVE DE CDK9 PAR LA TOYOCAMYCIN DANS DES CELLULES CANCÉREUSES

Djibo Boubacar Rahinatou, Noel J-M Raynal, Rafael Najmanovich

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

Cyclin dependent kinases (CDKs) are heterodimeric protein kinases that coordinates cell cycle progression through phosphorylation of well-defined targets. CDKs are divided in two main sub-group, cell cycle CDKs (CDK1, CDK2, CDK4, CDK6) and transcriptional CDKs (CDK7, CDK8, CDK9). Recently Dr Raynal's lab identified toyocamycin, an adenosine analogue as a specific inhibitor of CDK9. Enzymatic kinase assays showed that toyocamycin inhibits CDK9 ($IC_{50}=79nM$) with greater efficacy than other CDKs (IC_{50} between 0.67-15nM). To determine whether toyocamycin could bind to other CDKs, due to the very high sequence similarity in the ligand-binding pocket among CDKs, we performed molecular docking simulations of toyocamycin on each CDK. Toyocamycin adopted a similar binding pose in the transcriptional CDKs as compared to other CDKs, with a greater binding score on CDK9 (CF=-256.4 AU) than CDK7 (CF=-209.2). When it comes to cell cycle CDKs, we observed different binding modes with relatively good binding scores. In order to evaluate the reason behind the specific binding mode of toyocamycin on CDK9, we developed chimeric model structures of cell cycle CDKs to mimic CDK9 by mutating the binding site residues to match that of CDK9, CDK2MCDK9 and CDK6MCDK9. We also performed reverse mutations on CDK9, resulting in CDK9MCDK2 and CDK9MCDK6. We then performed docking simulations to assess whether toyocamycin could adopt the same binding mode of CDK9 on the chimeric models, It adopted similar binding modes but with lower binding scores, suggesting that the binding site residues alone can't explain the specificity on CDK9, perhaps the backbone rearrangement of the protein is of a notable contribution.



Présentations par affiche

71 L'ACIDE ARISTOLOCHIQUE INDUIT LA SÉNESCENCE TUBULAIRE RÉNALE CHEZ LA SOURIS

Peng Gao^{1,2}, Nathalie Henley¹, Schrodinger Carmax^{1,2}, Jonatan Barrera Chimal¹, Djazia Haferssas^{1,2}, Marion Dubuissez^{1,3}, Frédérick A. Mallette^{1,4}, Casimiro Gerarduzzi^{1,2}

¹Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

²Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal.

³Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal.

⁴Département de Biochimie, Université de Montréal.

Renal fibrosis is the final manifestation of chronic kidney disease, but the underlying mechanisms are not completely understood. Aristolochic acid (AA), a DNA damaging drug, is known to cause clinical AA nephropathy (AAN), which is characterized by progressive renal fibrosis. Although senescent cells can promote tissue fibrosis via its secretory phenotype, whether AA can induce renal fibrosis via senescence remains unclear. The objective of the current study is to investigate the potential use of AAN as a model of renal tubular senescence. In vitro, we first found that 10µg/ml AA type I (AAI) treatment for 6 days can induce senescence in HK-2 cells, a human kidney cell line, as determined by the following criteria: AAI induced 1) an irreversible cell cycle arrest; 2) SA-β-Gal positive staining; 3) activation of senescent-mediated pathways (i.e., p53/p21, p16/Rb), and 4) an increase in the senescence associated secreted phenotype (SASP, i.e. CCL2, IL-6, and PAI-1). We also found that senescence is accompanied by tubular epithelial-mesenchymal transition (EMT), a fibrotic phenotype. In vivo, a single dose of 5mg/kg body weight AAI was given to C57BL/6 mice by intraperitoneal injection. Compared to the control, the AAI-treated kidney demonstrated various senescent phenotypes, such as renal inflammation and tubulointerstitial fibrosis. Additionally, AAI promoted renal cellular senescence, as indicated by increased p53, p21, and p16 expression, SA-β-Gal activity, and γH2AX (DNA damage marker) specifically in renal tubules early after kidney injury. Collectively, these results indicate that AA alters senescence-related factors, and that renal fibrosis is closely related to renal senescence.

72 MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA PROLIFÉRATION DES CELLULES β FACE À L'INSULINO-RÉSISTANCE PUBERTAIRE

Clara GOUBAULT ^{1,2}, Anne-Laure CASTELL ^{1,2}, Julien GHISLAIN ², Vincent POITOUT ^{1,2}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et ²Centre de recherche du diabète de Montréal (CRDM), Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

La puberté est une période de profonds changements hormonaux provoqués par l'axe gonadotrope. L'augmentation des hormones sexuelles qui définit la puberté est également accompagnée par une diminution transitoire de la sensibilité à l'insuline normalement compensée par une hyperinsulinémie^{1,2}. Au même titre que la grossesse³ et l'obésité⁴, cette demande accrue en insuline à la puberté est compensée par l'expansion de la masse fonctionnelle des cellules β, en partie via la réplication⁵, pour maintenir l'homéostasie du glucose. Cette adaptation cellulaire face à la résistance à l'insuline disparaît à la fin de la puberté chez les individus de poids normaux mais persiste chez les enfants obèses, augmentant leur risque de complications cardio-métaboliques, y compris de diabète de type 2 à l'âge adulte^{6,7}. La puberté apparaît donc comme une période critique pendant laquelle le stress métabolique peut conduire au développement de maladies métaboliques plus tard dans la vie^{8,9}. Des études précédentes de notre laboratoire sur des rats pubères et des îlots de Langerhans d'adolescents démontrent une prolifération significative des cellules β pendant la puberté. Cette prolifération semble être induite par un facteur circulant, non identifié et est diminuée par l'inhibition de la voie de l'hormone de croissance et de la sérotonine dans les îlots ou par un régime riche en graisses. L'objectif de mon projet de recherche est d'identifier le(s) facteur(s) circulant(s) sérique(s) déclenchant la cascade de signalisation qui induit la prolifération des cellules β pancréatiques face à la résistance à l'insuline transitoire de la puberté.

