

28ÈME ÉDITION DE LA JOURNÉE DE LA RECHERCHE

# GABRIEL L. PLAA

EN PHARMACOLOGIE ET PHYSIOLOGIE

**CANCER - 31 MAI 2024**

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL  
2500 CHEM. DE LA POLYTECHNIQUE, MONTRÉAL, QC, H3T 1J4



**EXPLOREZ LES AVANCÉES DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER**

*Conférence de prestige Dr Domenico Regoli*

« MÉDECINE DE PRÉCISION GUIDÉE PAR DES VARIANTS DE LA CHROMATINE »



**PAR : DR MATHIEU LUPIEN**

PROFESSEUR À L'UNIVERSITÉ DE TORONTO

TITULAIRE DE LA CHAIRE JOEY AND TOBY TANENBAUM/BRAZILIAN BALL

SCIENTIFIQUE SÉNIOR AU PRINCESS MARGARET CANCER CENTRE DU UNIVERSITY HEALTH NETWORK

## Horaire

---

<b>8 h 00</b>	<b>Installation des affiches (Bloc I)</b>	Galerie Rolland C600
<b>8 h 30</b>	<b>Mot de bienvenue</b>	Amphithéâtre C631
<b>8 h 45</b>	<b>Présentations orales (Bloc I)</b> <i>Modératrices : Hadiatou BARRY et Fadia BOUDGHENE-STAMBOULI</i>	Amphithéâtre C631
	<b>8 h 45 - Georgio MANSOUR NEHMO</b> MODIFICATION DES CELLULES NK POUR SURMONTER LA VOIE DE L'ADÉNOSINE UTILISÉE PAR LES CELLULES SÉNESCENTES.	
	<b>9 h 00 - Jeanne CORRIVEAU</b> L'INHIBITION DE PAK2 DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES SUPPRIME L'ANGIOGÈNE TUMORALE ET FAVORISE LA SENSIBILISATION IMMUNITAIRE PAR L'EXPRESSION DE CXCL10.	
	<b>9 h 15 - Djazia HAFERSSAS</b> LE RÉCEPTEUR TYROSINE KINASE FLT4 INACTIVE P53 ET FAVORISE LE DÉVELOPPEMENT DU CARCINOME RÉNAL.	
	<b>9 h 30 - Orlane NEUILLY</b> L'EFFET DE L'INTERLEUKINE-37 DANS LA RÉOLUTION DE L'INFLAMMATION INDUITE PAR LA MALADIE DU CŒUR-DROIT COMBINÉE À LA FIBRILLATION AURICULAIRE.	
	<b>9 h 45 - Gergana DRUMEVA</b> LE TRAITEMENT À L'IVABRADINE AMÉLIORE LA FRACTION DE RACCOURCISSEMENT DU VENTRICULE GAUCHE ET NORMALISE L'EXPRESSION RÉNALE DES AT1Rs DANS UN MODÈLE MURIN DE CARDIOTOXICITÉ INDUITE PAR LA DOXORUBICINE.	
<b>10 h 00</b>	<b>Pause santé</b>	Galerie Rolland C600
<b>10 h 15</b>	<b>Conférence de prestige Dr Domenico Regoli</b> <i>Modérateur : Noël Raynal</i>  Conférencier invité : <b>Dr Mathieu Lupien</b> Professeur à l'Université de Toronto et Scientifique sénior au Princess Margaret Cancer Center  <b>Médecine de précision guidée par des variants de la chromatine.</b>	Amphithéâtre C631
<b>11 h 00</b>	<b>Présentations par affiche (Bloc I - Affiches 1-41)</b>	Galerie Rolland C600

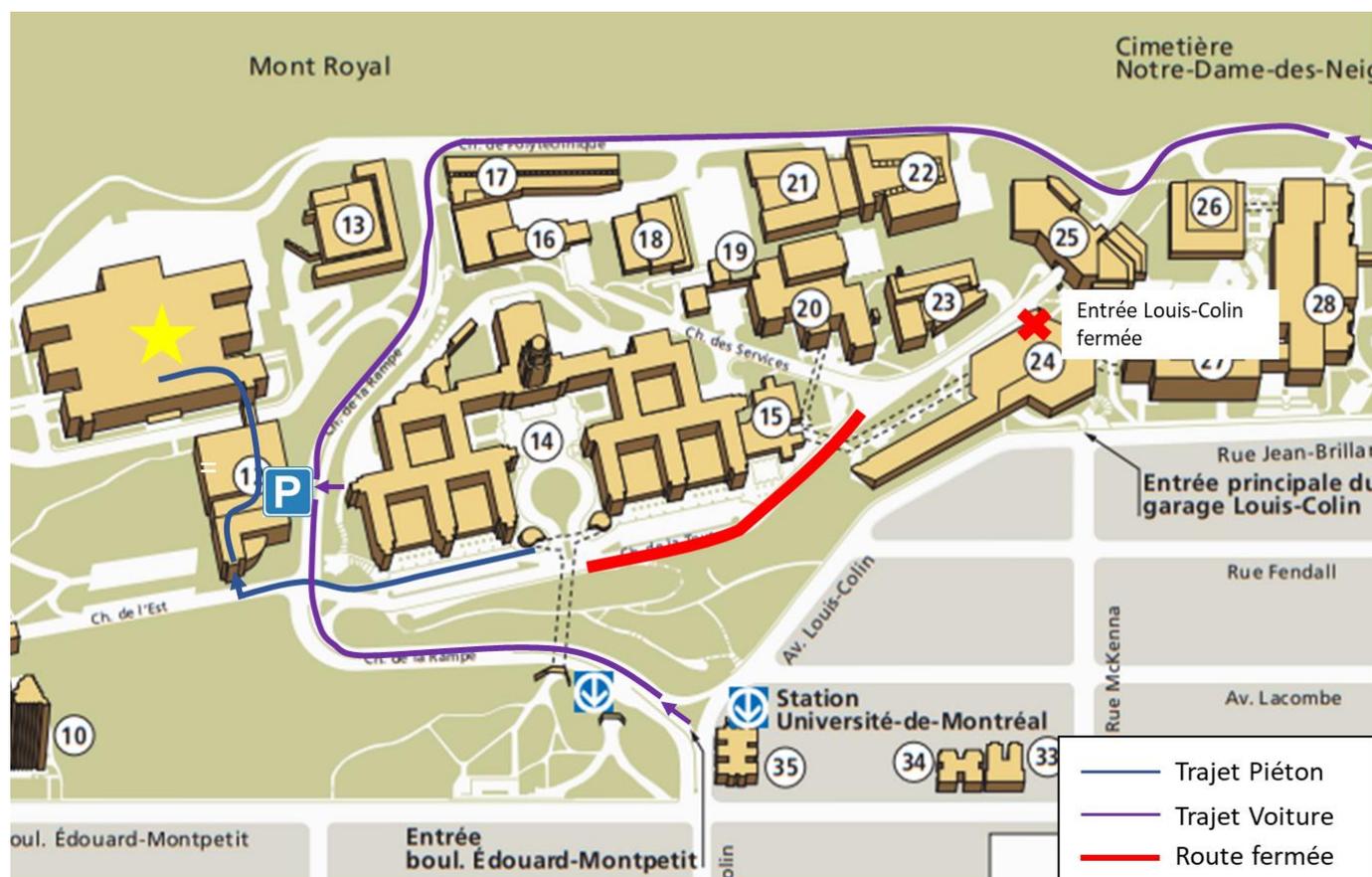


<b>12 h 30</b>	<b>Dîner</b> <i>Retrait des affiches (Bloc I) et Installation des affiches (Bloc II)</i>	Cafétéria C100
<b>13 h 30</b>	<b>Présentations orales (Bloc II)</b> <i>Modératrices : Hadiatou BARRY et Fadia BOUDGHENE-STAMBOULI</i> <b>13 h 30 - Sriparna MUKHERJEE</b> A SINGLE CITROBACTER RODENTIUM INFECTION IN PINK1 KNOCKOUT AND WILD TYPE MICE LEADS TO REGIONAL BLOOD-BRAIN-BARRIER PERTURBATION AND GLIAL ACTIVATION. <b>13 h 45 - Yosra ER-REGUYEG</b> APPLICATION SYSTÉMIQUE DE LA MÉLATONINE POUR CONTRER LES ANOMALIES VASCULAIRES ET MAINTENIR L'INTÉGRITÉ RÉTINIENNE DANS UN MODÈLE DE RAT DE LA RÉTINOPATHIE DE LA PRÉMATURITÉ. <b>14 h 00 - Victor PASSOS GIBSON</b> FORMULATION DE NANOPARTICULES RECOUVERTES DE L'HYALURONANE POUR LA ADMINISTRATION DU MIR-181A POUR LE TRAITEMENT DU GLIOBLASTOMA. <b>14 h 15 - Véronique LAPLANTE</b> UNE NOUVELLE ACTIVITÉ INTRACELLULAIRE POUR LA CYTOKINE CLCF1. <b>14 h 30 - Soha SARDAR</b> EFFET DE L'EXPOSITION À LA CHALEUR SUR L'INFLAMMATION ET L'ACTIVITÉ PLAQUETTAIRE D'ADULTES VIVANT AVEC UNE MALADIE CORONARIENNE.	Amphithéâtre C631
<b>14 h 45</b>	<b>Présentations par affiche (Bloc II – Affiches 42-82)</b>	Galerie Rolland C600
<b>16 h 15</b>	<b>Remise des prix</b>	Amphithéâtre C631
<b>16 h 30</b>	<b>Cocktail</b>	Galerie Rolland C600

## Indications vers le lieu de l'événement

Polytechnique Montréal - 2500 chemin de la Polytechnique

Pavillon principal - C600



En voiture (via l'entrée avenue Decelles) :

1. Au stop, tournez à droite sur le ch. de la Polytechnique
2. Au stop, tournez à gauche sur le ch. de la Rampe
3. Utilisez le stationnement de la Polytechnique sur votre droite

En voiture (via le ch. de la Rampe) :

1. Au stop, continuez tout droit sur le ch. de la Rampe
2. Utilisez le stationnement de la Polytechnique sur votre gauche

À pied (via la rampe) :

1. En sortant de la rampe, tournez à droite sur le ch. de la Tour
2. Entrez par le pavillon Pierre Lassonde

\* Une fois à l'intérieur, veuillez suivre les indications pour la Journée Gabriel Plaa.



28<sup>e</sup> ÉDITION DE LA JOURNÉE DE LA RECHERCHE

**GABRIEL L. PLAA**

EN PHARMACOLOGIE ET PHYSIOLOGIE

L'édition 2024 de Gabriel L. Plaa a été rendue possible grâce à la contribution de nos généreux commanditaires, que nous tenons à remercier chaleureusement.

---

Commanditaires Or

 **avantor**<sup>TM</sup>  
delivered by **VWR**<sup>TM</sup>



Centre de  
recherche Azrieli

**CHU  
Sainte-Justine**

Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université   
de Montréal

**illumina**<sup>®</sup>



**Commanditaires Argent**

**CEDARLANE**<sup>®</sup> 

Part of TCP Analytical Group

  
**proteintech**<sup>®</sup>

**T W I S T**  
BIOSCIENCE

**biotechne**<sup>®</sup>

**R&D** SYSTEMS

**NOVUS**  
BIOLOGICALS

**TOCRIS**

protein**simple**

<sup>S</sup>  
**A&D**

 **exosome**<sub>x</sub>

  
**Asuragen**

 **SARSTEDT**

 **Jazz** Pharmaceuticals<sup>®</sup>

 **fisher** scientific



28<sup>e</sup> ÉDITION DE LA JOURNÉE DE LA RECHERCHE

**GABRIEL L. PLAA**

EN PHARMACOLOGIE ET PHYSIOLOGIE

**Commanditaires Argent**



**Québec** 

Fonds de recherche – Nature et technologies  
Fonds de recherche – Santé  
Fonds de recherche – Société et culture

**CRCHUM**

**CENTRE DE RECHERCHE**  
Centre hospitalier  
de l'Université de Montréal

**Faculté de médecine**

**Université  de Montréal**

**Université  de Montréal**



**Agilent**

Trusted Answers



**Commanditaires Bronze**



**CENTRE  
DE RECHERCHE**

CENTRE AFFILIÉ À  
L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL



**Calcul Québec**



**INSTITUT DE  
CARDIOLOGIE  
DE MONTRÉAL**



**WISENT  
BIOPRODUCTS**



SCIENCE FOR  
**GOODNESS**

## The promise of circulating tumor DNA

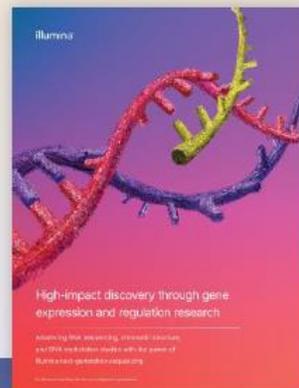
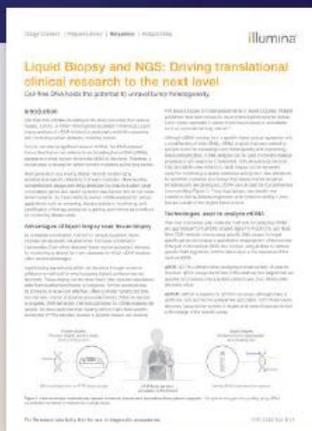
Cell-free circulating tumor DNA (ctDNA) can act as a noninvasive cancer biomarker, offering a potential alternative to invasive tissue biopsies.

Learn more about the benefits of NGS for liquid biopsy applications in cancer research. Understand the advantages of liquid biopsies over solid tissue biopsies, and explore common molecular technologies used to analyze ctDNA.

Read the application spotlight



Visit [illm.ly/liqbiopsy](https://illm.ly/liqbiopsy) or scan to download the application spotlight.



Download the eBook



Visit [illm.ly/epigeneticanalysis](https://illm.ly/epigeneticanalysis) or scan to download the eBook.

## A fuller picture of gene expression profiling

Both epigenetics and epigenomics analysis can involve studying alterations in DNA methylation, DNA-protein interactions, chromatin accessibility, histone modifications, and more.

Download our eBook which discusses genomics applications in gene expression and regulation research. See how RNA-Seq and epigenetic methods provide complementary information.

## Fondation Dr Domenico Regoli

---

La conférence de prestige Dr Domenico Regoli est présentée lors de la Journée de la recherche Gabriel L. Plaa du Département de pharmacologie et physiologie de l'Université de Montréal grâce au soutien généreux de la Fondation Dr Domenico Regoli. Cette conférence vise à mettre en lumière des avancées biomédicales et des chercheurs de renom dans leur domaine d'expertise scientifique.

Dr Domenico Regoli, professeur-chercheur au Département de pharmacologie de la Faculté de médecine à l'Université de Sherbrooke de 1965 à 1998, a consacré plus de quarante ans de sa carrière à la recherche et à l'enseignement. Ses recherches sur les peptides vasoactifs ont mené à la découverte du rôle fondamental du système rénine-angiotensine dans l'hypertension artérielle, et ont contribué à la découverte des diurétiques, des antagonistes de l'angiotensine, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dès sa nomination comme directeur du Département de pharmacologie en 1968, il a placé la recherche scientifique en tête de liste des préoccupations de l'équipe de chercheurs qu'il dirigeait.

Chercheur de grand renom, Dr Domenico Regoli a publié près de 400 articles scientifiques, et figure parmi les pharmacologues les plus cités de la littérature médicale. Son expertise lui a valu de nombreux honneurs, dont le titre de chercheur de carrière que lui a décerné en 1993 le Conseil de recherches en médecine. Il a également mérité le prix UpJohn de la Société canadienne de pharmacologie en 1993, la Gold Medal Frey-E.-Werle en 1995, et le prix Léo-Parizeau de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences en 1996.



Véritable pionnier mondial en pharmacologie, Dr Domenico Regoli a su transmettre sa passion pour la recherche biomédicale à toute une génération de chercheurs en pharmacologie, et laisse derrière lui un héritage précieux auprès de la communauté scientifique québécoise et internationale.

Le CHU Sainte-Justine et son centre de recherche nourrissent la vision de faire du Québec un lieu où la santé des mères, des enfants et des adolescents compte parmi les meilleures sur la planète. C'est dans cette optique qu'il poursuit la mission de faire avancer les connaissances dans ce domaine, afin de traduire les nouveaux savoirs par des méthodes et des dispositifs plus rapides et moins invasifs de prévention, de diagnostic, de pronostic, de traitement et de suivi à long terme des patientes et patients, depuis la conception de l'enfant et sa gestation, jusqu'à l'âge adulte.

Le Centre de recherche réunit une équipe de recherche de plus de 1200 personnes, dont **280 chercheuses et chercheurs**, y compris quelque **167 en recherche clinique**, ainsi que plus de **595 étudiants et étudiants** des cycles supérieurs et stagiaires de recherche postdoctorale. Travaillant étroitement avec les équipes de soins du Centre hospitalier universitaire mère-enfant CHU Sainte-Justine, ses laboratoires se consacrent à de la recherche fondamentale, clinique et translationnelle pour le mieux-être des mères et des enfants.



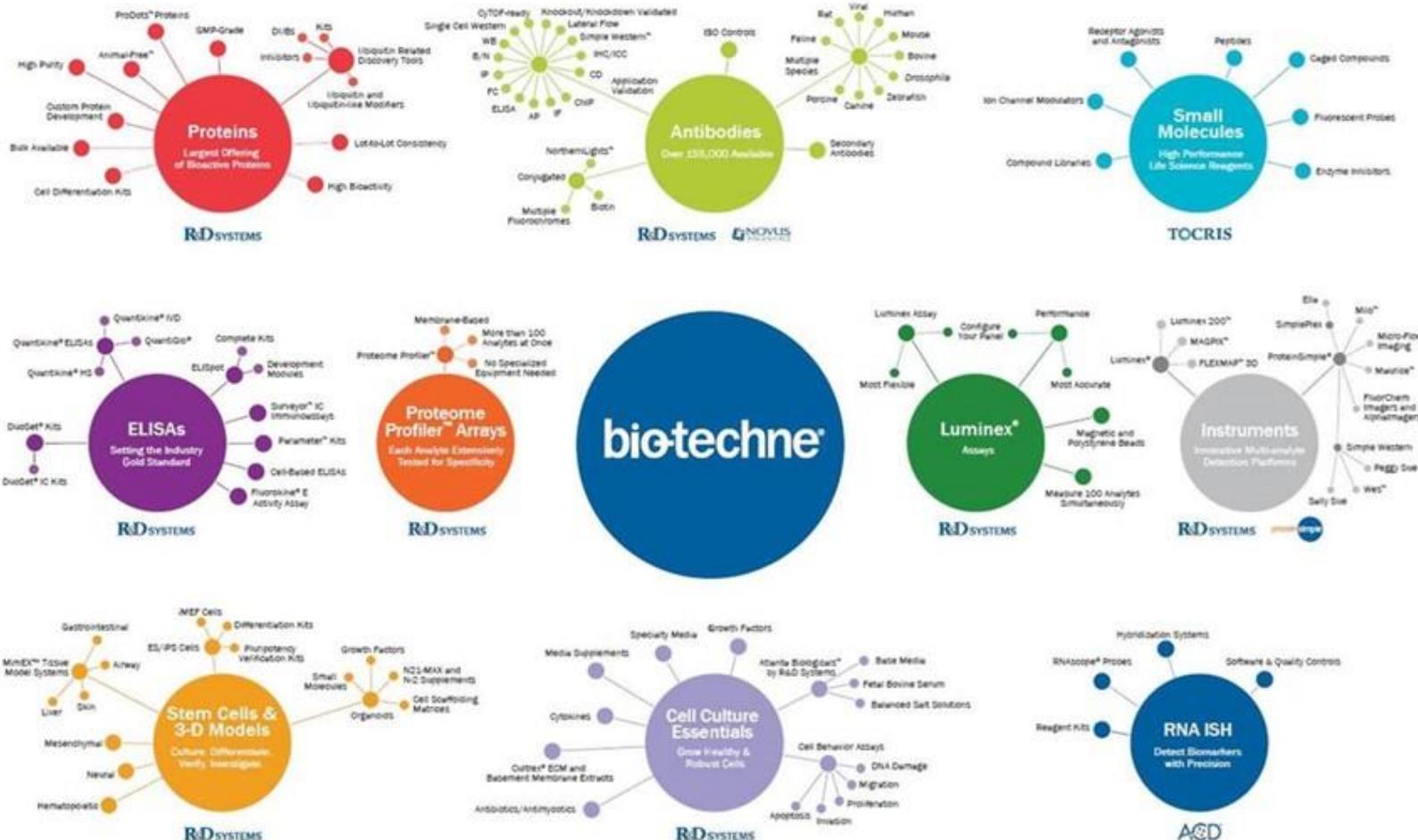
### Des avantages incontestables

- Programmes de bourses d'études supérieures et postdoctorales
- Stages d'été
- Une association étudiante active et impliquée dans la vie académique
- Une politique de bourse minimale pour tous les étudiantes et étudiants
- Une centaine de conférences scientifiques par année, reconnues dans votre formation

### Plateformes et services

Le Centre de recherche met à la disposition des équipes de recherche un ensemble de plateformes technologiques, de biobanques et de services de pointe. Chapeautés par un personnel hautement qualifié, vous aurez accès à une expertise scientifique personnalisée de haut niveau pour répondre à vos besoins de recherche.

[direction.recherche.hsj@ssss.gouv.qc.ca](mailto:direction.recherche.hsj@ssss.gouv.qc.ca) • [recherche.chusj.org](http://recherche.chusj.org)



## Conférence de prestige Dr Domenico Regoli

---

### Médecine de précision guidée par des variants de la chromatine

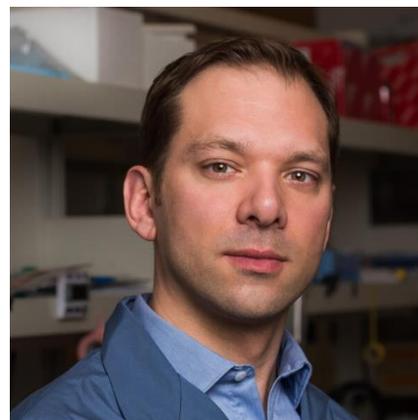
Conférencier invité :

#### **Dr Mathieu Lupien**

Professeur à l'Université de Toronto

Titulaire de la Chaire Joey and Toby Tanenbaum/Brazilian Ball

Scientifique sénior au Princess Margaret Cancer Centre du Universitu Health Network



La médecine de précision pour les patients atteints de cancer entre dans une nouvelle phase où les variants de la chromatine joueront un rôle central. La chromatine, qui est l'ensemble du complexe ADN-protéines dans les cellules, régule l'expression des gènes en contrôlant l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de transcription et aux autres protéines régulatrices. Les variants de la chromatine, qui incluent les modifications des histones, les états d'ouverture de la chromatine et les interactions à longue distance dans le génome, influencent fortement le comportement des cellules cancéreuses.

Les nouvelles technologies, comme l'ATAC-seq, permettent d'identifier ces variants de la chromatine avec une précision sans précédent. En cartographiant l'accessibilité de la chromatine à l'échelle du génome dans différents types de cellules cancéreuses, il est possible d'identifier les éléments régulateurs spécifiques qui contribuent à la progression du cancer. Cette approche aide à découvrir des cibles thérapeutiques potentielles et à mieux comprendre comment les cellules tumorales interagissent avec leur microenvironnement, y compris les cellules stromales et immunitaires.

En intégrant les données chromatiniennes avec d'autres types de données génomiques et transcriptomiques, la médecine de précision peut désormais offrir des traitements plus personnalisés, optimisant ainsi les chances de succès et minimisant les effets secondaires. Cette avancée marque un tournant dans la lutte contre le cancer, où les traitements sont adaptés non seulement aux mutations génétiques, mais aussi aux états de la chromatine, dit épigénétiques, spécifiques des tumeurs.

# ACTIVE MOTIF®



## Enabling Epigenetics Research

Active Motif is the industry leader in reagents and services supporting clinical and translational researchers in the field of Epigenetics including: ChIP Assays & Tools for Chromatin Analysis and Gene Regulation, Transcriptomics, End-to-End Epigenetic Services, and the PIXULTM Multi-Sample Sonicator.

### CEDARLANE®



Part of TCP Analytical Group

### BOUTIQUE DE RÉACTIFS TOUT-EN-UN

Bénéficiez d'un accès simple et abordable à des millions d'anticorps, de trousse et de réactifs pour la recherche et le diagnostic à l'échelle mondiale.

La source scientifique la plus fiable au Canada



Anticorps



Trousses de dosage/ELISA



Protéines et peptides



Enzymes et inhibiteurs



Fournitures pour microscopie et pathologie



Produits biochimiques et réactifs de laboratoire



Cellules, lignées cellulaires et milieux



Outils d'isolation et de purification moléculaires

... et plus encore!



### MICHEL G. GALLO

Mobile: 438-304-4123  
Toll Free: +1 800-268-5058 Ext. 256  
Michel.Gallo@cedarlanelabs.com

### LES AVANTAGES CEDARLANE



COMMANDES SANS SOUCI!



EXPÉDITION À TARIF FIXE ET ABORDABLE



MEILLEUR RAPPORT QUALITÉ-PRIX GARANTI



VASTE SÉLECTION ET VARIÉTÉ



SOUTIEN VENTE ET TECHNIQUE

### PROGRAMME DE DÉMARRAGE DE NOUVEAUX LABORATOIRES

**MAXIMISER LES ÉCONOMIES AVEC UN SEUL SOURCE D'APPROVISIONNEMENT**

Avec un nouveau laboratoire, la dernière chose dont vous voulez vous préoccuper est de vous approvisionner en trousse et réactifs auprès de plusieurs fournisseurs.

Éliminez les maux de tête liés aux commandes et prenez l'avantage Cedarlane avec achats une étape.

**INSCRIVEZ-VOUS EN VISITANT**

[www.cedarlanelabs.com/newlab](http://www.cedarlanelabs.com/newlab)

- 1 Enregistrez votre nouveau laboratoire avec nous
- 2 Demandez votre paquet cadeau de bienvenue Cedarlane
- 3 Consultation avec un représentant technique Cedarlane





## Historique de la Journée Gabriel L. Plaa

---

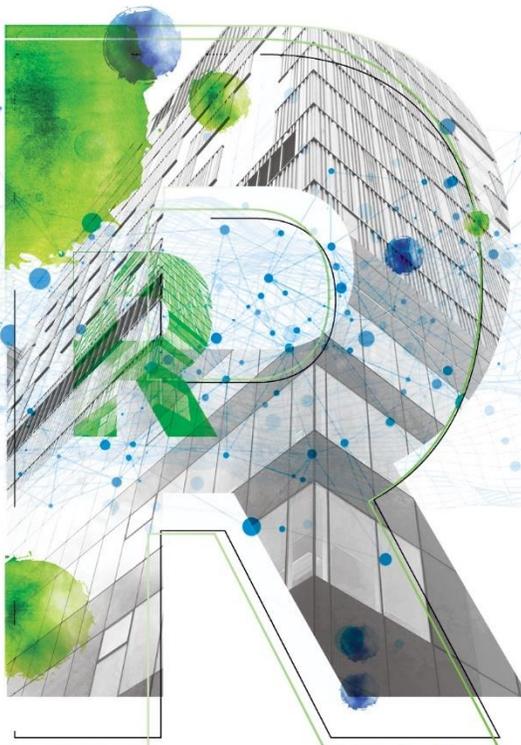
Jeune toxicologue dont la carrière était en pleine ascension, Gabriel L. Plaa a été recruté à titre de directeur du Département de pharmacologie en 1967, poste qu'il a occupé pendant 12 ans. Ses fonctions administratives ne l'ont jamais empêché de poursuivre une carrière extrêmement productive en recherche 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 2024, le Département de pharmacologie et physiologie poursuit la tradition en célébrant la 28<sup>e</sup> 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.

**L'AUDACE**  
de chercher plus loin



  [crchum.com](http://crchum.com)

**CRCHUM**

**CENTRE DE RECHERCHE**  
Centre hospitalier  
de l'Université de Montréal

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/](http://frq.gouv.qc.ca/sante/)



28<sup>e</sup> ÉDITION DE LA JOURNÉE DE LA RECHERCHE

**GABRIEL L. PLAA**

EN PHARMACOLOGIE ET PHYSIOLOGIE

## Mot du comité organisateur

---

La journée de la recherche Gabriel L. Plaa est notre rendez-vous annuel pour célébrer les travaux scientifiques des étudiantes et des étudiants du Département de pharmacologie et physiologie. Cette rencontre importante est l'occasion de mettre en valeur leurs dernières découvertes scientifiques, d'échanger des idées, et de bâtir des nouvelles collaborations.

Cette année, il s'agit d'un vrai plaisir pour notre comité d'organiser cette 28<sup>e</sup> édition de la Journée de la recherche Gabriel L. Plaa du Département de pharmacologie et physiologie. Cette année se déroulera sous le thème de la médecine de précision et l'épigénétique pour le traitement du cancer.

Nous vous remercions tous de votre précieuse participation qui contribue chaque année à la réussite de cet événement et à la richesse de notre Département. Nous remercions en particulier nos 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.

Le comité organisateur.

# Votre partenaire universel pour la médecine et la science

## Produits Life Science

**CTP Performance Tested**  
CET / NCI Sterile / Pyrogen-free / no-cytotoxic / CERTIFIED

**PCR Performance Tested**  
DNAse / DNase-free / RNAse-free / PCR Inhibitor-free / CERTIFIED

**TC Tested**  
Sterile DNAse / DNase-free / RNAse-free / Pyrogen-free / no-cytotoxic / CERTIFIED

**Biosphere<sup>®</sup> plus**  
Sterile / DNAse / DNase-free / RNAse-free / PCR Inhibitor-free / ACP-free / Pyrogen-free / CERTIFIED

[info.ca@sarstedt.com](mailto:info.ca@sarstedt.com) • [www.sarstedt.com](http://www.sarstedt.com)

 **SARSTEDT**

SARSTEDT Inc. - 6373 Des Grandes Prairies - Montreal, Quebec - H1P 1A5 - Tel: +1 514 328 6614 - Toll free: +1 888 727 7833 - Fax: +1 514 328 9391



# Agilent

## Trusted Answers

### **Les membres du comité organisateur**

Jeanne CORRIVEAU

Alex TCHUNG

Fadia BOUDGHENE-STAMBOULI

Federico GRANADOS UNGER

Amélie JEAN JACQUES

Véronique LAPLANTE

Assia MEDJKANE

Rafael NAJMANOVICH

Noël RAYNAL

Houman SAVOJI

Patrick TRAHAN

### **Les membres du comité de sélection des présentations orales**

Trang HOANG

Rafael NAJMANOVICH

Vincent JACQUEMET

Noël RAYNAL

Houman SAVOJI

Hélène GIROUARD



## Transformer des vies. Redéfinir les possibilités.

Chez Jazz Pharmaceuticals plc (NASDAQ: JAZZ), notre objectif est d'innover pour transformer la vie des patients et de leurs familles.

Nous sommes dévoués à développer des traitements pouvant changer la vie des patients aux prises avec des maladies graves, pour lesquelles il n'existe souvent que peu ou pas d'options de traitement, et qu'ils puissent profiter pleinement de leur vie. En transformant les découvertes biopharmaceutiques en médicaments novateurs, nous travaillons afin de donner à la population du monde entier l'opportunité de redéfinir ce qui est possible - pour que les « petites victoires » redeviennent des victoires majeures.

Nous possédons un portfolio diversifié de produits commercialisés qui comprend des médicaments de premier plan pour le traitement de maladies associées aux troubles du sommeil et à l'épilepsie, et également un portfolio en pleine croissance pour le traitement de divers cancers. Notre approche centrée sur les patients et dictée par la science nous permet d'être des pionniers en recherche et développement et d'approfondir notre robuste portfolio de produits novateurs en oncologie et en neuroscience.



Twist Bioscience est une société de biologie synthétique et de génomique de premier plan et en croissance rapide, qui a développé une plateforme de synthèse d'ADN révolutionnaire pour industrialiser l'ingénierie de la biologie. Le cœur de la plateforme est une technologie propriétaire qui inaugure une nouvelle méthode de fabrication d'ADN synthétique en « écrivant » l'ADN sur une puce de silicium. Twist exploite sa technologie unique pour fabriquer une large gamme de produits à base d'ADN synthétique, notamment des gènes synthétiques, des outils pour la préparation du séquençage de nouvelle génération (NGS), et des bibliothèques d'anticorps pour la découverte et le développement de médicaments. Twist poursuit également des objectifs à plus long terme dans le stockage de données numériques dans le domaine de l'ADN et de la découverte de médicaments biologiques. Twist fabrique des produits destinés à de nombreux secteurs, notamment les soins de santé, les produits chimiques industriels, l'agriculture et la recherche universitaire.

## Présentations orales

### 8 h 45 MODIFICATION DES CELLULES NK POUR SURMONTER LA VOIE DE L'ADÉNOSINE UTILISÉE PAR LES CELLULES SÉNESCENTES.

**Georgio MANSOUR NEHMO**<sup>1,2</sup>, Anthony Sonn<sup>1,2</sup>, Joshua Dulong<sup>1,2</sup>, Christian Beausejour<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, <sup>2</sup>CHU Sainte-Justine Research Center

Cells get damaged by different factors like DNA damage or stress often resulting in permanent cell cycle arrest also known as cellular senescence. As we age, these damaged cells tend to accumulate and weaken our immune system. Notably, in the tumor microenvironment (TME), these cells can aid in tumorigenesis and contribute to immune evasion. Here, we are interested in immune evasion induced by increased levels of adenosine, an immunosuppressor that interacts with the Adenosine A2A receptor (A2AR) on infiltrating Natural killer (NK) and other immune cells. This adenosine is produced by converting ATP, released by stressed or dying cells, using membrane enzymes CD39 and CD73. Our hypothesis is that senescence interferes with immune cell functions by increasing the production of adenosine.

Our initial findings show that NK cell killing is reduced when cells are put in contact with senescent human fibroblasts. Moreover, we observed that senescent fibroblasts expressed higher levels of CD39 and CD73 and produced higher levels of extracellular adenosine compared to their non-senescent counterparts. To overcome this resistance mechanism, using CRISPR, we generated NK cells deficient for the expression of A2AR receptor. These engineered knockout (KO) NK cells were resistant to adenosine-induced immune inhibition.

Our goal will be to evaluate if KO NK cells resist to the suppression caused by senescent cells and adenosine in the context of therapy-induced senescence. We foresee that A2AR knockout NK cells may be more potent at killing cancer and senescent cells in high adenosine environments.

### 9 h 00 L'INHIBITION DE PAK2 DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES SUPPRIME L'ANGIOGÈNESE TUMORALE ET FAVORISE LA SENSIBILISATION IMMUNITAIRE PAR L'EXPRESSION DE CXCL10.

**Jeanne CORRIVEAU**<sup>1</sup>, Pascale Monot<sup>1</sup>, Chantal Delisle<sup>1</sup>, Marie-Anne Goyette<sup>2</sup>, Yassine El Bakkouri<sup>1</sup>, Trang Hoang<sup>1, 3</sup>, Jean-François Côté<sup>2, 4</sup>, Jean-Philippe Gratton<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup> Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

<sup>3</sup> Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC)

<sup>4</sup> Département de médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal

<sup>5</sup> Centre d'Innovation Biomédicale (CIB), Faculté de Médecine, Université de Montréal

L'angiogenèse tumorale se caractérise par une sécrétion accrue de facteurs pro-angiogéniques et résulte en une vascularisation tumorale désorganisée. Il a été démontré que la protéine p21-activated kinase 2 (PAK2) est impliquée dans les cascades de signalisation intracellulaire des facteurs pro-angiogéniques conduisant à la migration des cellules endothéliales, étape essentielle à l'angiogenèse physiologique. Cependant, l'implication de PAK2 dans l'angiogenèse tumorale n'est pas connue. Nous montrons que la suppression de PAK2 spécifique à l'endothélium tumoral chez la souris (KO-PAK2EC) pendant la croissance tumorale entraîne une réduction de la taille de la tumeur et de l'angiogenèse. De plus, la suppression de PAK2 dans les cellules endothéliales tumorales induit une normalisation des vaisseaux sanguins, caractérisée par une couverture accrue des péricytes et une réduction des fuites vasculaires. La suppression de PAK2 dans les cellules endothéliales tumorales augmente également la présence de cellules natural killer (NK) et de cellules dendritiques dans les tumeurs. L'expression des chimiokines, notamment CXCL10, est augmentée dans les cellules endothéliales dépourvues de PAK2. Fait important, l'administration d'anticorps neutralisants contre CXCL10 à des souris KO-PAK2EC entraîne une augmentation de la croissance des tumeurs et de l'angiogenèse, et bloque l'infiltration de cellules NK et de cellules dendritiques. Ceci démontre l'importance de CXCL10 dans les effets induits par la délétion de PAK2 dans les cellules endothéliales des tumeurs. L'ensemble de nos résultats montre que la suppression spécifique de PAK2 dans les cellules endothéliales inhibe l'angiogenèse tumorale et reprogramme le système immunitaire, identifiant PAK2 comme une cible potentielle pour le traitement contre le cancer.