1. Smith, C. P., et al. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28, 7-14 (1988).
2. Amiel, S. A., et al. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 315, 215-219 (1986).
3. Rieck, S., Kaestner, K. H. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 21, 151-158 (2010).
4. Linnemann, A. K., et al. Pancreatic beta-cell proliferation in obesity. *Adv Nutr* 5, 278-288 (2014).
5. Dor, Y., et al. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 429, 41-46 (2004).
6. Pinhas-Hamiel, O., et al. Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty. *Obesity (Silver Spring)* 15, 2825-2831 (2007).
7. Kelly, L. A., et al. Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response, and β-cell function in overweight Latino youth. *J Pediatr* 158, 442-446 (2011).
8. Barella, L. F., et al. Pancreatic islets and their roles in metabolic programming. *Nutrition* 30, 373-379 (2014).
9. Zhang, T., et al. Trajectories of childhood BMI and adult diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Diabetologia* 62, 70-77 (2019).



Présentations par affiche

73 LA SIGNALISATION DU TGF β RÉGULE LE DÉVELOPPEMENT SPATIO-TEMPOREL DE LA VASCULARISATION CÉRÉBRALE

Bizou, M. 1,2, Drapé, E. 1,2, Howard, J. 2, Boisseau, B. 2, Affia, H. 2, Leclerc, S. 2, Andelfinger, G. 2, Dubrac, A. 1,2

1. Department of pharmacology and physiology, University of Montreal
2. Research Center of the Sainte-Justine University Hospital

The brain has a unique vascular pattern with specific features to maintain neuronal homeostasis. Brain angiogenesis spans both the embryonic and postnatal development, and it depends on endothelial tip cells that guide the new blood vessel growth. Because angiogenesis is governed by neurovascular guidance and the brain exhibits high regional heterogeneity, the mechanisms regulating postnatal angiogenesis are complex and remain not well understood. Using cutting edge technologies such as spatial and single cell transcriptomic, we identify transforming growth factor beta (TGF β) signaling as a major regulator of brain angiogenesis. While TGF β ligands are primarily expressed in the thalamus, we identified brain tip cells with high TGF β signaling. The endothelial deletion of TGF β receptor 1 (*Alk5^{EKO}*) inhibits tip cells specialization leading to hyperproliferative tip cells promoting hemorrhages in the thalamus. Mechanistically, loss of ALK5 signaling promotes mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling and tip cell glycolysis. Thereby, rapamycin treatment, an inhibitor of mTOR, rescues the tip cell identity and the bleeding in *Alk5^{EKO}* mice. In adult, *Alk5* deletion do not induce vascular phenotypes suggesting a spatial and temporal requirement of TGFbeta signaling in postnatal brain angiogenesis. Altogether, our data unravel that TGF β signaling is essential for tip cells specialization and identify regional regulations of the brain angiogenesis, which could be important for treating neurovascular pathologies with specific sub-localization, such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. Moreover, we establish a new mechanism for TGF β -induced mTOR inhibition which could be involved in vascular diseases of patients with ALK5 mutations, such as the Loeys-Dietz syndrome.

74 LA LIBÉRATION DE LA DOPAMINE EST-ELLE DIRECTEMENT RÉGULÉE PAR LES SIGNAUX INFLAMMATOIRES ?

Priyabrata Halder, Matis Chauveau, Alex Tchung, Louis-Eric Trudeau

Département de pharmacologie et physiologie, Groupes de recherche SNC et CIRCA, Faculté de Médecine, Université de Montréal

Release of dopamine (DA) from midbrain dopaminergic neurons regulates multiple physiological functions. The death of DA neurons and the related reduction of DA release in the striatum is implicated in Parkinson's disease (PD). Emerging evidence suggests that inflammation and immune mechanisms are also involved in PD. Bacterial and viral infections are increasingly considered as possible early triggers of PD. But very little is presently known about how inflammatory mediators act on DA neurons and on DA release. Bacterial endotoxins such as lipopolysaccharides (LPS) cannot cross the intact blood-brain barriers (BBB). However, they can induce cytokine release from macrophages and monocytes, which can cross BBB and interact with CNS directly. Cytokines such as Il-2, Il-6, TNF- α are also known to affect DA levels in the brain, but the mechanisms involved have not been examined with the most sensitive approaches, such as cyclic voltammetry. We hypothesize that cytokines could act either directly on DA neuron axon terminals or indirectly by activating microglia, which in turn secrete other messengers and induce oxidative stress. In the present project, we have undertaken studies using acute mouse striatal brain slices and cyclic voltammetry. In preliminary experiments, we exposed striatal slices to LPS and examined the effect on electrically-evoked DA overflow. Our initial results suggest that this does not cause any major changes in peak DA release or rate of DA reuptake. Therefore, in our next series of experiments, we plan to examine the direct effect of cytokines including Il-2, Il-6 and TNF- α on striatal DA overflow. This work is expected to help understand how inflammatory signals trigger the gradual deterioration of DA neurons in PD.



Présentations par affiche

75 DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS CIBLANT UN NOUVEAU MODÈLE DE SPHÉROÏDES DE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF

Anaïs Darracq¹ et Noël J-M Raynal¹.

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine.

Breast cancer causes 25% of new cancer cases in Canadian women. Triple negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive subtype with a high rate of metastatic relapse, and represents 15% of all breast cancer. TNBC is characterized by the lack of estrogen and progesterone receptors and do not exhibit HER2 amplification, which causes resistance to hormonal therapy or HER2 inhibitors. Even though conventional intensive treatments are used, patients still exhibit poor prognosis. Whereas new promising molecules were described, clinical trials often demonstrate lack of efficacy in patients, highlighting the limit of preclinical models. Here, we propose to develop new TNBC 3D models to mimic patient's epigenome and transcriptome, which will be used for high-throughput drug screenings. We established TNBC spheroid models from MDA-MB-231 and HCC-1806 cell lines. We demonstrated that these spheroids undergo a maturation process during long-term 3D culture, which peaked after 24 days. Interestingly, MYC oncogene and the histone methyltransferase EZH2 are overexpressed in 3D spheroids as shown in patients but lacking in monoculture cells, suggesting that our 3D spheroids may better recapitulate TNBC epigenome in situ. By screening anticancer and epigenetic compound libraries, we highlighted that spheroids are significantly more resistant than their 2D counterparts. Additionally, we identified two drugs; a DNA methyltransferase inhibitor and a PIM kinase inhibitor, which demonstrated significant pharmacological activities on our TNBC spheroids. Overall, the development of new TNBC spheroids constitutes an innovative approach to study tumor biology and discover new specific drugs for this deadly form of breast cancer.

76 SENSIBILITÉ DE L'ENDOTHÉLIUM A LA CONTRAINTE DE CISAILLEMENT INDUITE PAR L'EXERCICE CHEZ DES FEMMES PRÉ- ET POST-MENOPAUSÉES ET CHEZ DES HOMMES

Amélie Debray^{a,b}, Nicholas Ravanelli^c, Hugo Gravel^{a,b}, Audrey-Ann Bartlett^{a,b}, Charlotte W. Usselman^d, Louis Bherer^a, Daniel Gagnon^{a,b,e}

a, Montreal Heart Institute, Montreal, QC, Canada

b, School of Kinesiology and Exercise Science, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

c, School of Kinesiology, Lakehead University, Thunder Bay, ON, Canada

d, McGill Research Centre for Physical Activity and Health, McGill University, Montreal, QC, Canada

e, Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

BACKGROUND: Post-menopausal females appear resistant to the beneficial effects of exercise on endothelial function. The objective of this retrospective analysis was to test the hypothesis that post-menopausal females exhibit a lower endothelial sensitivity to exercise-induced shear rate relative to pre-menopausal females and age-matched males.

METHODS: Five pre- (48 ± 1 yrs) and 15 post- (65 ± 10 yrs) menopausal females, and 5 males (67 ± 5 yrs) performed 4-min rhythmic handgrip exercise bouts. Brachial artery diameter and blood velocity were measured using high-resolution ultrasound. Endothelial sensitivity to exercise-induced shear rate was quantified as the slope of the relationship between brachial artery dilation and shear rate.

RESULTS: Baseline diameter was greater in males (4.68 ± 0.55 mm) compared with post- (3.24 ± 0.53 mm, p<0.01) and pre- (3.55 ± 0.19 mm, p<0.01) menopausal females. A positive correlation was observed between brachial artery dilation and net shear rate in males (r=0.66, p<0.01), and post-menopausal females (r=0.38; p<0.01), but not in pre-menopausal females (r=-0.25, p=0.36). Endothelial sensitivity to exercise-induced shear rate did not differ between pre- (0.037 ± 0.120 %/s⁻¹) and post- (0.069 ± 0.081 %/s⁻¹, p>0.99) menopausal females, between pre-menopausal females and males (0.027 ± 0.055 %/s⁻¹, p>0.99), or between post-menopausal females and males.

CONCLUSION: These results suggest that post-menopausal females do not demonstrate a reduced endothelial sensitivity to exercise-induced shear rate compared with pre-menopausal females as well as with males of similar age.



Présentations par affiche

77 INGENIERIE DES CELLULES TUEUSES NATURELLES CONTRE LES CELLULES SENESCENTES INDUITES PAR THERAPIE ANTI-CANCEREUSE

Joshua Dulong^{1,2}, Louise Rethacker^{2,3}, Carine Delliaux², Delphine Guipouy², Basma Benabdallah², Hugo Romero², Richard Marcotte^{3,4}, Elie Haddad^{2,3,5} et Christian Beauséjour^{1,2}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ;

²Centre de recherche du CHU Ste-Justine, Montréal ;

³Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ;

⁴National Research Council Canada, Montreal ;

⁵Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

The accumulation of senescent cells during aging or following exposure to genotoxic stresses (i.e. cancer therapy) is detrimental and contributes to many diseases. It has become evident that not all senescent cells are eliminated from tissues and that some cells employ diverse mechanisms to evade immune clearance, including against natural killer (NK) cells. NK cells are of high interest in immunotherapy since they typically do not induce graft-versus-host disease, making them the ideal off-the-shelf therapy. A previous study showed that one mechanism by which senescent fibroblasts shield themselves from NK cells is by inducing the expression of the HLA-E ligand. Binding of HLA-E to its receptor NKG2A inhibits NK cell cytotoxicity. Using CRISPR technology we generated NKG2A knockout (KO) primary iPSC and NK cells with the hypothesis that these modified cells would be more efficient at killing senescent fibroblasts. Our results confirmed that NKG2A KO NK cells can more efficiently kill fibroblasts engineered to express even very high levels of HLA-E. Yet, these NK cells were not able to lyse more efficiently ionizing radiation-induced senescent fibroblasts suggesting that senescent cells have other resistance mechanisms. Because it is possible to generate multiple genetic alterations at the iPSC level, we are currently planning a whole-genome CRISPR screen in senescent fibroblasts and in NK cells to identify new mechanisms of immune evasion. Our study should provide insights into NK-cell mediated killing with the goal to generate the ultimate off-the-self senolytic cell therapy.