## 9 h 15 LE RÉCEPTEUR TYROSINE KINASE FLT4 INACTIVE P53 ET FAVORISE LE DÉVELOPPEMENT DU CARCINOME RÉNAL.

Djazia HAFERSSAS<sup>1,3</sup>, Jonatan Barrera Chimal<sup>3</sup>, Nathalie Henley<sup>3</sup> and Casimiro Gerarduzzi<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup> Pharmacology and Physiology department, Faculty of medicine. Université de Montréal. Québec, Canada.<sup>2</sup> Medicine department, Faculty of medicine. Université de Montréal. Québec, Canada.<sup>3</sup> Hôpital Maisonneuve Rosemont Research Center (CR-HMR), Montréal. Québec, Canada.

**Background:** Renal Cell Carcinoma (RCC) is an aggressive cancer and is highly resistant to chemotherapies. Disruption of p53, a critical tumor suppressor, plays a pivotal role in cancer development and chemoresistance. While p53 mutations are frequent in solid tumors, these occur at low incidence in RCC. MDM2 and MDMX, the major negative regulators of p53, are frequently elevated in RCC patients, however, the molecular mechanisms underlying MDM2/MDMX-mediated p53 regulation in RCC are unclear. Our study has identified the receptor FLT4 as a novel regulator of MDM2/MDMX/p53 axis. We hypothesize that FLT4 activation enhances the stability of the MDM2/MDMX complex, resulting in p53 inactivation and promoting RCC tumorigenesis.

**Methods:** 1) We analyzed RNAseq data from RCC patients' biopsies to determine the expression of FLT4 and VEGFC. 2) The RCC cell line ACHN was used for in vitro experiments, including VEGFC treatment for functional assays and MDM2/MDMX/p53 protein analysis. 3) ACHN cells were transduced with Luciferase and FLT4 and injected into immunodeficient NOD/SCID mice to study tumor development and metastasis using In vivo Imaging System (IVIS).

**Results:** FLT4 and VEGFC are overexpressed in RCC patients and correlate with cancer progression. FLT4 activation promotes the proliferation and migration both in vitro and in vivo and reduces chemosensitivity of RCC cells mainly through the modulation of p53 levels. FLT4 activation decreases p53 stability and activity through the modulation of MDM2/MDMX levels by post-translational modifications.

**Conclusion:** Aberrant FLT4 signaling contributes to RCC progression through p53 suppression by increasing the levels of MDM2 and MDMX.

## 9 h 30 L'EFFET DE L'INTERLEUKINE-37 DANS LA RÉOLUTION DE L'INFLAMMATION INDUITE PAR LA MALADIE DU CŒUR-DROIT COMBINÉE À LA FIBRILLATION AURICULAIRE.

Orlane NEUILLY<sup>1</sup>, Rim Younes<sup>1</sup>, Charles-Alexandre LeBlanc<sup>1</sup>, Mozhdeh Mehdizadeh<sup>1</sup>, Feng Xiong<sup>2</sup>, Patrice Naud<sup>2</sup>, Jiening Xiao<sup>2</sup>, Colombe Roy<sup>2</sup>, Billie Chouinard<sup>2</sup>, Martin Sirois<sup>3</sup>, Jean-François Tanguay<sup>1</sup>, Jean-Claude Tardif<sup>1</sup>, Roddy Hiram<sup>1</sup><sup>1</sup> Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Institut de Cardiologie de Montréal<sup>2</sup> Institut de Cardiologie de Montréal<sup>3</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Institut de Cardiologie de Montréal

**Introduction :** La fibrillation auriculaire (FA) est une arythmie cardiaque courante. Parmi les facteurs de risque de la FA, on retrouve l'obésité, la maladie cardiaque droite (MCD) et l'inflammation. Dans la famille des interleukines (IL)-1, on distingue l'IL-37 qui s'est montré efficace dans la prévention de l'inflammation induite par l'IL-18. Dans le contexte de la MCD et la FA, l'effet de l'IL-37 n'a jamais été décrit.

**Hypothèse :** Les effets inflammatoires de l'IL-1 $\beta$  et l'IL-18 in vivo et ex vivo pourraient être inhibés par un traitement avec l'IL-37 afin de prévenir la FA dans la MCD.

**Méthodes :** Afin d'induire une MCD, une ligature du tronc pulmonaire (LTP) a été réalisée chez des rats Wistar (225-275g) mâles et femelles. Les rats Sham n'ont pas reçu de LTP. Durant 24h en condition pro-inflammatoire (IL-18), le rôle de l'IL-37 (100ng/ml) a été évalué in vitro, au niveau des fibroblastes (FBs) auriculaires isolés et traités. L'expression de protéines et gènes impliqués dans la FA a été analysée par Western-blot et qPCR respectivement.

**Résultats :** Vingt et un jours après la réalisation de la chirurgie, les rats du groupe LTP étaient plus vulnérables à la FA que les rats du groupe Sham. Une réduction significative de l'expression des marqueurs inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL18, IL-6) impliqués dans le phénomène arythmique a été induite par le traitement avec l'IL-37.

**Conclusion :** Dans la prévention de la FA induite par la MCD, l'IL-37 est éventuellement une nouvelle stratégie permettant la diminution de l'inflammation arythmogène au niveau auriculaire.

9 h 45 **LE TRAITEMENT À L'IVABRADINE AMÉLIORE LA FRACTION DE RACCOURCISSEMENT DU VENTRICULE GAUCHE ET NORMALISE L'EXPRESSION RÉNALE DES AT1RS DANS UN MODÈLE MURIN DE CARDIOTOXICITÉ INDUITE PAR LA DOXORUBICINE.**

**Gergana DRUMEVA**<sup>1,2</sup>, Anne-Flore Plane<sup>1,3</sup>, Daniil Petrenyov<sup>1</sup>, François Tournoux<sup>1,4,5</sup>, Jean N. DaSilva<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup> Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Canada

<sup>2</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Canada

<sup>3</sup> Département de cardiologie, CHU de Caen, Caen, F-14032, France

<sup>4</sup> Département de Médecine, CRCHUM, Montréal, Canada

<sup>5</sup> Centre cardiovasculaire, CHUM, Montréal, Canada

<sup>6</sup> Département de Radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Québec, Canada

\* Les deux auteures ont contribué à parts égales à ce travail.

**Introduction.** Doxorubicin (DOXO) is a highly effective anticancer drug but can lead to myocardial toxicity and heart failure (HF). Ivabradine (IVA) is an effective drug to treat HF patients with reduced ejection fraction, however its impact on cardiac remodeling in this specific context remains unclear. Changes in cardiac angiotensinII type 1 receptor (AT1R) levels have been observed during left ventricular remodeling in HF contexts, but not in DOXO-induced cardiomyopathy. The main goal was to evaluate cardiac function and concomitant changes in cardiac and renal AT1R expression in a murine model of DOXO-induced cardiomyopathy following IVA or metoprolol (METO) HF therapies.

**Methods.** C57BL/6 female mice received DOXO (4 mg/kg/week intraperitoneally) for 5 weeks. Thirty-eight mice were randomized to receive by gavage either water (Control), IVA (10mg/kg/day) or METO (100mg/kg/day) for 10 weeks. Fractional shortening (FS) and heart rates were assessed by echocardiography. Cardiac and renal AT1R levels were measured via 125I-[Sar1,Ile8]AngiotensinII autoradiography.

**Results.** Treatment with DOXO was associated with a persistent decline in FS at 5 weeks in comparison to water ( $p < 0.0001$ ). Afterwards, compared to water, IVA reduced heart rate to a larger extent ( $p < 0.0001$ ) and increased FS ( $p < 0.05$ ), but not in METO group. Both IVA and METO normalized renal AT1Rs that were initially reduced by DOXO (-42%,  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Both IVA and METO normalized renal AT1R levels in this DOXO-induced cardiomyopathy model, while only IVA rapidly improved FS. This suggests that IVA could be superior to METO in this specific context.

13 h 30 **A SINGLE CITROBACTER RODENTIUM INFECTION IN PINK1 KNOCKOUT AND WILD TYPE MICE LEADS TO REGIONAL BLOOD-BRAIN-BARRIER PERTURBATION AND GLIAL ACTIVATION.**

**Sriparna MUKHERJEE**<sup>1</sup>, Vladimir Grouza<sup>2</sup>, Alex Tchung<sup>1</sup>, Moein Yaqubi<sup>2</sup>, Amandine Even<sup>1</sup>, Marius Tuznik<sup>2</sup>, Sheryl Junelle Recinto<sup>2</sup>, Marie-Josée Bourque<sup>1</sup>, Heidi McBride<sup>2</sup>, Samantha Gruenheid<sup>3</sup>, Jo Anne Stratton<sup>2</sup>, Michel Desjardins<sup>4</sup>, David Rudko<sup>2</sup>, Louis-Eric Trudeau<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup> Department of pharmacology and physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup> Department of neurology and neurosurgery, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal Neurological Institute, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup> Department of microbiology and immunology, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup> Department of pathology and cell biology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup> Department of neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>6</sup> SNC and CIRCA research groups, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

A growing body of research supports the hypothesis that there are links between infections, inflammation, 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 and immune cell entry in the brain, associated with perturbation of the dopamine system. The objective of the current study was to test the hypothesis that such mild infections are sufficient to increase blood brain barrier (BBB) permeability and to cause brain inflammation. Pink1 wild-type and knockout (KO) mice were infected with *Citrobacter rodentium* and at day 13 and 26 post infection, we conducted gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) to identify signs of BBB permeability changes. We also quantified expression of glial cell markers, endothelial tight junction proteins and dopamine synthesis and transport proteins. Using MRI, we obtained evidence for increased BBB permeability in both WT and Pink1 KO infected mice at 26 days after infection in the striatum, dentate gyrus, somatosensory cortex, and thalamus. We found no change in expression of tight-junction proteins or DA markers in the striatum at both time points. However, signs of chronic microglial and astrocyte activation and were detected at day 26 post infection. Our results support the hypothesis that even after mild gastro-intestinal infection, brain inflammation is promoted and regional increases in BBB permeability may provide a suitable terrain for promoting immune cell entry in the brain. This could potentially act as a first hit for subsequent induction of PD pathology in the context of genetic vulnerability and/or aging.

**13 h 45 APPLICATION SYSTÉMIQUE DE LA MÉLATONINE POUR CONTRER LES ANOMALIES VASCULAIRES ET MAINTENIR L'INTÉGRITÉ RÉTINIENNE DANS UN MODÈLE DE RAT DE LA RÉTINOPATHIE DE LA PRÉMATURITÉ.**

**Yosra ER-REGUYEG**<sup>1</sup>, Ali Riza Nazari<sup>1</sup>, Isabelle Lahaie<sup>1</sup>, Ali Dirani<sup>2</sup>, Sylvain Chemtob<sup>1,3,4</sup>, Michel Desjarlais<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ophthalmology department, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Research Center, Montreal, Canada

<sup>2</sup> Ophthalmology department, CUO-CHU de Québec, Hôpital Saint-Sacrement, Quebec City, Canada

<sup>3</sup> Department of Pharmacology and Therapeutics, McGill University, Montreal, Canada

<sup>4</sup> Department of Pediatrics, Sainte-Justine University Hospital Center, University of Montreal, Montreal, Canada

**Purpose:** Retinopathy of prematurity (ROP) is a major cause of blindness in young children, characterized by an initial key phase of vaso-obliteration (VO), that in turn, leads to pre-retinal pathological neovascularization (NV). Recently, studies have shown that melatonin possesses antioxidant and anti-inflammatory properties through the activation of their MT1 and MT2 receptors. However, the potential vasoprotective impact of melatonin in the retina and choroid during ROP have not been investigated. In this study we investigate the anti-inflammatory effects of a systemic administration of melatonin to attenuate retinal and choroidal VO using a rat model of oxygen-induced retinopathy (OIR).

**Methods:** In vivo, intraperitoneal injections (IP) of melatonin (4 mg/kg) were administered to OIR rats from P6 until P13 to assess their impact on retinal vaso-obliteration, and from P6 to P17 to assess their impact on NV. Lectin immunostaining was performed on retinal flat mounts to quantify vascular density. RT-qPCR and western blot assays were performed to analyze the expression of inflammatory and angiogenic factors.

**Results:** At P14 (the peak of VO), we found a significant decrease of retinal VO in OIR rats treated with melatonin compared to saline control. At molecular level, we found an upregulation of MT1 expression levels specifically (MT2 was not modulated) in the OIR-treated group. This is associated with increased expression of the angiogenic factors VEGF and PDGF in the hyperoxic retina at P14. In addition, a reduction of NV tufts was observed in the OIR-treated group at P18, associated with a downregulation of MT1. Accordingly, the expression level of the pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6) and the pro-angiogenic factors (VEGF and PDGF) was reduced.

**Conclusion:** Altogether, our results suggest a multifaceted role of melatonin by its dual anti-inflammation and pro-angiogenic properties to improve retinal revascularization during the initial phase of OIR.

**14 h 00 FORMULATION DE NANOPARTICULES RECOUVERTES DE L'HYALURONANE POUR LA ADMINISTRATION DU MIR-181A POUR LE TRAITEMENT DU GLIOBLASTOMA.**

**Victor PASSOS GIBSON**<sup>1</sup>, Houda Tahiri<sup>2</sup>, Xavier Banquy<sup>3</sup>, Pierre Hardy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine

<sup>2</sup> Université de Montréal et Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine

<sup>3</sup> Faculté de Pharmacie, Université de Montréal.

**Introduction:** Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and lethal primary brain cancer. Among the novel therapeutic strategies being pursued, micro-RNAs are receiving considerable attention for their regulation of several pathways implicated in tumorigenesis. Notably, miRNA-181a-5p (miR-181a) has been reported to negatively affect tumor growth both in vitro and in vivo. To improve the delivery of miR-181a to GBM cells, we sought to develop a modified lipid-based nanocarrier capable of encapsulating and delivering miR-181a to GBM cells in vitro and in vivo.

**Methods:** Here we propose a novel modification to Lipid Nanoparticles for higher transfection efficiency of miRNA and superior specificity towards GBM cells in vitro and in vivo. We performed a series of physicochemical analyses to characterize the newly developed hyaluronan-decorated LNPs. The effect of miR-181a on U87 cells was assessed in vitro (viability assay) and in vivo (tumor growth, subcutaneous model).

**Results:** The resulting HA-LNPs targeted GBM cells more efficiently than non-modified LNPs and mediated strong miRNA transfection in vitro. Finally, delivery of miR-181a by HA-LNPs delayed tumor growth in an in vivo subcutaneous tumor model.

**Conclusions/Impact:** In summary, we report on the surface modification of lipid nanoparticles for improved siRNA and miRNA delivery. We add more evidence that miR-181a is downregulated in GBM and rescuing its expression by exogenous gene transfer impairs tumor development in vivo. A better understanding of the miR-181a intracellular mechanism in GBM context will help researchers and clinicians to propose a combined strategy to alleviate the yet dismal prognosis of this malignancy.

**14 h 15 UNE NOUVELLE ACTIVITÉ INTRACELLULAIRE POUR LA CYTOKINE CLCF1.**Véronique LAPLANTE<sup>1</sup>, Marine Rousseau<sup>2</sup>, Sarah Pasquin<sup>2,3</sup>, Sylvie Lesage<sup>2,3</sup>, Jean-François Gauchat<sup>1</sup><sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal<sup>2</sup> Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal<sup>3</sup> Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

La Cardiotrophin-like Cytokine Factor 1 (CLCF1) est une cytokine de la famille de l'IL6/IL12 qui possède plusieurs activités immuno-régulatrices, principalement sur les lymphocytes B et les cellules myéloïdes. CLCF1 joue aussi un rôle important dans le développement embryonnaire des motoneurones ce qui rend le knock-out complet de *Clcf1* chez la souris léthal à P1. Afin d'approfondir notre compréhension des activités immunitaires de CLCF1, nous avons utilisé un modèle de souris avec un knock-out conditionnel de CLCF1 dans les cellules hématopoïétiques. Grâce à ce modèle, nous avons démontré par cytométrie en flux que CLCF1 est exprimé dans les lymphocytes T CD4+ naïfs et activés, ainsi que dans les lymphocytes T auxiliaires Th1. Nous avons également observé que les lymphocytes Th1 provenant de souris *Clcf1* knock-out produisent plus d'IFN $\gamma$  que les cellules provenant de souris wild-type. Ces résultats nous ont menés à l'hypothèse que CLCF1 pourrait agir en tant que régulateur négatif de la différenciation des lymphocytes T auxiliaires de type Th1. Dans ce projet, nous démontrons que CLCF1 peut former un complexe avec la chaîne IL12R $\beta$ 2 du récepteur de l'IL12 et ainsi induire sa dégradation par le protéasome d'une manière indépendante de l'ubiquitination. Nous montrons aussi que le knock-out de CLCF1 mène à une augmentation de l'expression du récepteur IL12R $\beta$ 2 à la surface des lymphocytes Th1. En conclusion, nos résultats suggèrent que CLCF1 est un régulateur négatif des activités de l'IL12, un rôle qui pourrait être exploité pour diminuer les effets secondaires associés avec l'utilisation de l'IL12 comme thérapie anticancéreuse.