78 IMPLICATION DE PINK1 ET PARKIN DANS LE DEVELOPPEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON DECLENCHEE PAR UN STIMULUS INFLAMMATOIRE

Amandine EVEN^{1,3}, Sriparna MUKHERJEE^{1,3}, Soraya PAQUEREAU--GABOREAU^{1,3}, Marie-Josée BOURQUE^{1,3}, Louis-Eric TRUDEAU^{1,2,3}

¹ Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

² Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal

³ Groupes de recherche SNC et CIRCA

Une forme précoce de la maladie de Parkinson est associée à la mutation des gènes encodant Pink1 et Parkin, protéines impliquées dans la mitophagie et réprimant la présentation d'antigènes mitochondriaux après un stimulus inflammatoire. Chez les souris Pink1^{-/-}, des infections répétées par la bactérie intestinale *Citrobacter Rodentium* entraînent l'établissement d'une réponse auto-immune, associée à une perturbation des terminaisons neuronales DA et à l'apparition tardive et transitoire de troubles moteurs. L'induction d'une réponse immune mémoire étant observé après la première infection par *C. Rodentium*, nous émettons l'hypothèse que le remplacement des infections par l'injection répétée d'endotoxines bactériennes (LPS) et/ou d'ARN semblables aux virus (Poly(I:C)) induira une atteinte du système DA plus précoce et persistante chez les souris Pink1^{-/-} ou Parkin^{-/-} comparé à des souris sauvages. Des résultats préliminaires montrent que si l'administration répétée de LPS induit une adaptation, reflétée par une perte de poids qui s'atténue à chaque injection, ce n'est pas le cas lors de l'administration de Poly(I:C). Dans des expériences en cours, nous tentons de détecter l'apparition de symptômes moteurs à l'aide de tests comportementaux chez des souris traitées par l'une ou par l'alternance de ces molécules. L'atteinte des neurones DA sera évaluée par immunobuvardage. Nous vérifierons par ailleurs si la neurodégénéscence est liée à une amplification de la réponse inflammatoire innée (sécrétion de cytokines et phagocytose) initiée par le LPS ou le Poly(I:C) en absence de Pink1 ou de Parkin. Cette étude permettra de mieux appréhender les mécanismes mis en jeu dans l'émergence de la maladie de Parkinson et ainsi aider à la mise en place d'un diagnostic précoce et au développement de meilleurs traitements.



Présentations par affiche

79 MONOXYDE D'AZOTE ASTROCYTAIRE EN RÉPONSE AUX STIMULATIONS CHOLINERGIQUES

Benjamin Le Gac, Xuewei Wang, Diane Vallerand, Andrée Lessard & Hélène Girouard.

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC), Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA).

Le couplage neurovasculaire est la relation étroite entre l'activité neuronale et l'augmentation locale de la perfusion sanguine, essentielle à la fonction cérébrale. Parmi les messagers vasoactifs participant à ce couplage, le monoxyde d'azote (NO) est un vasodilatateur majeur produit par les neurones et l'endothélium. Les cellules endothéliales produisent du NO par la synthèse du NO dit endothélial car découvert dans l'endothélium (eNOS) en réponse au stress de cisaillement. Les astrocytes, situés entre les neurones et les vaisseaux sanguins, pourraient être de parfaits candidats à l'intégration des signaux neuronaux et leur capacité à produire du NO reste incertaine. Nous avons donc cherché à déterminer les sources et les activateurs de la production de NO astrocytaire. Notre équipe a montré par microscopie électronique et immunohistochimie que les astrocytes expriment la eNOS et qu'ils sont en contact avec des terminaisons cholinergiques. De plus, les astrocytes sont capables de produire du NO par la eNOS dans des cultures d'astrocytes et des tranches corticales de souris en réponse à l'acétylcholine. Nous allons observer dans un contexte plus physiologique en microscopie biphotonique *in vivo* cette production de NO dans les astrocytes marqués par fluorescence lors d'une stimulation électrique du noyau basal de Meynert. Ce noyau est une source d'acétylcholine corticale et a tendance à être atteint dans la maladie d'Alzheimer. Ce projet va permettre de mieux comprendre le recrutement des astrocytes et du NO dans le couplage neurovasculaire lors d'une activation cholinergique et qui pourrait être une source des altérations vasculaires observées dans la maladie d'Alzheimer.

80 UN TRAITEMENT SÉNOLYTIQUE AFIN D'AMÉLIORER L'IMMUNOGENICITÉ TUMORALE

Damien Maggiorani¹, Oanh Le¹, Véronique Lisi¹, Hélène Decaluwe¹ et Christian Beauséjour¹

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU sainte Justine

La sénescence est un processus associé au vieillissement qui modifie profondément la biologie cellulaire. Les cellules sénescents arrêtent de proliférer, modifient leurs fonctions et acquièrent un nouveau profil sécrétoire. Des études récentes démontrent que les cellules sénescents sont délétères puisque leur élimination par approche pharmacologique via l'utilisation de composés appelés « sénolytique » permet de réduire la survenue de pathologies associées au vieillissement. Il est aujourd'hui décrit que les patients âgés ou/et les survivants du cancer ayant subi une radio/chimiothérapie accumulent des cellules sénescents, notamment, au sein des organes lymphoïdes secondaires comme la rate. Cette accumulation favorise une diminution de la réponse immunitaire, toutefois son rôle dans le maintien de l'efficacité des traitements anti-tumoraux reste encore à démontrer. Ainsi, notre étude consiste à déterminer l'effet de la sénescence sur l'efficacité du traitement anti-tumorale par immunothérapie. Pour cela, nous utilisons un modèle murin de sénescence induit dans lequel nous éliminons les cellules sénescents par une approche sénolytique via traitement par ABT263. Nous avons démontré que l'immunothérapie anti-tumorale perd en efficacité dans les souris sénescents. Par une approche de séquençage sur cellules uniques du micro-environnement tumorale nous avons observé que cette résistance est associée à une infiltration de cellules myéloïdes immunosuppressives. De plus, un traitement sénolytique par ABT263 diminue l'infiltrat de ces cellules myéloïdes et restaure l'efficacité de l'immunothérapie. Cette étude ouvre ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques chez les patients âgés et les survivants du cancer.