**14 h 30 EFFET DE L'EXPOSITION À LA CHALEUR SUR L'INFLAMMATION ET L'ACTIVITÉ PLAQUETTAIRE D'ADULTES VIVANT AVEC UNE MALADIE CORONARIENNE.**Soha SARDAR<sup>1,2</sup>, Hadiatou Barry<sup>1,2</sup>, Mélanie Welman<sup>1</sup>, Adèle Mornas<sup>1,2</sup>, Antoine Rochon<sup>1</sup>, Marie Lordkipanidzé<sup>1,2</sup>, Daniel Gagnon<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Institut de cardiologie de Montréal<sup>2</sup> Université de Montréal

**INTRODUCTION:** Les chaleurs extrêmes sont associées à un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire, en particulier chez les adultes vivant avec une maladie cardiaque. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces associations restent inconnus. Un mécanisme proposé, soutenu par des études précliniques utilisant des modèles de coup de chaleur, est que l'exposition à la chaleur provoque une réponse inflammatoire conduisant à l'activation des plaquettes et à la formation de thromboses. Cependant, les cas de coup de chaleur sont relativement rares lors des épisodes de chaleur extrême et on ignore si une hyperthermie plus modérée provoque une réponse inflammatoire et/ou augmente l'activité plaquettaire chez les adultes vivant avec une maladie cardiaque.

**OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES:** Évaluer l'hypothèse que l'exposition à un environnement chaud et humide (1) augmente les concentrations circulantes de cytokines inflammatoires et (2) induit l'activation plaquettaire chez des adultes vivant avec maladie coronarienne.

**MÉTHODOLOGIE:** Vingt adultes vivant avec une maladie coronarienne (67  $\pm$  9 ans ; 18 H/2F) ont été exposés à un environnement de 38°C avec 50 % d'humidité pendant 3 heures dans une chambre climatique. Les températures interne (rectale) et cutanée ont été mesurées en continu. Des échantillons sanguins ont été prélevés avant et après 2,5 heures d'exposition à la chaleur. Les échantillons ont été analysés pour l'IL-6, l'IL-8, l'IL-18, le TNF $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  (dosage immunologique multiplexé à base de billes). L'agrégation plaquettaire a été mesurée par impédance (test multiplaque) induite avec de l'ADP (6,5  $\mu$ M), du TRAP (15  $\mu$ M) et du collagène (1,5  $\mu$ g/ml). Le système d'analyse du thrombus total (T-TAS, PL-CHIP) a été utilisé pour mesurer le temps d'apparition du thrombus et la thrombogénicité totale.

**RÉSULTATS:** La température interne et cutanée ont augmenté respectivement de 0,41  $\pm$  0,23°C et 4,76  $\pm$  0,85°C (p<0,05). Il n'y a eu aucun changement ( $\Delta$ post-pré) de l'IL-6 (4,98  $\pm$  6,61 pg/ml, p=0,30), l'IL-18 (13,99  $\pm$  25,68 pg/ml, p=0,36), l'IL-8 (4,27  $\pm$  5,16 pg/ml, p=0,19), TNF $\alpha$  (6,85  $\pm$  8,66 pg/ml, p=0,11), ou IL-1 $\beta$  (1,15  $\pm$  1,47 pg/ml, p=0,83) lors de l'exposition à la chaleur. L'exposition à la chaleur n'a pas augmenté l'activation plaquettaire en réponse à l'ADP (-7,89  $\pm$  31,06 U, p=0,27), au TRAP (14,53  $\pm$  33,70 U, p=0,08) ou au collagène (-6,16  $\pm$  28,92 U, p=0,37). Il n'y a eu aucun changement dans le délai d'apparition du thrombus (5,93  $\pm$  33,85 s, p=0,52) ni dans la thrombogénicité totale (-18,73  $\pm$  164,29 AUC, p=0,67).

**CONCLUSION:** Ces résultats suggèrent qu'une exposition courte à un environnement chaud et humide ne prédispose pas à l'inflammation, ni à l'activation plaquettaire auprès d'adultes vivant avec une maladie coronarienne



28<sup>e</sup> ÉDITION DE LA JOURNÉE DE LA RECHERCHE

**GABRIEL L. PLAA**

EN PHARMACOLOGIE ET PHYSIOLOGIE

Faculté de médecine

Université   
de Montréal

La Faculté de médecine de l'Université de Montréal et ses 11 centres et instituts de recherche affiliés rassemblent l'une des plus grandes communautés de recherche en santé au Canada. Avec plus de 500 chercheuses et chercheurs ainsi que 2000 professeurs et professeurs de clinique dans 15 départements et écoles universitaires, nous visons à améliorer la santé des individus et des populations du monde entier. Le Vice-décanat à la recherche et au développement (VDRD): · Coordonne la planification et favorise la concertation dans tous les domaines d'activités liés à la recherche dans notre réseau facultaire · Coordonne, avec la vice-rectrice à la recherche, à la création et à l'innovation, la préparation aux concours de subvention de recherche provinciaux, nationaux et internationaux · Coordonne, avec le vice-doyen aux affaires professorales, le recrutement et le cheminement de carrière des chercheuses et chercheurs dans le réseau facultaire · Coordonne la gestion des chaires philanthropiques de la Faculté de médecine en plus d'assurer la promotion, le rayonnement, l'établissement de nouvelles chaires et la recherche d'autres sources alternatives de financement Pour en savoir plus sur les recherches menées par les chercheurs et chercheuses de la Faculté de médecine : La page web de la recherche à la Faculté de médecine <https://medecine.umontreal.ca/recherche/> le bulletin de la recherche de la faculté de médecine : <https://us5.campaign-archive.com/home/?u=9bfd87c3499a3ebdfb7e03181&id=29300a2de3>

## Numéros affiches

7	<b>Abram</b>	Pénélope	35	<b>Jafari</b>	Arman
24	<b>Alavi</b>	Minoos	9	<b>Jean Jacques</b>	Amelie
29	<b>Algallal</b>	Hajer	53	<b>Labonté</b>	Madeleine Mary
40	<b>Alsabri</b>	Sami	50	<b>Lacroix</b>	Élizabeth
14	<b>Anleu Alegria</b>	Javier	21	<b>Lamontagne-Kam</b>	Daniel
42	<b>Attia</b>	Abir	1	<b>Laurin</b>	Albert
66	<b>Aubry</b>	Adrien	60	<b>Le Gac</b>	Benjamin
56	<b>Augustin</b>	Thalyssa-Lyn	33	<b>L'Écuyer</b>	Sydnée
15	<b>Barbeau</b>	Nicolas	55	<b>Lejri</b>	Rania
52	<b>Barrakad</b>	Ines	44	<b>Mainville-Berthiaume</b>	Amélie
6	<b>Berillon</b>	Louis	47	<b>Maskalha</b>	Mehdi Mobarak
75	<b>Betus</b>	Charlotte	13	<b>Mauffette-Whyte</b>	Félix
28	<b>Boudghene-Stambouli</b>	Fadia	82	<b>Mayar</b>	Sultan
67	<b>Bourgeois</b>	Alexandre	69	<b>Merabtine</b>	Amel
12	<b>Bres</b>	Elie	79	<b>Mokhtari</b>	Inès
20	<b>Cataldi Sabino de Araujo</b>	Catarina Maria	41	<b>Molina</b>	Thomas
23	<b>Charbonneau</b>	Eve	49	<b>Monot</b>	Pascale
57	<b>Clapatiuc</b>	Valentin	36	<b>Mootosamy</b>	Covida
37	<b>Côté</b>	France	18	<b>Mousavi</b>	Ali
59	<b>Darracq</b>	Anaïs	16	<b>Najafipashaki</b>	Shaghayegh
27	<b>David</b>	Chloé	78	<b>Nedjar</b>	Ilyes
73	<b>Denis</b>	Raphaëlle	32	<b>Paquereau--Gaboreau</b>	Soraya
26	<b>Deprez</b>	Alyson	51	<b>Romagne</b>	Enzo
8	<b>DesCôteaux</b>	Thomas	3	<b>Rose</b>	Andrew
48	<b>Djouani</b>	Melissa	80	<b>Rousseau</b>	Marine
19	<b>Dory</b>	Alissa Ramsey	71	<b>Roy</b>	Marie-Eve
76	<b>Drapé</b>	Élise	74	<b>Sabirova</b>	Zarina
62	<b>Dulong</b>	Joshua	34	<b>Sonn</b>	Anthony
46	<b>Ekradi</b>	Leïla	17	<b>Tchung</b>	Alex
58	<b>Even</b>	Amandine	81	<b>Teruel</b>	Natalia
25	<b>Fabre</b>	Paul	70	<b>Tiago Galdino</b>	Gabriel
64	<b>Feradji</b>	Sasha	77	<b>Touani Kameni</b>	Francesco
38	<b>Gao</b>	Peng	10	<b>Veilleux</b>	Carolane
61	<b>Gasse</b>	Camille	43	<b>Vigneault</b>	Achille
4	<b>Germanos</b>	Joe	54	<b>Vincent</b>	Noémie
5	<b>Gnao</b>	Kaénon Prisca-Desiré	39	<b>Wang</b>	Rui
72	<b>Goyer</b>	Marie-Lyn	30	<b>Youwakim</b>	Jessica
45	<b>Granados Unger</b>	Federico	22	<b>Zakeri Zafarghandi</b>	Elham
2	<b>Hedayatnia</b>	Ali	63	<b>Zekraoui</b>	Othmane
65	<b>Hervé</b>	Vincent	68	<b>Zia</b>	Aliabbas
31	<b>Hosseinzadeh</b>	Pakshid			

## Présentations par affiche (Bloc I)

### 1 CONTRÔLE DE LA STABILITÉ PROTÉIQUE DES RÉGULATEURS MAJEURS DU DESTIN CELLULAIRE DANS LA T-ALL.

Albert LAURIN, Philippe ROUX et Trang HOANG.

Département de pharmacologie et physiologie, Programmes de biologie moléculaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC)

Le facteur de transcription SCL forme un complexe sur l'ADN avec LMO2, régulant ainsi l'autorenouvellement des cellules souches hématopoïétiques pour contrôler leur destin. L'expression anormale de SCL ou LMO2 chez les progéniteurs T les reprogramme en cellules souches préleucémiques. Notre objectif est de définir les mécanismes contrôlant la stabilité protéique dans le complexe SCL-LMO2. Nous avons optimisé un essai quantitatif utilisant l'approche Global protein Stability (GPS) basée sur deux signaux de fluorescence traduits à partir du même ARN via IRES. Le signal DsRed est constitutif, tandis que le signal EGFP dépend de sa fusion avec la protéine d'intérêt. Nous montrons que les indices de stabilité protéique (PSI) de SCL et de LMO2 corrélaient avec leurs demi-vies. De plus, SCL stabilise LMO2 de façon dose dépendante, augmentant de 3 à 4 fois le PSI de LMO2. Enfin, les cinétiques de dose-réponses démontrent la sensibilité des PSIs de SCL et de LMO2 aux inhibiteurs pharmacologiques qui contrôlent les niveaux protéiques. Ainsi, le système GPS permet de quantifier l'indice de stabilité protéique et définir les mécanismes de contrôle des niveaux protéiques. Nos résultats révèlent un mécanisme qui est peu étudié, par lequel les interactions protéine-protéine au sein d'un complexe régulent les stabilités des composantes individuelles. Finalement, le système GPS que nous avons optimisé permet d'identifier des inhibiteurs pharmacologiques qui déstabilisent l'oncoprotéine SCL. La même approche peut s'appliquer à MYC, un facteur de transcription critique qui convertit les pre-LSC en LSC, induisant ainsi la transformation du stade préleucémique en leucémie aigüe.

### 2 RÉVOLUTIONNER LA RECHERCHE SUR LA REPRODUCTION : UNE PLATE-FORME DYNAMIQUE D'ORGANES SUR PUCE POUR L'ENDOMÈTRE, LE PLACENTA ET AU-DELÀ.

Ali HEDAYATNIA<sup>1,2,3</sup>, Ramin Pajoum Shariati<sup>4</sup>, Housman Savoiji<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Engineering, Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec H3T 1J4, Canada

<sup>2</sup> Research Center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Quebec H3T 1C5, Canada

<sup>3</sup> Montreal TransMedTech Institute (iTMT), Montreal, Quebec H3T 1C5, Canada

<sup>4</sup> Bioscience Renal, Research and Early Development, Cardiovascular, Renal and Metabolism (CVRM), BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gothenburg, 431 83 Sweden

**Introduction.** Organ-on-a-chip (OOC) technology offers a promising alternative to animal testing. While organs like the heart and liver have been replicated, focus on the female reproductive system remains limited. Understanding interactions at the fetal-maternal interface is crucial for women's health research.

**Methods.** This study presents a gravity-driven micro-engineered platform for replicating female reproductive system interactions. Our pumpless OOC platform supports endometrium-on-a-chip and fetal-maternal interface-on-a-chip models, simulating cellular communications. Using primary endometrial cells, we mimicked tissue characteristics and assessed morphology and function via histological staining and immunohistochemistry. Additionally, we conducted barrier function assays to further assess the function of our cellular model.

**Results.** In this research, we investigated molecular transport, specifically focusing on fluorescently labeled inulin, dextran (70 kDa), and glucose (2-NBD-glucose), across monoculture, bi-culture, and tri-culture setups. This study enabled us to elucidate the contributions of different cell types and their synergistic effects, thereby advancing our understanding of tissue function and pathology within a controlled in vitro environment.

**Anticipated results.** This study will explore how an endometrial model reacts to estrogen and progesterone, crucial for menstrual cycle control. Functional tests, such as hormone responsiveness and cell proliferation assays, will confirm system relevance. Prolactin secretion will be measured via ELISA to verify decidualization from hormonal treatment. Immunostaining for IGFBP, Ki-67, and Cleaved Caspase-3 will track structural and functional changes resembling the menstrual cycle. Lastly, we'll assess successful implantation of iPS-derived blastocysts using various methods.

**Conclusion.** This advancement holds promise for studying pregnancy-related processes and complications in a controlled and ethically sound manner.

### 3 EXPLORATION DES MÉCANISMES CARDIOPROTECTEURS PORTÉS PAR LES RATS LOU/C JALL QUI LEURS CONFÉRERAIENT UNE RÉSISTANCE À LA FIBRILLATION AURICULAIRE.

**Andrew ROSE**<sup>1</sup>, Rim Younes<sup>2</sup>, Jiening Xiao<sup>4</sup>, Harika Dasari<sup>4</sup>, Yasemin Altuntas<sup>1</sup>, Feng Xiong<sup>4</sup>, Patrice Naud<sup>4</sup>, Martin G. Sirois<sup>1</sup>, Jean-François Tanguay<sup>2</sup>, Jean-Claude Tardif<sup>2</sup>, Guylaine Ferland<sup>2</sup>, Pierrette Gaudreau<sup>3</sup> et Roddy Hiram<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie-Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Institut de Cardiologie de Montréal.

<sup>2</sup>Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Institut de Cardiologie de Montréal. <sup>3</sup>Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHUM. <sup>4</sup>Institut de Cardiologie.

**Introduction :** Les données épidémiologiques montrent que 70% des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) ont 65 ans et plus. Il a été démontré que le vieillissement des rats Wistar est associé à une augmentation du risque de FA. Les rats LOU/c/jall (LOU), sont dérivés des Wistar et vivent plus de 35 mois sans hausse de la morbidité. Le risque de FA n'a jamais été décrit chez les rats LOU.

**Hypothèse :** Les rats LOU très âgés résistent à la FA et présentent peu de fibrose auriculaire liée à l'âge.

**Méthodologie :** Des rats adultes mâles et femelles ont été randomisés en cinq groupes : LOU et Wistar de 5 mois (jeunes), 20 mois (vieux) et 32 mois (très vieux : rats LOU uniquement). Des études électrophysiologiques et des échocardiographies *in-vivo* ont été réalisées, suivies d'une cartographie optique *ex-vivo*. Les oreillettes isolées ont été analysés par immunohistochimie, immunoblot, qPCR et séquençage ARN pour déterminer les niveaux d'expression de protéines et de gènes impliqués dans l'inflammation et la fibrose.

**Résultats :** Les rats Wistar âgés ont développés plus d'épisodes de FA et de remodelage auriculaire que les rats jeunes et les rats LOU très âgés. Les rats LOU très âgés ont conservé une fonction cardiaque optimale associée à une résistance à la FA et à peu de fibrose auriculaire liée à l'âge.

**Conclusion :** Les rats LOU sont porteurs d'adaptations cardioprotectrices limitant l'inflammation auriculaire et le risque de FA qu'il serait possible de mimer chez l'Homme pour favoriser le vieillissement en santé.

### 4 EFFETS PROTECTEURS DU SILDÉNAFIL CONTRE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE.

**Joe GERMANOS**<sup>1,2,3,4</sup>, D. VALLERAND<sup>1</sup>, B. LE GAC<sup>1,2,3,4</sup>, M. BARBEAU-GREGOIRE<sup>1</sup>, H. GIROUARD<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Physiologie et pharmacologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada ; <sup>2</sup>Groupe de Recherche Universitaire sur le médicament (GRUM) ; <sup>3</sup>Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA), Montréal, QC, Canada ;

<sup>4</sup>Groupe de recherche sur la Signalisation Neurale et la Circuiterie (SNC), Montréal, QC, Canada

La rigidité artérielle constitue un facteur de risque significatif associé aux démences. Avec l'âge, les artères de conductances ont tendance à se rigidifier, un phénomène qui peut être accéléré par divers modes de vie et conditions médicales. Cette rigidité artérielle peut entraîner un flux sanguin pulsé dans les petits vaisseaux en aval les rendant plus vulnérables aux lésions. Notre étude a donc cherché à évaluer si le sildénafil (Viagra), connu pour ses propriétés vasodilatatrices, pourrait atténuer la rigidité artérielle tout en offrant une neuroprotection dans un modèle murin de rigidité artérielle. Pour ce faire, nous avons administré quotidiennement du sildénafil par injection intrapéritonéale pendant une période de 21 jours à des souris. Au septième jour, la rigidité de l'artère carotide droite est induite chirurgicalement. À la suite du traitement, le stress oxydatif évalué par la dihydroéthidine (DHE) et la compliance des artères carotides isolées et pressurisées sont évalués afin d'évaluer l'efficacité du traitement. Nos résultats ont révélé qu'une concentration de 7,5 mg/kg/jour de sildénafil entraîne une diminution de l'intensité du DHE dans l'hippocampe, suggérant une réduction du stress oxydatif. De plus, nous avons observé une prévention de la calcification des artères des souris traitées à cette dose de sildénafil. En conclusion, nos résultats indiquent que le sildénafil pourrait être efficace pour réduire la rigidité artérielle et atténuer les dommages potentiels au cerveau associés à cette condition. Ces découvertes suggèrent le potentiel du sildénafil comme traitement préventif pour réduire le risque de démence en ciblant la santé vasculaire.