Présentations par affiche

81 L'INFECTION AU CITROBACTER RODENTIUM CAUSE DES LÉSIONS À LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE ET L'INVASION DE CELLULES IMMUNITAIRES DANS LE CERVEAU DE SOURIS PINK1-KO

Sriparna Mukherjee¹, Vladimir Grouza², Marius Tuznik², Amandine Even¹, Sherilyn Junelle Recinto³, Marie-Josée Bourque¹, Pedro Rosa-Neto⁵, Jo Anne Stratton³, Heidi McBride³, Samantha Gruenheid⁴, David Rudko², Louis-Eric Trudeau¹

- 1: Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montreal.
- 2: Department of Neurology/Neurosurgery, Montreal Neurological Institute , McGill University
- 3: The Neuro (Montreal Neurological Institute Hospital), McGill University.
- 4: McGill Life Sciences Complex , Bellini Pavilion, McGill University
- 5: The Douglas Research Centre, McGill University

Research in the past decade established strong links between immune system activation and the development of Parkinson's disease (PD). In a recent study, we showed that repeated gastrointestinal infection with *Citrobacter rodentium* can lead to PD-like symptoms in Pink1 KO mice. Here, we tested the hypothesis that infection in this model leads to increased blood brain barrier (BBB) permeability, facilitating entry of immune cells in the brain, as well as chronic microglial activation. Pink1 WT and KO mice were infected with *Citrobacter rodentium* and at days 13 and 26 post infection, we conducted gadolinium-enhanced MR imaging to identify signs of BBB permeability. We also quantified expression of endothelial tight junction proteins and dopamine metabolites along with investigating systemic inflammatory mediators. Our MRI data provide evidence for large mouse-to mouse variability in gadolinium entry in the brain of infected mice of both genotypes, as compared to uninfected mice. Highly heterogeneous changes in systemic inflammation was also observed. However, signs of chronic microglial activation were robustly detected at day26 post infection. These results support the hypothesis that increased immune cell entry in the brain after gastro-intestinal infection does not result from any long-lasting increase in BBB permeability. Further studies are required to examine the links between immune cell entry in the brain of these mice and the appearance of dopamine neuron dysfunction. Our observation of increased microglial activation suggests that a chronic state of brain inflammation could also mediate some of the dysfunctions observed in these mice.

82 ACTIVATION OPTOGÉNÉTIQUE DES NEURONES SENSORIELLES INNERVANT LES MÉLANOMES

Karine Roversi, Mohammad Balood, Sebastien Talbot

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

The immune system detects and destroys abnormal cells, including cancer cells. However, the sustained activation of the immune system, leads to the functional exhaustion of immunocytes, greatly limiting their cytotoxic capabilities¹. Sensory nerves play a central role in cancer pathogenesis, driving tumor progression and dissemination², possibly by altering anti-tumor immunity. Optogenetic activation of skin nociceptors can potentiate skin immunity by triggering the antidromic release of neuropeptides. We aimed to evaluate the effects of optogenetic stimulation on light-sensitive skin innervating neurons against cancer cells. B16F10-mCherry-OVA cells (5×10^5 cells; i.d.) were inoculated in the right hindlimb of 8-week-old Nav1.8^{Cre::ChR2^{fl/wt}} mice. The mice were stimulated daily and the tumor growth was assessed. When initiated when the tumor was visible or reaching 200mm³ volume, optogenetic activation of tumor-innervating neurons increased B16F10 tumor growth and intra-tumoral cytotoxic CD8 T-cells showed decreased expression of IL-2⁺. When blue-light stimulation started immediately after tumor inoculation, we observed a transient increase in tumor growth (days 5 and 6). Optogenetic stimulation of tumor-innervating neurons increased tumor progression by inducing altered function of intra-tumoral cytotoxic CD8⁺ T-cells. Blocking the function of these neurons may help stop melanoma progression.

1. Zimmerman, El et al. Cancer Res 76, 117-126, 2016. 10.1158/0008-5472.can-15-0694
2. Dougan, M, Dranoff, G. Annu Rev Immunol 27, 83-117. 2009. 10.1146/annurev.immunol.021908.132544
3. Cohen, JA et al. Cell 178, 919-932, 2019.10.1016/j.cell.2019.06.022



Présentations par affiche

83 LA DIMINUTION DE L'ARNm DES RECEPTEURS AUX LIPOPROTÉINES DE FAIBLE DENSITÉ DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES LYMPHATIQUES ALTÈRE LA FONCTION LYMPHATIQUE VIA DES MODIFICATIONS DES LIPIDES INTRACELLULAIRES

Laurent Vachon^{1,2*}, Ali Smaani^{1,2*}, **Nolwenn Tessier**^{1,2*}, Gabriel Jean^{1,2}, Annie Demers², Andreea Milasan^{1,2}, Nadine Ardo^{2,5}, Stéphanie Jarry^{1,2}, Louis Villeneuve², Azadeh Alikashani², Vincent Finherty², Matthieu Ruiz^{3,4}, Mary G. Sorci-Thomas⁵, Gaëtan Mayer^{2,6}, Catherine Martel^{1,2}

1. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal ;

2. Montreal Heart Institute, Research Center ;

3. Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal ;

4. Montreal Heart Institute, Metabolomics platform ;

5. Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA.

6. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal.