### 5 ÉVIDENCES PHARMACOLOGIQUES ET GÉNIQUES DE L'IMPLICATION D'UNE RÉGULATION AUTOCHRINE DU MIMÉTISME VASCULOGÉNIQUE PAR LE TGFβ DANS LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES.

**Kaénon Prisca-Desiré GNAO**<sup>1</sup>, Marie-Eve-Roy<sup>2</sup>, Borhane Annabi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, H3C 3J7.

<sup>2</sup>Chaire en Prévention et Traitement du Cancer, UQÀM, Montréal, Québec, H3C 3P8.

Les évidences récentes suggèrent que les cellules souches/stromales mésenchymateuses (MSC) circulantes peuvent contribuer à l'angiogenèse tumorale. Le fait que les MSC soient incapables de se différencier pleinement en un phénotype endothélial, mais capables d'acquiescer un phénotype invasif en réponse à certaines cytokines tumorales, nous mène à croire que des mécanismes alternatifs soient impliqués.

Nous proposons d'étudier l'impact du TGFβ dans la formation *in vitro* de structures 3D ainsi que les mécanismes moléculaires mis jeu.

La formation de structures 3D a été effectuée sur une matrice de Cultrex. L'ARN total a été extrait par TriZol et l'expression génique mesurée par RT-qPCR, L'expression protéique dans un lysat total ou dans la fraction nucléaire a été mesurée par immunobuvardage de type Western. La répression génique transitoire a été réalisée à l'aide de siRNA.

Le traitement des MSC au TGFβ induit l'expression de Snail, un facteur transcriptionnel régulant la transition epithelio-mésenchymateuse, et sa translocation dans le noyau. Ceci nécessite une voie de signalisation Smad2/3-dépendante. La formation

de structures 3D entraîne également l'induction de Snail, TGF $\beta$ , et de RAB1. Le traitement des MSC avec le Galunisertib, un inhibiteur de l'activité kinase du TGF $\beta$ R, inhibe la formation des structures 3D, ainsi que la répression de TGF $\beta$  à l'aide de siTGF. Nous mettons en évidence *in vitro* un mécanisme alternatif à l'angiogenèse tumorale, le mimétisme vasculogénique (VM), permettant aux MSC d'adopter un phénotype vasculaire. L'implication d'une signalisation autocrine induite par le TGF $\beta$  dans le VM pourrait être une cible pour de futures stratégies anticancer ciblant les MSC.

## 6 UNE NOUVELLE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PAR LA STIMULATION INTRA-MITOCHONDRIALE DE L'O-GLCNACYLATION.

Louis BERILLON<sup>1</sup>, Charlotte BETUS<sup>1</sup>, Manon DENIS<sup>2,3</sup>, Benjamin LAUZIER<sup>2</sup>, Jean-Sébastien JOYAL<sup>1,4,5,6</sup>.

<sup>1</sup>.Département Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de recherche CHU Sainte-Justine.

<sup>2</sup>.Département de Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Nantes, Institut du Thorax UMR 1087INSERM/CNRS, France.

<sup>3</sup>.Soins intensifs pédiatriques, Faculté de Médecine, Université de Nantes, CHU Nantes, France.

<sup>4</sup>.Département Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de recherche CHU Sainte-Justine.

<sup>5</sup>.Département Ophtalmologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de recherche CHUSainte-Justine.

<sup>6</sup>.Département Pharmacologie et Thérapeutiques, Faculté de Médecine, McGill University, Centre de recherche CHU Sainte-Justine.

**Introduction :** L'O-GlcNAcylation (O-GlcNAc) est une modification post-traductionnelle ubiquitaire et essentielle à la vie qui n'est catalysée que par un couple d'enzymes : l'O-GlcNAc Transférase (OGT) ajoute les groupements GlcNAc sur les protéines tandis que l'O-GlcNAcase (OGA) les retire. Le Thiamet G et le NbutGT sont des inhibiteurs d'OGA et augmentent donc les niveaux d'O-GlcNAcylation des protéines. Récemment, notre groupe a démontré l'utilisation de NbutGT augmente les niveaux d'O-GlcNAcylation de protéines majoritairement associées au métabolisme mitochondrial.

**Objectif :** Étudier l'effet d'un nouveau traitement stimulant l'O-GlcNAcylation intra-mitochondriale des protéines.

**Méthodes :** Afin d'observer le rôle de la stimulation de l'O-GlcNAcylation mitochondriale, nous avons à partir de Thiamet G développé un nouvel inhibiteur ciblant spécifiquement la mitochondrie : le TPP-Thiamet G. Nous avons traité des cellules endothéliales humaines avec le TPP-Thiamet G pour caractériser le traitement, puis nous avons évalué l'effet de ce traitement sur la fonction respiratoire mitochondriale par SeaHorse.

**Résultats :** Le TPP-Thiamet G augmente effectivement les niveaux d'O-GlcNAcylation, et atteint son maximum à 6 heures. L'analyse de concentration-réponse démontre un EC<sub>50</sub> de 8.10<sup>-7</sup> mol.L<sup>-1</sup> et un E<sub>max</sub> de 6.10<sup>-6</sup> mol.L<sup>-1</sup>. Cette molécule augmente la respiration mitochondriale basale (Contrôle : 31.39 ± 1.44 ; TPP- Thiamet G 10<sup>-5</sup> M : 36.50 ± 0.80, p=0.017) et la capacité respiratoire maximale (Contrôle : 36.36 ± 5.55 ; TPP- Thiamet G 10<sup>-5</sup> M : 39.82 ± 3.07, p=0.042) après 6h de traitement, de façon concentration-croissante.

**Conclusion :** L'utilisation du TPP-Thiamet G augmente sélectivement les niveaux d'O-GlcNAcylation dans la mitochondrie et stimule la respiration mitochondriale.

## 7 LA STABILISATION DES MASTOCYTES PROTÈGE LES PHOTORÉCEPTEURS DANS UN MODÈLE DE DÉGÉNÉRESCENCERÉTINIENNE INDUITE PAR UN STRESS OXYDATIF.

Pénélope ABRAM<sup>1,2</sup>, Rabah DABOUZ<sup>2</sup>, Sylvain CHEMTOB<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>2</sup> Department 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, subretinal inflammation and photoreceptor cell death. Interestingly, accumulation of mast cells was reported at areas of RPE atrophy in patients with geographic atrophy, the advanced stage of dry AMD. However, the role of mast cells in the pathogenesis of geographic atrophy is unclear.

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

**Methodology:** Oxidative stress was induced by sodium iodate administration. Wild type (WT) mice and mast cell-deficient mice (Kitwsh/wsh) were treated with a mast cell stabilizer, ketotifen fumarate (KF), or vehicle. RPE damage was visualized by phalloidin staining. Mononuclear phagocyte (MP) infiltration was evaluated by Iba1 immunofluorescence. Photoreceptor cell death was assessed by TUNEL assay. Retinal function was evaluated by electroretinography.

**Results:** Sodium iodate 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. KF reduced the area of RPE atrophy on WT mice. Kitwsh/wsh and KF-treated mice had less recruitment and activation of MPs in the subretinal space, and less photoreceptor death. Adoptive transfer of bone marrow-derived mast cells in Kitwsh/wsh mice restored damage observed in WT mice.

**Conclusion:** These results show that targeting mast cells confers a protective effect on RPE and photoreceptors in a mouse model of retinal degeneration.

8 **NRGDock: CRIBLAGE VIRTUEL ULTRA MASSIF, À HAUT DÉBIT ET ACCESSIBLE À TOUS.**Thomas DESCOTEAUX<sup>1</sup>, Olivier MAILHOT<sup>2</sup>, Rafael NAJMANOVICH<sup>1</sup><sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal<sup>2</sup>Pharmaceutical Chemistry Department, School of Pharmacy, University of California San Francisco

La prédiction de petites molécules pouvant lier une protéine d'intérêt est un défi de longue date en pharmacologie. Ce défi est basé sur la nécessité de faire de bonnes prédictions pour les protéines dans des conformations non natives ou des modèles d'homologie. Nous avons développé un logiciel facile à utiliser et basé sur Python appelée NRGDock avec lequel on peut tester 1 000 000 de molécules par jour dans un ordinateur portable ordinaire. NRGDock fonctionne très bien sur les structures de protéines générées par AlphaFold, où le positionnement des résidus peut ne pas être aussi précis, que dans les structures apo ou holo. NRGDock a été évalué avec 102 protéines de DUD-E et a obtenu des facteurs d'enrichissement similaires ou supérieurs à FlexAID, AutoDock Vina et Glide. De plus, 48,3 millions de molécules de l'Enamine Real Diversity Subset (ERDS) ont été testés contre les 102 protéines de DUD-E, totalisant ainsi 4,9 milliards de molécules. Une séparation des scores a été observée, les vrais ligands obtenant des scores nettement meilleurs que la majorité des molécules de l'ERDS démontrant l'efficacité en criblage virtuel à haut débit. Nous avons utilisé la protéine kinase PIM-1 associée au cancer du sein triple négatif et les kinases apparentées PIM-2 et PIM-3 contre les molécules d'ERDS. Certaines molécules d'ERDS parmi les meilleurs, spécifiques à PIM-1 ont été identifiées, ce que démontre que c'est possible d'identifier des composés uniques pour des cibles très similaires.

9 **INHIBITION OF HCN1 BY NORQUETIAPINE, AN ACTIVE METABOLITE OF THE ATYPICAL ANTI-PSYCHOTIC DRUG QUETIAPINE.**

Amélie JEAN JACQUES, Nazzareno D'Avanzo

Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

Targeted inhibition of hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide gated (HCN) channels, which generate I<sub>h</sub>, may provide effective resistance against schizophrenia and depression. Quetiapine is a second-generation atypical antipsychotic drug that has been commonly prescribed for the treatment of schizophrenia, major depressive disorder (depression), and other psychological disorders. We investigated if HCN channels could contribute to the therapeutic effect of quetiapine. Two-electrode voltage clamp recordings indicate that quetiapine does not alter HCN1 function. However, its active metabolite, norquetiapine, has an inhibitory effect on HCN1. Norquetiapine shifts the voltage-dependence and slows activation of HCN1 in a concentration dependent manner, with no changes in deactivation kinetics. These data help to explain the therapeutic mechanisms by which quetiapine aids in the treatment of anxiety, major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia, and may represent a novel structure for future drug design of HCN inhibitors.

10 **ANALYSE TRANSCRIPTOMIQUE DU SÉCRÉTOME INFLAMMATOIRE DES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES PRÉADIPOCYTAIRES HUMAINES EN RÉPONSE AU FACTEUR DE NÉCROSE TUMORALE TNF $\alpha$ .**

Carolane VEILLEUX, Marie-Ève Roy, Borhane Annabi

Chaire en Prévention et Traitement du Cancer, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, H3C 3P8

**Problématique :** Le microenvironnement tumoral au sein du tissu adipeux régule la composition du sécrétome des adipocytes matures. Ceci mène à l'instauration de conditions inflammatoires favorables à l'acquisition d'un phénotype cancéreux agressif. L'apport des cellules souches mésenchymateuses préadipocytaires (ADMSC) demeure cependant inconnu.

**Objectif :** Nous émettons l'hypothèse que la signature moléculaire du sécrétome des ADMSC soit influencée par le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), une puissante cytokine pro-inflammatoire tumorale.

**Méthologie :** Les ADMSC ont été traitées au TNF $\alpha$  (0 à 100 ng/ml), l'ARN total extrait et une analyse transcriptomique effectuée par RT-qPCR. L'implication possible de la voie de signalisation pro-inflammatoire JAK/STAT a été examinée à l'aide de l'inhibiteur pharmacologique AG490 et par répression génique de STAT3 à l'aide d'ARNs interférents.

**Résultats :** Une surexpression de plusieurs gènes de l'inflammation (COX2, IL6, MMP9) après traitement au TNF $\alpha$  a été observée. STAT3 y apparait comme un régulateur signalétique. Le TNF $\alpha$  n'a pas induit l'expression des marqueurs de l'adipogénèse (FABP4, LPL).

**Conclusion :** Considérant le lien entre l'obésité et le cancer, notre étude met en évidence une régulation paracrine potentielle insoupçonnée des cellules souches préadipocytaires à la carcinogénèse.

## 11 Présentation retirée

## 12 RÔLE FONCTIONNEL DE LA LIBÉRATION AXONALE RAPIDE DE DOPAMINE.

Elie BRES, Louis-Éric Trudeau.

Département de neuroscience & physiologie et pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Groupe de recherche sur la signalisation neurale et la circuiterie.

Les neurones dopaminergiques localisés dans le mésencéphale sont impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques importantes telles que le contrôle du mouvement, la motivation ou l'apprentissage. Une des caractéristiques distinctives de ces neurones modulateurs est leur connectivité particulièrement complexe. D'une part, ces neurones possèdent une arborisation axonale exceptionnellement développée couvrant une grande étendue dans plusieurs régions du cerveau. D'autre part, ils établissent un nombre de terminaisons axonales qui est 10 à 100 fois plus élevé que la plupart des autres neurones. Dans un projet récent, le laboratoire Trudeau a éliminé sélectivement le senseur de calcium synaptotagmine 1 des neurones dopaminergiques en croisant des souris DAT-IRES-Cre avec des souris Syt1-lox-lox. Dans ces souris Syt1cKO-DA, la libération de dopamine évoquée dans le striatum par une stimulation électrique locale a été réduite de 95%, alors que les niveaux extracellulaires basaux de dopamine étaient inchangés. De façon étonnante, le comportement moteur basal de ces souris s'est avéré normal. Ces résultats remettent en cause le rôle fonctionnel principal de la dopamine libérée de façon phasique et soulèvent des questions fondamentales sur les rôles comportementaux respectifs de la dopamine basale et phasique. Nous testerons notamment l'hypothèse que la dopamine phasique joue un rôle clé dans la motivation, alors que les niveaux de dopamine basaux jouent un rôle permissif pour de nombreux comportements plus simples.

## 13 COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ DE RYTVELA À CELLE D'UN TOCOLYTIQUE DANS LE TRAITEMENT POUR CONTRER L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ ET PRÉVENIR LES DOMMAGES AUX TISSUS NÉONATAUX.

Félix MAUFFETTE-WHYTE <sup>1,2</sup>, Tiffany Habelrih <sup>1,2</sup>, Béatrice Ferri <sup>1,2</sup>, Mathilde Galland <sup>1</sup>, Thalyssa-Lyn Augustin <sup>1,2</sup>, Xin Hou <sup>2</sup>, France Côté <sup>1,2</sup>, Sylvain Chemtob <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et <sup>2</sup>Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

**Introduction:** Preterm birth (PTB) is the leading cause of neonatal morbidity and mortality and affects over 15 million births every year. Interleukin-1 (IL-1) is crucial to the pathophysiology of PTB as it induces inflammation, thus leading to uterine activation and preterm labor (PTL). Furthermore, uteroplacental inflammation damages the fetal tissues. Our group developed an allosteric peptide (Rytvela) that antagonizes the IL-1R. Rytvela is potent in preventing PTB by suppressing inflammation. This study compares the efficacy of rytvela with nifedipine, a tocolytic agent, in treating PTL.

**Methods:** Mice were injected with LPS (10 ug i.p.) on gestational day (G) 16 to induce PTL. Rytvela (2 mg/kg/day), nifedipine (5 mg/kg/day), or vehicle (water) were injected (s.c.) 2h post-LPS from G16 to G18. Gestational tissues were collected on G17 to quantify inflammatory mediators and UAPs. Prematurity rate, neonate survival and weight were recorded. Lungs and intestines were collected on PT7 to assess tissue integrity.

**Results:** Rytvela inhibited the expression of pro-inflammatory mediators and UAPs in gestational tissues (up to 5-fold decrease,  $p < 0.05$ ) while nifedipine did not. Rytvela significantly decreased the rates of prematurity (47.06% vs 87.50%,  $p < 0.05$ ) and fetal mortality (30% decrease,  $p < 0.05$ ). Nifedipine had no effect in preventing adverse gestational outcomes ( $p > 0.05$ ). Only rytvela promoted neonatal development ( $p < 0.05$ ) and preserved pulmonary intestinal integrity ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Thus, rytvela but not nifedipine, effectively prevents inflammation, uterine activation, and adverse outcomes after the onset of PTL. These findings lay the groundwork for further preclinical development and highlight the potential of rytvela to address the inadequacies of current tocolytic agents.

## 14 VULNÉRABILITÉS DES LEUCÉMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGUËS À CELLULES T RÉVÉLÉES PAR DES ANALYSES IMMUNOPEPTIDOMIQUE.

ANLEU ALEGRIA, Javier<sup>1</sup>, Tremblay, M.<sup>2</sup>, Apavaloaei, A.<sup>1</sup>, Lanoix, J.<sup>2</sup>, Bonnell, E.<sup>2</sup>, Durette, C.<sup>2</sup>, Courcelles, M.<sup>2</sup>, Pascariu, C.M.<sup>2</sup>, Hardy, M.P.<sup>2</sup>, Perreault, C.<sup>3</sup>, Thibault, P.<sup>4</sup>, Hoang, T.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Programme de Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Institute de Recherche en Immunologie et en Cancérologie

<sup>2</sup>Université de Montréal, Institute de Recherche en Immunologie et en Cancérologie

<sup>3</sup>Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Institute de Recherche en Immunologie et en Cancérologie

<sup>4</sup>Département de Chimie, Faculté des Arts et des Sciences, Université de Montréal, Institute de Recherche en Immunologie et en Cancérologie

<sup>5</sup>Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Institute de Recherche en Immunologie et en Cancérologie

**Introduction:** T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is one of the most prevalent pediatric cancers. Mainstay chemotherapy, Vincristine, Dexamethasone, and L-Asparaginase (VXL), is at the limits of drug intensification due to severe impacts on patient's quality of life. Designing improved therapeutic strategies requires a better understanding of disease biology. Antigenic peptides presented by the MHC-I complex (MAPs) are generated by the immunoproteasome and are recognized by T-cells to drive the

immune response in leukemia. Moreover, the immunoproteasome in hematopoietic cells outperforms the constitutive proteasome to degrade unstable proteins that are induced in stress response. We therefore propose to characterize how the MAP landscape in T-ALL is shaped by chemotherapy treatment.

**Methodology and Results:** Three Early T-cell Precursor ALL patient samples of an expanding cohort have been processed in vitro immunoaffinity purification of HLA-I molecules for LC-MS/MS quantification of the immunopeptidome, combined with RNA-seq. A first sample was processed for differential expression analysis of VXL treatment vs DMSO controls. This analysis yielded a total of 4,489 MAPs corresponding to 2,655 source genes. Enrichment analyses identified pathways associated with cell cycle and translation that were downregulated by VXL at both immunopeptidomic and transcriptomic levels, establishing a proof of concept for our approach. Further in-depth analyses of immunopeptidomics data will expand our understanding of the molecular mechanisms behind VXL response to reveal actionable T-ALL vulnerabilities.

**Conclusion and Pertinence:** The molecular changes to chemotherapy revealed by transcriptomics and immunopeptidomics will enable a better understanding of T-ALL, allowing the development of new pharmacological- and immunotherapy-based strategies.

#### 15 ÉTUDE DU MÉCANISME PAR LEQUEL LA PULSATILITÉ INTRA-ARTÉRIELLE INDUIT UNE AUGMENTATION DE LA PRODUCTION DE RADICAUX LIBRES DANS LES VAISSEAUX CÉRÉBRAUX.

Nicolas BARBEAU, Diane VALLERAND, Maude BARBEAU-GÉRGOIRE, Hélène GIROUARD  
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Dans le cadre de notre projet, nous nous intéressons à la rigidité artérielle, un facteur de risque important de vieillissement cérébral accéléré et de démence, indépendant de l'hypertension artérielle<sup>1, 2</sup>. Précédemment, l'équipe de la Dre Girouard a démontré, in vivo avec le modèle de calcification de l'artère carotide de souris, une augmentation de la pulsatilité sanguine au niveau de l'artère cérébrale moyenne et des artères piales du cortex somatosensoriel. Cette augmentation de la pulsatilité est accompagnée d'une augmentation de la production cérébrale de radicaux libres (EROs) chez les souris mâles<sup>3, 4</sup>. De plus, une autre étude a montré, in vitro, sur artères cérébrales isolées et pressurisées, une augmentation de la production de radicaux libres en absence de pulsatilité comparativement à une pulsatilité physiologique<sup>5</sup>. L'objectif général du projet est de mettre à jour les mécanismes d'induction de la production de radicaux libres en réaction à une augmentation de pulsatilité et de déterminer l'impact sur les capacités vasodilatatrices des vaisseaux cérébraux des souris mâles et femelles.

#### 16 UNE PROCÉDURE DE DISCRIMINATION POUR COMPARER LA RECHERCHE DE RÉCOMPENSE DÉCLENCHÉE PAR DES STIMULI DISCRIMINANTIFS ET CONDITIONNÉS CHEZ LE RAT.

Shahayegh NAJAFIPASHAKI, Mandy R. LeCocq, Domiziana Casale, Isabel Laplante, Anne-Noël Samaha  
Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

Reward-associated cues play a pivotal role in guiding animals toward rewards essential for survival but can also contribute to maladaptive reward seeking as in addiction. Preclinical research has focused on conditioned stimuli (CS) paired with rewards, however discriminative stimuli (DS) signalling reward availability (DS+) or unavailability (DS-) are also crucial. Here we developed a procedure to compare the effects of CSs and DSs on reward seeking in the same subjects. We also assessed the influence of a metabotropic group II glutamate (mGlu2/3) receptor agonist (LY379268) and d-amphetamine on responding. Male and female Sprague-Dawley rats self-administered 10% liquid sucrose. A DS+ indicated sucrose availability and a DS- signalled sucrose unavailability. Each sucrose delivery was paired with a CS+ and active lever pressing during the DS- also produced a CS-. Next, we assessed cue-induced sucrose seeking under extinction and the conditioned reinforcing effects of the cues. Rats learned to increase their lever pressing during the DS+ and decrease responding during DS-. DS+ presentation was more effective in producing sucrose seeking compared to the other cues. In males both the DS+ and CS+ reinforced instrumental responding, while only the DS+ did in females. The effects of LY379268 and d-amphetamine on responding will be discussed. Thus, we introduce a new procedure to study behavioural responses to reward-associated cues and underlying mechanisms.

#### 17 LES FACTEURS DE STRESS CELLULAIRE LIÉS À LA MALADIE DE PARKINSON ONT UN IMPACT DIFFÉRENTIEL SUR LES SITES DE LIBÉRATION AXONALES DES NEURONES DOPAMINERGIQUES.

Alex TCHUNG, Nicolas Giguère, Marie-Josée Bourque et Louis-Éric Trudeau.  
Départements de pharmacologie et physiologie et de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal et groupe de recherche SNC et CIRCA.

L'augmentation du niveau de stress oxydatif est souvent considérée comme une voie finale commune de stressseurs conduisant à la pathologie de la maladie de Parkinson (MP). Bien que plusieurs toxines aient été utilisés pour modéliser *in vitro* les signaux pathologiques impliqués, il n'a pas été bien établi lesquelles agissent par le stress oxydatif. Notre hypothèse est que les toxines ciblant la fonction mitochondriale agissent préférentiellement via le stress oxydatif et auront un impact important sur les terminaisons axonales, qui contiennent pour la plupart des mitochondries.

Dans cette étude, nous avons sélectionné des toxines utilisées précédemment dans les études sur la MP (MPP+, 6-OHDA, lactacystine et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et avons comparé leurs effets sur des neurones dopaminergiques de souris en culture primaire. Nous constatons que seule l'effet toxique du 6-OHDA est réduit par un traitement antioxydant avec la N-acétyl-cystéine. Nous observons cependant que toutes les toxines ont un impact négatif sur les fonctions axonales en réduisant la densité mitochondriale.

Morphologiquement, nous avons observé un gonflement des mitochondries après traitement au MPP+ ou à la lactacystine, une élongation de celles-ci après traitement avec la lactacystine ou le 6-OHDA et une tendance à la fragmentation après traitement au MPP+ ou au H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. De plus, l'intégrité mitochondriale étant cruciale pour la fonction des terminaisons, nous avons observé une réduction dose-dépendante de la densité des terminaisons synaptotagmine 1-positives pour toutes les toxines. Enfin, nous montrons que de petites molécules capables d'améliorer l'efficacité mitochondriale, telles que l'honokiol ou le dexpropampréxole, sont protectrices contre le 6-OHDA et le MPP+, respectivement. Ces travaux sont en accord avec l'hypothèse d'un rôle important de perturbations des mitochondries des terminaisons axonales des neurones dopaminergiques dans le processus pathologique associé à la MP.

## 18 UN CŒUR SUR POUCE AVEC DES MECANOSENSEURS ULTRASOUPLES INTÈGRES POUR UNE MESURE EN CONTINU DES FORCES CONTRACTILES À L'ÉCHELLE CELLULAIRE ET TISSULAIRE.

Ali MOUSAVI<sup>1,2,3</sup>, Christina-Marie Boghdady<sup>4</sup>, Shihao Cui<sup>2</sup>, Sabra Rostami<sup>4</sup>, Amid Shakeri<sup>5</sup>, Naimeh Rafatian<sup>5</sup>, Mark Arousseau<sup>6</sup>, Miilica Radisic<sup>5</sup>, Christopher Moraes<sup>4</sup>, Gregor Andelfinger<sup>2</sup>, and Houman Savoji<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup> CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, Canada

<sup>3</sup> Montreal TransMedTech Institute, Montreal, QC, Canada

<sup>4</sup> Department of Chemical Engineering, McGill University, Montreal, QC, Canada, <sup>5</sup> Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, <sup>6</sup> eNUVIO Inc., Montreal, QC, Canada

The current drug development paradigm is costly and time-consuming, yet many drug recalls have been reported during post-marketing surveillance due to cardiotoxicity. Therefore, there is an urgent need for a physiologically relevant alternative model in the preclinical stage to increase the prediction of drug safety and efficacy in vitro. Heart-on-a-chip platforms aim to miniaturize and recapitulate cardiac tissue's complex structure and function. Traditionally, microfabricated pillar pairs have been used in these systems, which provide tissue anchorage and determine contractility parameters based on pillar deflection. However, this approach lacks the spatial heterogeneity of local cell- and tissue-scale forces. Here, we established a novel, non-destructive, optical method for continuous micro- and macro-scale contractile force measurements. We developed ultrasoft hydrogel mechanosensors, called edge-labeled microspherical stress gauges (eMSGs), that visibly deform under cell- and extracellular matrix (ECM)-generated stress. In addition, the chip was fabricated via soft lithography containing two cell seeding chambers with an array of flexible silicone pillar pairs to support tissue formation and compaction. Each device could be integrated into one well of 12-well plates for high throughput performance. The primary cardiomyocytes (CMs) were further encapsulated in a Fibrin/Geltrex hydrogel mixture (incorporated with eMSGs) and seeded in each chamber of the device. The tissue was gradually compacted and started beating spontaneously. The alignment and elongation of CMs were demonstrated using immunofluorescent staining of cardiac-specific biomarkers, and the functional hallmarks (e.g., calcium transient and tissue-scale beating) were indicated based on pillar deflection. Interestingly, the local cell- and ECM-scale mechanics were investigated based on the shape change of dispersible sensors during 2 weeks in culture. Each sensor's longitudinal and lateral stresses were further calculated using a MATLAB code. Finally, the platform was validated using two drug candidates (Norepinephrine and Blebbistatin), and their effect on contractility was demonstrated.

## 19 TUMOUR REGRESSION MEDIATED BY PHOTO-IMMUNOTHERAPY.

Alissa R. DORY<sup>1,2</sup>, Ahad Mohammadi<sup>1,2</sup>, Karine Roversi<sup>2</sup>, Sébastien Talbot<sup>3</sup>, Christos Boutopoulos<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Engineering, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> Research Centre of the Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup> Department of Biomedical and Molecular Sciences, Queen's University, Kingston, Canada

<sup>4</sup> Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada.

**Introduction:** In melanoma tumours, photothermal therapy (PTT) mediated by near-infrared (NIR) laser irradiation harnesses the absorptive capacity of melanin at NIR light to produce localized hyperthermia, immunogenic cell death and tumour regression. However, PTT is not effective as a stand-alone therapy as it's not ablative. The pharmacological inactivation of sensory neurons via QX-314 (blocker of voltage-activated Na<sup>+</sup> channels) was previously shown to reduce tumour progression by the Talbot lab (Co-supervisor). This effect is significantly increased in the presence of aPD-L1, an immunotherapeutic drug. This project aims to determine if a triple therapy combining PTT, neuron silencing and immunotherapy will result in a synergistic effect and complete tumour ablation.

**Methods:** B16F10-OVA (5 x 10<sup>5</sup>) melanoma cells are transplanted subcutaneously in female mice aged 6 - 8 weeks. Once the tumours reach approximately 200mm<sup>3</sup>, they are treated by NIR laser irradiation, local silencing of nociceptor and immunotherapy alone or in combination.

**Results:** When compared to control groups, the triple therapy significantly decreases tumour progression,  $p=0.0003$ , and increases survival time. The combination of irradiation, QX-314 and aPD-L1 induced complete ablation in 42% of the mice treated. These mice survived 68 days post-inoculation. On day 69, they were rechallenged with B16F10-OVA (5 x 10<sup>5</sup>) cells. Tumour re-growth was observed in only 16% of the mice.

**Conclusion:** The triple therapy modality seems to allow for substantial tumour ablation.

**20 OPTIMISATION DE LA COMPOSITION DE NANOPARTICULES LIPIDIQUES POUR LA CO-ADMINISTRATION D'AGENTS THÉRAPEUTIQUES MIRNA ET CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DU RÉTINOBLASTOME.**

Catarina Maria CATALDI SABINO DE ARAUJO, Pierre Hardy

<sup>1</sup> Departments of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montréal, Québec, QC H3T 1C5, Canada.

<sup>2</sup> Research Center of CHU Sainte-Justine, University of Montréal, Québec, QC H3T 1C5, Canada.

**Introduction:** Retinoblastoma is the most prevalent intraocular cancer in children. The current treatments strategies are risk-adapted and may lead to complicated cytotoxic side effects. Pursuing the goal of improving the treatments used in the clinic, the present study aims to develop co-delivery of miRNA and chemotherapeutic drugs using lipid nanoparticles (LNPs) optimized for retinoblastoma treatment.

**Methodology:** Retinoblastoma cells (Y79) were transfected with miR-34a mimic, negative control mimic using mirus, or treated with vincristine, paclitaxel and topotecan. 72h post-treatment, cell viability was assayed using Prestobluo, fluorometric changes were quantified using a spectrofluorometer. For LNPs optimization, a functional assay to deliver miRNA GAPDH using 4 different ionizable lipids (MC3, DODMA, CSL3 and ALC 0315) which play a critical role in releasing the genetic material and endosomal escape. Dynamic Light Scattering (DLS) was used to measure the hydrodynamic diameter of the LNPs and the encapsulation efficiency was determined quantified using SYBR® Gold fluorescence assay.

**Results:** miR-34a exhibits a strong effect against Y79 cells, decreasing the viability dramatically. The 50% inhibitory concentration (IC<sub>50</sub> value) for vincristine, topotecan and paclitaxel were measured. The delivery efficiency was evaluated through gene silencing by real-time quantitative qRT-PCR. Among the LNP-optimized, those containing MC3 and DODMA showed a high-efficiency encapsulation profile (85,82% and 85,12%) and the best behavior in delivering miRNA.

**Conclusion:** miR-34a is a strong therapeutic candidate against retinoblastoma. Vincristine is the best drug candidate to be co-loaded in LNP optimized with MC3 or DODMA to deliver the therapeutic miRNA-34a against Y79 cells.

**Keywords:** miRNAs, cancer Research, lipid nanoparticles, retinoblastoma, miR-34a.

**21 PROPAGATION ANTÉROGRADE ET RÉTROGRADE DE LA PROTÉINE TAU ENTRE L'HIPPOCAMPE ET LE CORTEX ENTORHINAL CHEZ LA SOURIS.**

Daniel LAMONTAGNE-KAM<sup>1</sup>, Arsalan RAHIMABADI<sup>2</sup>, Laurie BONENFANT<sup>1</sup>, Habib BENALI<sup>2</sup>, et Jonathan BROUILLETTE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup>Department of Electrical and Computer Engineering and PERFORM Centre, Concordia University

La pathologie tau est un élément important de la maladie d'Alzheimer (MA) et est fortement liée au déclin cognitif des patients. La tau se propage de manière stéréotypée du cortex entorhinal à l'hippocampe au début de la maladie. Plusieurs études examinant la propagation de tau ont été effectuées à l'aide de tau muté et/ou de modèles animaux transgéniques. Étant donné que tau n'est pas muté dans la majorité des cas de la MA, l'objectif principal de cette étude est d'évaluer la propagation antérograde et rétrograde de tau non muté chez la souris. Des fibrilles préformées de tau (2 µg) de petite taille (50-200 nm), ou une solution de véhicule seront injectées dans l'hippocampe ou le cortex entorhinal de souris C57BL/6J âgés de 2 mois. La tau muté P301L est également injecté pour déterminer s'il y a une variation de propagation entre les deux formes de tau. La propagation sera évaluée à la suite d'injections uniques ou chroniques (24 h après une injection, ou 24 h, 1, 2, 4, 10 ou 13 semaines après 5 journées d'injections consécutives). Les niveaux de propagation et de neurodégénérescence seront déterminés par des anticorps anti-tau (AT8) et anti-NeuN. Étant donné que la tau se propage avant d'être hyperphosphorylée et de former des gros agrégats, l'examen de la propagation de tau humain non muté dans un modèle de souris nontransgéniques fournira des informations importantes sur la manière dont la tau influence la neurodégénérescence et le déclin cognitif dans la MA.

**22 ACTIVITÉ FOCALE TRANSMURALE PENDANT LA FIBRILLATION AURICULAIRE DANS UN MODÈLE DE L'OREILLETTE GAUCHE AVEC DISSOCIATION ENDO-ÉPICARDIQUE HÉTÉROGÈNE.**

Elham ZAKERI ZAFARGHANDI, Vincent Jacquemet

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal; et Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS Nord de l'Île de Montréal.

**BACKGROUND:** Endoepicardial delays in activation observed in patients with atrial fibrillation have been linked to structural remodeling and layer dissociation. We aim to explore in a computer model how the rate of endo- and epicardial breakthrough activation patterns is affected by local layer dissociation during atrial fibrillation.

**METHODS:** A bilayer interconnected cable model of the left atrium was used to simulate 6,400 episodes of atrial fibrillation on different arrhythmogenic substrates with epicardium-only diffuse fibrosis. Endoepicardial connections were heterogeneously distributed following random spatial patterns (characteristic length scale from 1.6 to 11.4 mm). This heterogeneous interlayer dissociation divided the atrial bilayer into connected and disconnected regions. The number of connected regions ranged from 27 to 48,000. Activation time series were extracted at 12,669 sites in both layers to compute endoepicardial delays and detect breakthrough patterns. The breakthrough rate was defined as the mean number of breakthroughs per atrial fibrillation cycle per cm<sup>2</sup> of mapping area.

**RESULTS:** Because of epicardial fibrosis, fibrillatory waves were driven by the endocardium, which generated an endoepicardial delay. Layer dissociation prolonged that delay (5.2±4.0 ms within connected regions vs 13.7±5.8 ms in disconnected regions) and

promoted the occurrence of transmural breakthroughs ( $0.1 \pm 0.02$  /cycle/cm<sup>2</sup> with moderate dissociation vs  $0.74 \pm 0.41$  /cycle/cm<sup>2</sup> with severe dissociation). Epicardial fibrosis increased the breakthrough rate ( $0.14 \pm 0.12$  /cycle/cm<sup>2</sup> with low fibrosis vs  $0.62 \pm 0.50$  /cycle/cm<sup>2</sup> with high fibrosis). These breakthrough rates were comparable to clinical measurements during atrial fibrillation (0.1 to 0.7 /cycle/cm<sup>2</sup>).