Rationale: Impairment in lymphatic transport is associated with the onset and progression of atherosclerosis in animal models. The downregulation of low-density-lipoprotein receptor (LDLR) expression is involved in early atherosclerosis-related lymphatic dysfunction. Enhancing lymphatic function in *Ldlr*^{-/-} mice with a mutant form of VEGF-C (VEGF-C 152s), a selective VEGFR-3 agonist, successfully delayed atherosclerotic plaque onset when mice were subsequently fed a high-fat diet. However, the specific mechanisms by which LDLR protects against lymphatic function impairment is unknown. **Methods and results:** We have thus injected wild-type and *Pcsk9*^{-/-} mice with an adeno-associated virus type 1 expressing a shRNA for silencing *Ldlr* in vivo. We herein report that lymphatic contractility is reduced upon *Ldlr* downregulation in wild-type mice only. Our in vitro experiments reveal that a decrease in LDLR expression at the mRNA level reduces the protein expression of VEGFR-3, a membrane-bound key lymphatic marker. Furthermore, it also significantly reduced the levels of 18 lipid subclasses, including key constituents of lipid rafts as well as the transcription of several genes involved in cholesterol biosynthesis and cellular and metabolic processes. Exogenous PCSK9 only reduces lymphatic endothelial-LDLR at the protein level and does not affect lymphatic endothelial cell integrity. This puts forward that PCSK9 may act upon lymphatic muscle cells to mediate its effect on lymphatic contraction capacity in vivo. **Conclusion:** Our results suggest that treatments that specifically palliate the down regulation of LDLR mRNA in lymphatic endothelial cells preserve the integrity of the lymphatic endothelium and sustain lymphatic function, a prerequisite player in atherosclerosis.



Présentations par affiche

84 LE MÉTABOLISME ENDOTHÉLIAL DÉTERMINE LA REVASCULARISATION PHYSIOLOGIQUE OU PATHOLOGIQUE DE LA RÉTINE ISCHÉMIQUE

Gael Cagnone^{1,10,*}, Sheetal Pundir^{2,10,*}, Jin Sung-Kim², Tapan Agnihotri^{2,10}, Florian Wünnemann³, Anu Situ¹⁰, Sergio Crespo-García^{4,10}, Severine Leclerc¹¹, Emilie Heckel^{1,11}, Perrine Gaub¹¹, Ashim Das¹, Nicholas Kim², Noémie-Rose Harvey⁵, Alexandre Dubrac¹¹, Gregor Andelfinger^{6,11}, Flavio Rezende⁷, Clary B. Clish⁸, Bruno Maranda⁹, Przemyslaw Sapieha^{7,10}, Jean-Sébastien Joyal^{1,2,6,7,11,‡}

¹ Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, QC , CA, H3T 1C5

² Department of Pharmacology and Therapeutics, McGill University, Montreal, QC , CA, H3G 1Y6

³ Montreal Heart Institute, Montreal, QC , CA, H1T 1C8

⁴ Department of Biochemistry, Université de Montréal, Montreal, QC , CA, H3T 1C5

⁵ Department of General Surgery, Northern Ontario School of Medicine, Sudbury ON P3E 2C6

⁶ Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, QC , CA, H3T 1C5

⁷ Department of Ophthalmology, Université de Montréal, Montreal, QC , CA, H3T 1C5

⁸ Metabolomics Platform, The Broad Institute of MIT and Harvard University, Cambridge, MA, USA, 02141

⁹ Department of Genetics, Sherbrooke University, Sherbrooke, QC , CA, J1K 2R1

¹⁰ Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montreal, QC , CA, H1T 2M4

¹¹ CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC , CA, H3T 1C5

BACKGROUND: In ischemic retinopathies, the compensatory angiogenesis following vessel loss segregates into beneficial revascularisation supported by endothelial tip cells, and detrimental preretinal neovascularization caused by misguided and leaky vessels known as neovascular tufts (NVT). While tip cells have been shown to rely mainly on glycolysis, little is known about the metabolic reliance of neovascular ECs (nvECs). We sought to identify the molecular identity of nvECs and determine their metabolic reliance on energy metabolic pathways.

METHODS: We first analysed the metabolic profile of vitreous sample from patients with proliferative diabetic retinopathy. Then, we performed retinal lipidomics and single-cell RNAseq in oxygen-induced retinopathy (OIR) mice to determine the metabolic heterogeneity amongst retinal cell types and endothelial subtypes. The metabolic reliance of pathological angiogenesis on fatty-acid oxidation (FAO) was assessed by deleting the mitochondrial regulator Sirtuin 3 (*Sirt3*^{-/-}).

RESULTS: Both human and mouse metabolomics analyses pointed towards increased usage of FAO by the neovascular retina. In OIR, scRNAseq uncovered the transcriptomic identity of nvECs in tufts. Compared to physiological tip cells, nvECs rely less on glycolysis but more on FAO. Deleting *Sirt3* resulted in the reduction of FAO and reprogramming of nvECs into a tip cell-like identity. Concomitantly, metabolism switch towards glycolysis in *Sirt3*^{-/-} retina promoted physiological revascularisation and improved vision.

CONCLUSIONS: Our study reveals the transcriptomic signature of pathological neovessels and their reliance on FAO. We then unveil an actionable metabolic switch governed by *Sirt3* that once turned off, fosters physiological revascularization at the expense of pathological angiogenesis.