**CONCLUSION:** Endoepicardial dissociation aggravates activation delays and increases the rate of epicardial breakthroughs.

### 23 UTILISATION D'UNE APPROCHE DE COMMANDE OPTIMALE STOCHATIQUE POUR MODÉLISER LE CONTRÔLE DE MOUVEMENTS HUMAINS COMPLEXES.

Eve CHARBONNEAU<sup>1</sup>, Friedl De Groote<sup>2</sup>, Mickaël Begon<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Department of movement sciences, KU Leuven, Human movement biomechanics research group

<sup>3</sup>École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de médecine, Université de Montréal, Laboratoire de simulation et modélisation du mouvement

Optimal control (OC) theory is used by biomechanists to simulate realistic human movements. However, this theory neglects the motor variability and perception-action coupling needed to execute complex motion. Optimal feedback control theory has been proposed to overcome these issues [1] by including Gaussian motor and sensory noises, state disturbances, and a feedback loop based on deviations from the motor plan [2]. The stochastic optimal control (SOC) policies better reproduce some key characteristics of human motion. Up to this point, SOC implementations consider i) sensory noise to be constant, whereas the acuity of our senses is state-dependent and ii) neglect online prospective adaptations of the motor plan. However, it was shown that, during acrobatics, athletes update their motor command in a feedforward manner [3] and that the human vestibular acuity depends on the head velocity. Here, we introduce a signal-dependant motor noise, a state-dependant sensory noise, and feedforward adaptations into the dynamics equation. Optimal control policies for executing a backward somersault were generated with a full-body torque-driven skeletal model composed of eight degrees of freedom. The objective was to reach the landing position as consistently as possible and to minimize the expected efforts required. The OC policy looks like the technique used by athletes in development, whereas the SOC policy with the addition of sensory feedback and feedforward looks like the technique used by elite athletes. Moreover, this implementation allowed the emergence of two sensory acquisition strategies used by gymnasts: spotting and pre-landing fixations.

### 24 MODÉLISATION DE LA DYNAMIQUE CELLULAIRE ET DES CHANGEMENTS ÉPIGÉNÉTIQUES DANS DES SPHÉROÏDES 3D AVEC DES HYDROGELS SUR MESURE.

Mino ALAVI, Noël J-M RAYNAL

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

Mounting evidence indicates that cancer cells behave differently in two-dimensional (2D) cultures compared to tumours in situ. Indeed, complex tumour-host interactions in patients are not replicated in the widely used conventional 2D in vitro cultures, limiting the predictive value of preclinical models to study biology and discover new treatments. Moreover, the absence of tri-dimensional (3D) architecture, extracellular matrix (ECM), and supportive tissue (i.e., fibroblasts and endothelial cells) in classical 2D models all contribute to the failure to select promising drugs from preclinical research to be tested in clinical trials. In oncology, only 5% of drugs that enter clinical trials obtain approval, suggesting the poor predictive value of 2D cultures. In this context, spheroid models, organoids, 3D bioprinted cancer models, and organ-on-chip are being developed to recapitulate native tissues and facilitate drug discovery. However, several key aspects of 3D culture need to be accurately defined to ensure tissue relevance of preclinical models, including 1) the ratio of cell seeding of each cell type to produce a pathophysiological co-culture over time; 2) the choice of ECM and its biomechanical properties; and 3) the validation that transcriptomics, epigenomics and pharmacological responses of 3D models recapitulate native tissues. Here, we hypothesize that by combining 3D culture, and co-culture of cancer and normal cells within defined ECM, we will establish the conditions that accurately model tumours in situ. For my project, we will establish the transcriptomic and epigenetic signatures within 3D vascularized co-culture of lung and breast cancers. We will use single-cell sequencing and spatial transcriptomic approaches and compare phenotypes to publicly available data of patient tumours. Lastly, we will evaluate the potential of our preclinical models as tools to assess drug efficacy in oncology. We will test their drug predictive efficacy using drugs that have both succeeded and failed in clinical trials. Thus, our overarching goal is to define accurate in vitro 3D models that replicate solid tumours. Our work will provide a much needed and well-defined 3D model, offering new approaches to understand tumour biology and improve therapies.

### 25 INHIBITION OF 5-LIPOXYGENASE AS A THERAPEUTIC AVENUE FOR DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY.

Paul FABRE, Molina Thomas, Nicolas A. Dumont  
CHU Sainte Justine, Université de Montréal

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is characterized by muscle degeneration, chronic inflammation, and impaired muscle stem cell (MuSC) regenerative capacity. Besides the immune system, MuSCs have also been shown to acquire a pro-inflammatory

molecular signature. Our previous work showed that muscle from mdx mice have an increase in the ratio of arachidonic acid-derived pro-inflammatory bioactive lipids (e.g., prostaglandins) compared to omega-3-derived pro-resolving lipids (e.g., resolvins). We showed that administration of resolvin-D2 can restore the bioactive lipid balance, dampen inflammation, and improve myogenesis. Accumulating evidence demonstrates that bioactive lipids play a role in various inflammatory conditions; however, there is still a lack of knowledge regarding their contribution to the pathogenesis of DMD. Particularly, leukotrienes are known to be associated with inflammatory markers and to negatively correlate with muscle performance in myositis, but their role in DMD is still elusive. Targeting their biosynthesis pathway could constitute a new therapeutic avenue for the treatment of DMD.

We hypothesize that modulating the production of arachidonic acid-derived bioactive lipids through the inhibition of its biosynthesizing enzymes could improve the phenotype in mdx mice. Our in vitro experiments revealed that 5-Lipoxygenase (5-LO), its activating protein ALOX5AP, and downstream enzymes involved in the leukotrienes synthesis are overexpressed by MuSCs, but not in inflammatory cells. In vivo, inhibitors of ALOX5 or ALOX5AP increase MuSC pool, fiber size, specific force and resistance to fatigue. In summary, our study aims to provide a better comprehension on the mechanisms regulating DMD pathogenesis, which could open new therapeutic avenues for DMD and myopathies.

## 26 L'EXPOSITION AUX CONDITIONS LIÉES À LA NAISSANCE PRÉMATURÉE ALTÈRE LA MYOGENÈSE ET LA CAPACITÉ DE RÉGÉNÉRATION DES CELLULES SOUCHES MUSCULAIRES.

Alyson DEPREZ<sup>1,2</sup>, Thomas Molina<sup>1,2</sup>, Gael Cagnone<sup>1</sup>, Séverine Leclerc<sup>1</sup>, Benjamin Ellezam<sup>1</sup>, Anne Monique Nuyt<sup>1,3</sup>, Nicolas A. Dumont<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche Azrieli, CHU Sainte-Justine ; <sup>2</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; <sup>3</sup>Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal ; <sup>4</sup>École de réadaptation, Faculté de médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

Premature birth is associated with systemic pro-inflammatory conditions. In humans and experimental model of prematurity (rodent neonatal hyperoxia), we found an alteration in skeletal muscle composition and function. However, the underlying mechanisms explaining this phenotype remain unknown. Considering that muscle stem cells (MuSC), crucial for muscle repair, are sensitive to inflammation, we hypothesize that preterm birth-related conditions are associated with muscle inflammation disrupting muscle stem cells. This experimental study aimed to determine the myogenic and regenerative capacity of MuSC, and their transcriptomic after exposure to prematurity-related conditions.

Sprague-Dawley pups (males and females) were exposed to hyperoxia (80% O<sub>2</sub>) from day 3 to 10 of life or kept in room air (control). Single cell RNA sequencing (scRNAseq) as well as in vivo and in vitro analyzes were carried out to evaluate myogenic capacity of MuSCs and muscle regeneration in 4 weeks juvenile rats.

Neonatal exposure to hyperoxia led to a ~50% reduction in the number of MuSCs in uninjured muscle and with an impairment of the regeneration process after injury. In vitro, the diameter of the myotubes formed was reduced. scRNAseq analysis revealed an upregulation of the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway in muscle stem cells affecting their ability to differentiate. Treatment with TNF $\alpha$  inhibitor Infliximab reversed the phenotype.

In summary, our results show that transient neonatal hyperoxia impairs the pool of MuSCs and their regenerative capacity through upregulation of inflammatory pathways. These findings could explain the impaired post-natal growth and the lower muscle size and strength observed in prematurely born individuals.

## 27 LE BÉNÉFICE SEXE-DÉPENDANT DES VITAMINES B DANS UN MODÈLE MURIN D'INSUFFISANCE CARDIAQUE EST ASSOCIÉ À UN REMODELAGE DIFFÉRENTIEL DU PROFIL INDIVIDUEL DES TRIGLYCÉRIDES.

DAVID, Chloé<sup>1,2</sup>, Deschênes, S.<sup>2</sup>, Bouchard, B.<sup>3</sup>, Daneault, C.<sup>3</sup>, Robillard Frayne, I.<sup>3</sup>, Shi, YF.<sup>2</sup>, Higgins, ME.<sup>2</sup>, Tardif, JC.<sup>2,4</sup>, Ruiz, M.<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

<sup>2</sup>Centre de recherche de l'institut de cardiologie de Montréal.

<sup>3</sup>Plateforme de métabolomique du centre de recherche de l'institut de cardiologie de Montréal.

<sup>4</sup>Département de Médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal.

<sup>5</sup>Département de Nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal.

**Introduction :** L'insuffisance cardiaque (IC) implique des perturbations du métabolisme cardiaque et lipidique nécessitant des alternatives thérapeutiques. **L'objectif** est d'évaluer le bénéfice d'une diète semi-synthétique enrichie en vitamines B3, B9 et B12 (VitB) dans un modèle murin d'IC selon l'hypothèse que cette diète améliorera le profil cardiaque et lipidique. **Méthodologie :** Des souris mâles/femelles ont subies une constriction de l'aorte transverse (TAC) avant randomisation selon une diète  $\pm$  VitB. **Résultats :** Chez les femelles, VitB a amélioré i) la survie (+ 8.1 semaines), ii) la fraction d'éjection (+22%) et iii) l'hypertrophie (-24%) avec une diminution de la fibrose cardiaque impliquant une réduction des transcrits des collagènes 1/3 (-30%/-19% respectivement) et de la concentration en hydroxyproline (-32%), observations également faites dans le poumon. Aucun bénéfice n'a été retrouvé chez les mâles. La lipidomique plasmatique non ciblée en spectrométrie de masse a révélé une diminution des triglycérides (TG ; 45%) chez les femelles TAC normalisée par les VitB. Chez les mâles TAC, une augmentation des TG (de 35 à 210%) est observée, profil amplifié par les VitB. L'identification des chaînes des TG révèle un profil différentiel dans la composition selon le sexe et le traitement. Chez les femelles VitB, les TG augmentés (1,6 à 2,1 fois) sont longs et polyinsaturés mais, chez les mâles VitB, ils sont plus courts et saturés (1,2 à 5,2 fois). **Discussion :** Notre étude montre un dimorphisme sexuel dans la réponse aux VitB en faveur des femelles impliquant un remodelage lipidomique favorisant les TG de nature cardioprotectrice.

28 **ROLE DE ERK3 DANS LE REMODELAGE DE LA CHROMATINE PAR LES COMPLEXES BAF DANS LE CANCER DU SEIN.**

Fadia BOUDGHENE-STAMBOULI<sup>1,2</sup>, Pierre PRIAM<sup>1</sup>, Baptiste DUMETIER<sup>1</sup>, Joaquim JAVARY, Julie LESSARD<sup>1</sup>, Sylvain MELOCHE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute de Recherche en Immunologie et Cancer, Montréal, Canada

<sup>2</sup>Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

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.

29 **ACTIVATION DES PROJECTIONS ENTRE LE CORTEX INFRALIMBIQUE ET LE NOYAU ACCUMBENS ET LA RECHUTE A LA RECHERCHE DE COCAÏNE INDUITE PAR DES STIMULI ASSOCIES A LA DROGUE.**

Hajer E ALGALLAL<sup>1</sup>, Domiziana Casale, Shaghayegh Najafipashaki<sup>1</sup>, Audrey Pomerleau<sup>1</sup>, Isabel Laplante<sup>1</sup> and Anne-Noël Samaha<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal.

<sup>2</sup>Groupe de recherche sur la signalisation neurale et la circuiterie (SNC), Faculty of Medicine, Université de Montréal;

<sup>3</sup>Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Cerveau et l'Apprentissage, Université de Montréal.

Cocaine addiction involves relapse to drug use, often triggered by drug-associated cues. Drug cues can be conditioned stimuli (CSs) that occur after drug intake and that are paired with drug effects. Drug cues can also be discriminative stimuli (DSs), which are present independent of drug seeking actions, and which inform about drug availability. Infralimbic cortex (IL) projections to the nucleus accumbens (NAc) shell mediate CS-induced cocaine relapse. Less is known about how this circuit contributes to DS-triggered cocaine relapse. Here we determined the effects of activating IL-Shell neurons on DS and CS-induced relapse after intermittent cocaine use. Female Sprague-Dawley rats had viral-mediated gene expression of designer receptors exclusively activated by designer drugs (DREADDs) in the IL. The rats then self-administered cocaine during 12 intermittent-access sessions (5-min cocaine ON/25-min cocaine OFF, 4h/session). During each session, a discrete light (DS+) signaled each cocaine ON period and a different light signaled each cocaine OFF period (DS-). During DS+/ON periods, each cocaine infusion was also paired with a light-tone stimulus (CS+). Four weeks after the last session, rats received a DS and CS-induced cocaine seeking test as well as a test for instrumental responding reinforced by these cues. Immediately before the tests, rats received clozapine N-oxide or aCSF injections into the NAc shell to activate IL terminals. The DS+, alone or in combination with the CS+, triggered higher rates of cocaine seeking compared to the CS+, and IL-Shell activation significantly reduced cocaine seeking evoked by the DS+ and DS+/CS+ combined. In parallel, instrumental responding reinforced by the DS+ and CS+ was similar, suggesting comparable conditioned reinforcing effects, and IL-Shell activation also significantly decreased these effects. These findings highlight the contributions of IL-Shell neurons to the response to cocaine-associated cues after abstinence. This work could inform targeted neuronal manipulations as anti-relapse treatments.

**Key words:** Chemogenetics, Cocaine self-administration, Infralimbic cortex, Nucleus accumbens shell, Intermittent Access.

30 **L'ESTRADIOL, PAR LE BIAIS DES RÉCEPTEURS ERβ ET GPER, PROTÈGE LES FEMELLES CONTRE L'ALTÉRATION DU COUPLAGE NEUROVASCULAIRE INDUITE PAR L'INTERLEUKINE-17A.**

YOUWAKIM, Jessica<sup>1,2,3,4</sup>; Vallerand, D<sup>1</sup> Le Gac<sup>1,2,3,4</sup>, B Barbeau-Grégoire, M<sup>1</sup> et Girouard, H<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal.

<sup>2</sup>Groupe de Recherche Universitaire sur le Médicament (GRUM).

<sup>3</sup>Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Cerveau et l'Apprentissage (CIRCA).

<sup>4</sup>Groupe de recherche sur la Signalisation Neuronal et la Circuiterie (SNC).

Le sexe et le statut hormonal influencent fortement l'apparition de maladies cérébrovasculaires. Ces maladies sont associées à un déséquilibre entre les cellules immunitaires pro et anti-inflammatoires en faveur d'une plus grande production de cytokines pro-inflammatoires. Chez les mâles, l'interleukine-17 (IL-17A) altère le couplage neurovasculaire (CNV), soit le lien dynamique entre l'activité neuronale et l'apport sanguin local. De plus, le CNV est altéré chez les mâles hypertendus tandis que les femelles sont

protégées par l'estradiol. Cette altération chez les mâles est médiée par l'IL-17A. Étant donné la diminution des niveaux d'estradiol observé dans la ménopause, notre hypothèse stipule que l'estradiol protège les femelles de l'altération du CNV causée par l'IL-17A. Dans cette étude, une pompe osmotique libérant de l'IL-17A de façon constante a été implantée chez des souris mâles et femelles. Un sous-groupe de femelles a été ovariectomisé (OVX) et traité ou non avec de l'estradiol. D'autres femelles ont reçu des antagonistes du récepteur (ER)  $\alpha$ , du ER $\beta$  ou de GPER afin d'évaluer l'implication de ces récepteurs. Suite au traitement, le CNV a été évalué par débitmétrie laser Doppler en réponse à des stimulations des vibrisses. Nos résultats montrent que l'IL-17A n'altère pas le CNV chez les femelles contrairement aux mâles. Cette protection est perdue chez les femelles OVX, mais est restaurée par un traitement à l'estradiol. L'inhibition d'ER $\beta$  et de GPER, mais pas d'ER $\alpha$ , conduit à l'altération du CNV par l'IL-17A. Nos résultats suggèrent que l'estradiol, par l'entremise de ER $\beta$  et GPER, protège contre les dysfonctionnements cérébrovasculaires induits par l'IL-17A.

### 31 CONCEPTION DE MATRICES INJECTABLES MACROPOREUSES POUR LATHÉRAPIE CELLULAIRE DU CANCER.

**Pakshid HOSSEINZADEH**<sup>1,2</sup>, Ali Ahmadi<sup>1,3</sup>, Sophie Lerouge<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Biomatériaux et BioFabrication (BBF), Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup>Biomedical Engineering Institute, School of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

<sup>3</sup>Department of Mechanical Engineering, École de Technologie Supérieure (ÉTS), Montreal, Canada

Hydrogels are increasingly used as scaffold for cell therapy, but their low porosity limits cell growth and access to nutrients and oxygen. While creating an implantable porous scaffold is easy, designing an injectable 3D porous scaffold (IMS) is challenging, especially when the complete process must be cell compatible. In this PhD, we focus on the development of an IMS for local growth and delivery of T lymphocytes (cTL) in the tumor's vicinity as cancer immunotherapy treatment. Our group has developed an injectable chitosan hydrogel (CH), and its *in vivo* testing in a cancer model showed its efficacy to prevent tumor growth, but with limited durability, probably due to lack of colony growth.