Présentations par affiche

85 L'ACCÈS INTERMITTENT PLUTÔT QUE CONTINU À LA STIMULATION OPTOGÉNÉTIQUE DE L'AIRE TEGMENTALE VENTRALE AUGMENTE LA MOTIVATION À S'AUTOSTIMULER

Mike J.F. Robinson¹, Pierre-Paul Rompré², Anne-Noël Samaha¹

¹Department of Pharmacology and Physiology, ²Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

Animal models of drug addiction typically involve self-administration sessions where drug access is continuous. However, compared to continuous access (ContA), intermittent Access (IntA) to drugs more closely models the temporal pattern of human drug taking and it also promotes addiction-relevant changes in brain and behaviour. Thus, the temporal kinetics of drug-taking could be decisive in producing the neuroplasticity that underlies addictive behaviors. Here we asked whether greater responsiveness to intermittent vs. continuous reward intake is a fundamental property of the reward system, extending beyond drugs of abuse. We compared the effects of IntA versus ContA to optogenetic stimulation of ventral tegmental area (VTA) neurons. Male Sprague Dawley rats trained to lever press for optogenetic self-stimulation of channelrhodopsin-expressing VTA neurons (3 sec, 10 mW, 20 Hz) received 12 sessions of Continuous (1hr) or Intermittent (5min ON, 5 min OFF for 1hr) access to VTA laser stimulation paired with a light and tone cue. After these 12 sessions, IntA rats achieved higher breakpoints for VTA laser stimulation under a progressive ratio schedule of laser reinforcement, greater resistance to increasing delays in laser delivery and greater operant responding for the laser-paired cue. Thus, intermittent activation of VTA neurons recapitulates some of the effects of intermittent drug intake and promotes increased reward seeking.

86 UM0127943 CIBLE L'AUTO-RENOUVELLEMENT DES THYMOCYTES INDUIT PAR LES ONCOGÈNES DE FUSION NUP98

Mathieu Tremblay¹, Bastien Gerby¹, Magalie Tardif¹, Eun Sil Park², Sheryl Gough², Yang Jo Chung², Diogo Veiga¹, Andre Haman¹, Peter D Aplan², Trang Hoang¹

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Institut de recherche en immunologie et cancer, ²Genetics Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, NIH.

Les événements déclencheurs de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (T-ALL) peuvent être déclenchés par l'activation de facteurs de transcription oncogéniques dans la lignée T. L'expression de deux gènes de fusion, NUP98-PHF23 et NUP98-HOXD13, reprogramme les thymocytes normaux en cellules souches pré-leucémiques (pré-LSC) par l'acquisition d'une capacité anormale d'auto-renouvellement. L'analyse clonale de thymocytes transplantés en série a montré que cette population est organisée en hiérarchie similaire aux cellules souches hématopoïétiques normales, dans laquelle certains clones ont un potentiel à court terme tandis que d'autres restent dormants à court terme pour devenir dominants à plus long terme. Ces cellules pré-LSC correspondent à une population de thymocytes immatures KIT+ dans lesquels une signature de cellules souches, comprenant *Ly11* et *Hhex*, est activée. De plus, l'expression de shARN contre *Kit*, *Ly11* et *Hhex* affectent l'activité d'auto-renouvellement ce qui montre leur importance dans la reprogrammation des thymocytes en pré-LSC induites par des oncogènes. De plus, nous avons identifié la molécule UM0127943 comme un inhibiteur qui cible l'activité d'auto-renouvellement ainsi que le potentiel de transformation des cellules pré-LSC. Finalement, UM0127943 synergise avec la chimiothérapie utilisée en clinique pour provoquer une réduction tumorale profonde dans un modèle préclinique de xélogreffe de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs cellulaires T (ETP-ALL). Comme les cellules pré-LSC échappent à la chimiothérapie ce qui est associé à la rechute, nos résultats offrent de nouvelles pistes pour cibler les cellules pré-LSC dans le sous-groupe de leucémies de type ETP-ALL.



Présentations par affiche

87 BANQUE D'IMAGES ULTRASONORES DU BICEPS BRACHIAL : CRÉATION, GESTION ET ANALYSE

Michel Bertrand, Jean Laurier, Pierre A. Mathieu.

Département de pharmacologie et physiologie, Institut de Génie Biomédical, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

INTRODUCTION. Les signaux électromyographiques (EMG) du biceps brachial peuvent servir à contrôler une prothèse myoélectrique du membre supérieur. Pour tenter de relier ces signaux EMG de surface aux changements sous la peau, de la morphologie du biceps alors que la position du membre supérieur est modifiée, des images et séquences d'images ultrasonores (US) ont été acquises chez 10 sujets normaux. Ces données ont été obtenues dans les plans transverse et longitudinal du biceps, la position angulaire de la main variant de pronation à supination, avec ou sans charge, le sujet en position assise le bras plié à 90° ou debout le bras étendu horizontalement dans le plan frontal. L'ensemble constitue une collection d'environ 550 images échographiques. **MÉTHODES.** Le logiciel Matlab a été utilisé pour indexer la banque d'images à l'aide d'une technique de reconnaissance de caractère et un progiciel orienté objet Matlab a été développé pour la gestion et le traitement des données. Grâce à l'indexation, on peut aisément regrouper les images répondant à certains critères que l'utilisateur spécifie pour en effectuer le traitement: par exemple le calcul de l'aire du biceps sur les images des sujets debout, tenant une charge de 500g, la main en supination. **RÉSULTATS.** On illustre l'utilisation du progiciel sur des images transverses, où il est alors possible d'identifier le contour du biceps et d'en calculer l'aire, de localiser la position de repères anatomiques à partir desquels certains changements de géométrie du muscle sont quantifiés et mis en relation avec la posture de la main.

Nos commanditaires :

Partenaire Diamant :

MGI

Partenaires Or :

CMDO

Nikon

Thermo Fisher Scientific / Fisher Scientific

Partenaires Argent :

Beckman Coulter

BioLynx

Bio-Techne

CHU Ste-Justine

CR-CHUM

CR-HMR

Covariance

Faculté de Médecine de L'UdeM

FRQ-S

ICM

IRIC

Hôpital du Sacré-Cœur

Sarstedt

Stemcell

Partenaire Bronze :

Wisent



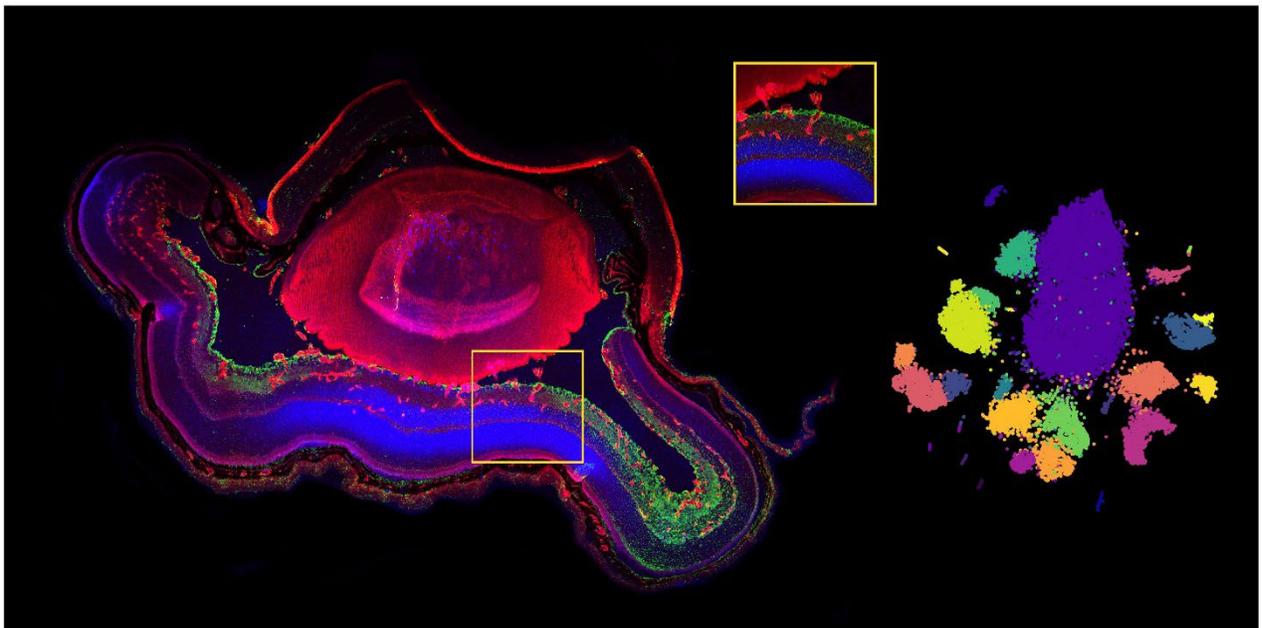
**Présentations
par affiche
Ordre alphabétique**

NOM	No
AFSHAR, E.	30
AHMADI, A.	24
AJJI, Z.	7
AL KATAT, A.	35
ALBERT, C.	23
ALGALLAL, H.	54
ALTUNTAS, Y.	42
ANGELES OLVERA, Z. E.	14
BALOOD, M.	32
BARRY, H.	37
BARTLETT, A.-A.	16
BERTRAND, M.	87
BETUS, C.	55
BIZOU, M.	73
BOEL, H.	10
BOUDGHENE STAMBOULI, F.	62
CAGNONE, G.	84
CALLAI DA SILVA, N.	61
CEGLIA, A.	46
CHARBONNEAU, E.	49
CIABANU, A.	1
CORRIVEAU, J.	56
CROSSON, T.	59
DARRACQ, A.	75
DAVID, C.	40
DEBRAY, A.	76
DENIS, R.	22
DENIS, M.	38
DESCOTEAUX, T.	2
DESROSIERS-GAGNON, C.	20
DETCHEVERRY, F.	17
DJIBO BOUBACAR, R.	70
DRAPÉ, E.	34
DULONG, J.	77
DUMONT, B.	39
EL-HAJJ-MOUSSA-ALI, K.	3
EVEN, A.	78
FAGUNDES BORGES TERUEL, N.	50
FIOLA MASSON, E.	65
GAO, P.	71
GONZALEZ SUAREZ, N.	36
GOUBAULT, C.	72
GOYER, M.-L.	67
GUINDON, S.	6

NOM	No
HAFERSSAS, D.	66
HALDER, P.	74
HECTOR, A.	26
HINDLE, S.	21
HOSSEINI KAHNOUEI, M.	19
JARJOUR, M.	64
KANO, J.	15
KEBBE, M.	18
LAPLANTE, V.	43
LE GAC, B.	79
L'ÉCUYER, S.	29
MAGGIORANI, D.	80
MAILHOT, O.	44
MARDANI, F.	11
MEDINA, A.	4
MODARESINEJAD, M.	60
MOHAMMAD NEZHADY, M. A.	51
MOUSAVI, S. A.	45
MUKHERJEE, S.	81
NEDJAR, I.	33
PASSOS GIBSON, V.	69
RIEGER, L.	12
ROBINSON, M.	85
RODRIGUEZ, S.	8
ROUSSEAU, M.	47
ROVERSI, K.	82
SAAVEDRA TOVAR, P.	5
SABIROVA, Z.	9
SEGURA, E.	41
SMAANI, A.	48
SY, E.	13
TAMNANLOO, F.	25
TCHUNG, A.	28
TESSIER, N.	83
THATHAPUDI, N.	53
TIAGO GALDINO, G.	63
TREMBLAY, M.	86
TROTTIER, G.	68
VU, T.-M.	31
WANG, J.-C.	27
WANG, R.	58
ZAKERI ZAFARGHANDI, E.	52
ZAMANI ROUDBARAKI, M.	57

**Concours artistique de la
Journée de la recherche Gabriel L. Plaa en
pharmacologie et physiologie
2022**

Cartographie de la rétine par Charlotte Bétus



Merci à tous ceux qui ont participé.

Un merci tout spécial aux membres du jury :

Anne Noël Samaha

Chantal Delisle

Véronique Laplante

Yassine El Bakkouri