The main hypothesis is that enhancing the porosity of the scaffold to 50-150  $\mu\text{m}$  pore size will increase the product efficacy. Two approaches are used: 1) Porogen: Gelatin Particles (GPs), 50  $\mu\text{m}$  diameter, are added as sacrificial porogens. 2) Air injection: Air bubbles,  $\approx 100\mu\text{m}$  diameter, can be formed in the CH with a BBF-designed printing-head, which will be optimized. For scaffold characterization, the pores are studied by confocal microscopy; and cell survival and growth are studied by Live/dead and Alamarblue. The gelation kinetic and short-term mechanical properties will be studied by rheometry.

We have already obtained promising results with the GPs, pore size  $66\pm 11\mu\text{m}$ , and bubbles, pore size  $117\pm 45\mu\text{m}$ . Also, the results show better Jurkat cells cluster formation and proliferation compared to controls. This innovative IMS could help improve certain solid cancers treatment, for which implantable scaffolds are not an option.

**Key words:** Injectable hydrogels, Macroporous hydrogel, Cancer cell therapy

### 32 DÉVELOPPEMENT DE L'UTILISATION DE L'OPTOPHYSIOLOGIE SERS POUR L'ÉTUDE DE LA NEUROTRANSMISSION.

**Soraya PAQUEREAU--GABOREAU**, Felix Lussier, Jean-François Masson, Louis-Eric Trudeau  
Département de neurosciences, Faculté de Médecine, Université de Montréal

Les neurotransmetteurs sont des messagers chimiques jouant un rôle critique dans le transfert d'information d'un neurone à l'autre dans le système nerveux. La détection de ces neurotransmetteurs est critique afin de mieux comprendre le fonctionnement normal du cerveau ainsi que les maladies du cerveau, telles que la maladie de Parkinson. Ceci est typiquement effectué grâce à des techniques telles que l'électrophysiologie et diverses approches électrochimiques. Bien qu'ayant permis d'énormes avancées, ces techniques sont limitées. Afin d'atteindre une meilleure compréhension du cerveau, il est essentiel de développer de nouvelles approches. En effet, la détection simultanée et en temps réel de plusieurs neurotransmetteurs permettront d'obtenir une conformation neurochimique spécifique pour les cerveaux sains et pathologiques. Des travaux récents effectués par les laboratoires Masson et Trudeau sur des préparations de neurones en culture ont démontré le potentiel de la technique d'optophysiology basée sur la spectroscopie Raman exaltée de surface (SERS) pour détecter simultanément plusieurs neurotransmetteurs incluant le glutamate, la dopamine, le GABA et l'acétylcholine. L'objectif du projet est le développement de cette approche en la combinant avec l'optogénétique sur des cultures de neurones et de l'appliquer à des tranches de cerveau. Cette approche nouvelle d'optophysiology pourrait à terme ouvrir la voie afin de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux impliqués dans la maladie de Parkinson et de contribuer au développement de thérapies curatives.

### 33 ACIDE URIQUE ET COMPLICATIONS COGNITIVES DE LA CIRRHOSE DU FOIE : CONCLUSIONS TIRÉES D'UN MODÈLE MURIN.

**Sydnée L'ÉCUYER**<sup>1,2</sup>, Farzaneh Tamnanloo<sup>1,3</sup>, Mariana Oliveira<sup>1</sup>, Mélanie Tremblay<sup>1</sup>, Emmanuel Charbonney<sup>1,3</sup>, Christopher F. Rose<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Labo Hépatologie-Neuro, CRCHUM

<sup>2</sup> Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

<sup>3</sup> Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal

**Introduction:** Environ 40% des patients cirrhotiques présentent des troubles cognitifs. L'acide urique (AU) est reconnu pour son effet délétère sur le cerveau. Cette étude vise à explorer les altérations comportementales et lésions cérébrales dans un modèle

murin de cirrhose et hyperuricémie.

**Méthodes :** Nos animaux sont divisés en 4 groupes combinant la cirrhose (S (contrôle) ou B (ligature de la voie biliaire)) et l'hyperuricémie (R (diète régulière) ou H (diète 3% AU)). Des prélèvements sanguins aux jour 7 et 28 permettent de mesurer l'AU plasmatique avant l'évaluation de la mémoire et de l'anxiété. Au jour 33, les foies sont inclus en paraffine pour évaluer la sévérité des lésions hépatiques. Le cortex frontal, l'amygdale et l'hippocampe sont également isolés pour analyser la perte neuronale en évaluant l'apoptose par l'activité enzymatique de la caspase-3 ainsi que par Western Blot et immunohistochimie (NeuN et SMI311).

**Résultats :** Aucune altération de la sévérité des lésions hépatiques n'est constatée entre les groupes BR et BH. Une augmentation de l'AU circulant aux jours 7 et 28 est détectée dans le groupe BH. Au jour 14, la mémoire à court terme diminue et l'anxiété augmente chez les BH. Associé à ces altérations comportementales, une augmentation de l'apoptose et une diminution des marqueurs neuronaux dans les trois régions cérébrales étudiées est observé chez les animaux BH.

**Conclusion :** Chez les animaux cirrhotiques, l'hyperuricémie entraîne des altérations précoces au niveau de l'anxiété et de la mémoire associées à une augmentation de l'apoptose et de la perte neuronale dans le système limbique.

#### 34 ETUDE DE L'IMMUNOPEPTIDOME DES CELLULES SÉNESCENTES.

Anthony SONN<sup>1,2</sup>, Georgio MANSOUR NEHMO<sup>1,2</sup>, Joana OSCHWALD<sup>1</sup>, Christian BEAUSEJOUR<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal,<sup>2</sup>: CHU Ste-Justine.

La sénescence est un mécanisme de défense cellulaire empêchant la division cellulaire de manière permanente. Les cellules sénescences jouent un rôle important dans l'apparition et la croissance de cellule tumorale notamment par les molécules qu'elles sécrètent dans le micro-environnement (SASP). Le SASP joue aussi un rôle dans la résistance des cellules cancéreuses à la mort par le système immunitaire. Beaucoup de recherches sont en place pour essayer d'éliminer les cellules sénescences pour faciliter la mort des cellules cancéreuses. En ce sens, nous avons étudié l'ensemble des peptides présentés par le CMH de classe I à la surface de cellules sénescences. Cette analyse nous a permis d'identifier des peptides spécifiques aux cellules sénescences, nous souhaitons étudier le potentiel immunogénique de ces peptides. Nous pensons qu'il peut exister une population de cellules lymphocytes T CD8+ capable de reconnaître le complexe CMH-peptide spécifique des cellules sénescences. Ainsi, notre projet comporte plusieurs objectifs : Identifier si des cellules T CD8+ peuvent reconnaître ces peptides et étudier leurs capacités à s'activer suite à cette reconnaissance. Observer si ces cellules T CD8+ sont capables d'éliminer les cellules sénescences. Finalement, après avoir confirmé ces premiers objectifs, nous voulons séquencer le TCR des cellules T CD8+ et procéder à la production de CAR-T dans un but sénolytique dans la lutte contre le cancer.

#### 35 VALVES CARDIAQUES BIOMIMÉTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES VALVULOPATHIES CARDIAQUES CONGÉNITALES PÉDIATRIQUES.

Arman JAFARI<sup>1,2</sup>, Gregor Andelfinger<sup>2</sup>, Houman Savoji<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Engineering, Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine.

<sup>2</sup> Research Center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal.

Significant drawbacks associated with the current mechanical and bioprosthetic heart valves underline the necessity of the creation of alternative options. The aim of this study was to develop highly precise 3D printed heart valves. The selected materials provided us the required mechanical, rheological, and biological characteristics. Collectively, this research introduced new tailored inks to 3D print large, sophisticated constructs without the need for a supporting bath or strands. The mechanical properties were shown to be comparable to the native valve leaflets, and the hydrogels are capable of withstanding cyclic compressions with similar frequencies to a native heart (i.e., 1 Hz). Scaffolds supported valvular interstitial cell growth with fibroblastic phenotype and expression of Vimentin and  $\alpha$ -SMA. In vitro hemocompatibility assessments proved minimal hemolysis and low thrombogenicity of the hydrogels. Subcutaneous implantation showed that fabricated non-chronic inflammation response and subsequent resorption and remodeling of the hydrogels. In vitro hydrodynamic assessment of 3D-printed heart valves confirmed that they can withstand aortic conditions. Leaflets' opening and closing during cyclic pulsatile flows were observed, and printed valves could function properly with no regurgitation and stenosis for the bioprosthetic-like valve and no regurgitation and mild stenosis for the tri-leaflet valve.

#### 36 LA PHARMACOGÉNÉTIQUE DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES SUBISSANT UNE TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHE HÉMATOPOÏÉTIQUE.

Covida MOOTOOSAMY<sup>1,2</sup>, Vincent Gagné<sup>1</sup>, Charlenn Flament<sup>1</sup>, Marc Ansari<sup>1</sup>, Yves Théorêt<sup>1,3</sup>, Antoine Chatelain-Laflamme<sup>1</sup>, Henrique Bittencourt<sup>1</sup> & Maja Krajcinovic<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Charles-Bruneau Cancer Center, CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, H3T 1C5, Canada.

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, QC, H3T 1J4, Canada.

<sup>3</sup> Department of Pharmacology & Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, QC, H3T 1J4, Canada.

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est une complication fréquente de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (HSCT). Elle se produit après que les cellules immunitaires du donneur attaquent les tissus du receveur. Les gènes codant pour les antigènes leucocytaires humains (HLA) peuvent contribuer au développement de la GVHD. Cette étude vise à évaluer les associations entre les polymorphismes des allèles HLA avec GVHD, pour développer un modèle

prédicatif de GVHD.

Les participants sont de la biobanque du CHU Sainte-Justine et d'une étude multicentrique. Ils sont répartis dans une cohorte de découverte (n = 87) et une cohorte de réplication (n = 154). Les génotypes ont été obtenus par séquençage d'exome entier (WES) et par PCR spécifique de l'allèle.

Cinquante-huit allèles HLA avec une fréquence de porteur > 5% ont été identifiés à partir des données WES et analysés avec GVHD aiguë (grades 2-4). Les allèles HLA-DRB107:01 (p = 0,004), HLA-B15:01 (p = 0,009) et les deux (p < 0,001) sont associés à un risque de GVHD plus élevé. Ces associations sont présentes chez les donneurs et receveurs compatibles et non-appariés; et absentes chez les compatibles et appariés. Cette différence est dû à la présence d'une incompatibilité non-permissible de l'épitôme de la cellule T de l'allèle HLA-DPB1, en présence de HLA-DRB107:01 (p = 0,008), HLA-B15:01 (p = 0,015) ou les deux (p = 0,000). HLA-DPB1 n'est pas inclus dans les tests de compatibilités standards. Des analyses sont en cours dans la cohorte de réplication pour valider ces résultats.

### 37 ADMINISTRATION DIFFÉRÉE D'UN MODULATEUR ALLOSTÉRIQUE DE L'IL-6R, HSJ633, PRÉVIENT L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ DÉCLENCHÉ PAR L'INFLAMMATION ET LES COMPLICATIONS NÉONATALES.

France CÔTÉ<sup>1,3</sup>, Aurélie Faucher<sup>2</sup>, Maria El-Azzi<sup>1</sup>, Marie-Pénélope Simard<sup>1</sup>, Béatrice Ferri<sup>1,3</sup>, Tiffany Habelrih<sup>1,3</sup>, Xin Hou<sup>3</sup>, Christiane Quiniou<sup>3</sup>, Sylvain Chemtob<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal; <sup>2</sup>Département de biologie, Faculté des Sciences, Université de Sherbrooke; <sup>3</sup>Centre de recherche Azrieli du CHU Sainte-Justine.

**Introduction:** Preterm birth (PTB) is a major cause of neonatal mortality and morbidity. Neonatal morbidity linked to PTB is associated with increased levels of IL-6 in amniotic fluid, fetal blood and gestational tissues (GT). Tocolytics currently used are ineffective to reduce PTB. We developed a small peptide, HSJ633, that targets IL-6R and administered prior to PTB induction prevents PTB and improves neonatal outcomes. We hereby determine the maximal delay in administering HSJ633 after induction of inflammation to prevent PTB.

**Methods:** CD1 pregnant mice were injected with LPS (4 µg/kg + 6 µg/kg i.p.) at gestational day (GD) 16 and 17 respectively. HSJ633 was injected 2h and 6h after the LPS injection at GD16. Prematurity, fetal mortality and morbidity rates were evaluated. Newborn weight was measured at PT1 (post-term) and PT7. Histological analysis following H&E staining of the lungs and intestines was performed at PT7.

**Results:** HSJ633, administered 2h post-LPS, significantly reduced prematurity rates from 83% to 45% (p<0.05, n=7). Neonatal survival was increased from 24% to 71% after HSJ633 (p<0.05, n=7). Pup weight at PT1 and PT7 in dams treated 2h after LPS was similar to that of mice in the sham group; whereas neonates of untreated LPS-injected mice weighed less (p<0.05, n=8-73). Interestingly, HSJ633, administered up to 2h post-preterm labor induction, decreased mRNA expression of pro-inflammatory cytokines and UAP (Il1b, Il6, Ccl2, Casp1, and Oxt) in gestational tissues. In terms of neonatal tissue integrity, maternal inflammation causes abnormal morphologies in two key organs: lung and intestine. HSJ633 enhances the integrity of these organs when administered 2h after LPS injection. This is evident in improved values comparable to the sham group for various parameters: alveolar density, average alveolar area, and intestinal diameter and villous height (p<0.05, n=5-14).

**Conclusion:** HSJ633 administration, 2h post-PTB induction, effectively reduces PTB and neonatal mortality rates while preserving progeny body mass growth. These findings emphasize IL-6's role in PTB and reveal HSJ633 as a promising drug candidate to safely prolong PTB in preterm labor subjects.

### 38 SMOC2 PROTÈGE CONTRE LES LÉSIONS RÉNALES AIGÜES MAIS PROMOUVOIR LA FIBROSE RÉNALE DANS LES LÉSIONS RÉNALES CHRONIQUES : INSIGHTS D'UN MODÈLE MURIN DE TOXICITÉ À L'ACIDE ARISTOLOCHIQUE.

Peng GAO<sup>1,2</sup>, Nathalie Henley<sup>2</sup>, Jonatan Barrera Chimal<sup>2</sup>, Casimiro Gerarduzzi<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal.

<sup>2</sup>Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

<sup>3</sup>Département de Néphrologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

**Introduction:** The plant-derived toxin, aristolochic acid I (AAI), is the cause of Balkan Nephropathy. High dose AAI exposure induces acute kidney injury (AKI), while chronic low dose exposure leads to renal fibrosis. AAI is specially taken up by renal tubular epithelial cells (TECs), leading to DNA damage. The matricellular protein SMOC2 has been associated with renal fibrosis in murine models by signaling through integrin receptors to promote the proliferation of fibroblast activation, but whether this mechanism operates in acute or chronic AAI-induced kidney injury is unknown.

**Methods:** SMOC2 KO and WT mice were subjected to 1) high-dose AAI injection, 2) repeated low-dose AAI injections. Mouse and human proximal tubular cells (HK-2) were exposed to AAI alone or in combination with recombinant SMOC2 (rSMOC2).

**Results:** *In Vivo:* Administration of high dose AAI to WT mice induced AKI 3 days later, characterized by tubular necrosis, with exacerbation observed in KO mice. However, chronic repeated low dose AAI injection in WT mice resulted in renal fibrosis by day 28, which was alleviated in KO mice.

*In Vitro:* AAI exposure induced SMOC2 expression in mTECs. rSMOC2 cotreatment with AAI synergized cell cycle arrest in HK-2 cells, while rSMOC2 alone had no effect.

**Conclusions:** Contrary to the detrimental role of SMOC2 in renal fibrosis, we unexpectedly discovered a protective role of SMOC2 in AKI, suggesting SMOC2 may be an important modulator of cellular injury after AKI by assisting cell cycle arrest, which allow more time for DNA damage to be repaired before mitosis.

**39 MIR-181A-DRIVEN DOWNREGULATION OF CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS THROUGH THE INHIBITION OF SREBP2 SUPPRESSES UM METASTASIS.**

**Wang RUI**, Pierre Hardy

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

**Background:** Uveal melanoma (UM), the most common primary intraocular malignancy in adults, is highly metastatic and associated with a dismal prognosis. From our previous study, miR-181a has been demonstrated to inhibit the development of UM and other malignancies. However, its effects on UM metastasis remain poorly understood.

**Methods:** To test the effect of miR-181a on UM metastasis, migration, invasion, cancer stem-like cell (CSC) properties, and epithelial to mesenchymal transition (EMT) processes were evaluated following treatment with either miR-NC or miR-181a in UM cells. The anti-metastatic activities of miR-181a were determined through xenografted models utilizing NOD/SCID mice, which received suprachoroidal injections of UM cells. Bulk RNA-sequencing was employed to further elucidate the mechanisms by which miR-181a affected metastasis. The expression of SREBP2 and cholesterol biosynthesis-related proteins in UM was assessed via qRT-PCR, Western blotting, and immunohistochemistry staining.

**Results:** We observed that miR-181a decreased the migration and invasion abilities of UM cells. Additionally, miR-181a attenuated the expression of EMT-related genes and cancer stem cell characteristics. RNA-sequencing revealed significant decreases in cholesterol and metabolism-related genes following miR-181a treatment. Cholesterol levels were elevated in UM cells, and miR-181a effectively lowered cholesterol levels in UM cells. Furthermore, SREBP2 levels were heightened in UM cells, and miR-181a effectively reduced SREBP2 expression. The overexpression of SREBP2 with plasmid reversed the effects of miR-181a. Moreover, miR-181a reduced the metastasis of suprachoroidal UM xenograft models.

**Conclusions:** The miR-181a-driven downregulation of cholesterol biosynthesis via the inhibition of SREBP2 suppresses UM metastasis.

**40 ROLE OF DNA METHYLATION ON 15-LIPOXYGENASE-1 GENE EXPRESSION IN OSTEOARTHRITIS.**

**Sami G ALSABRI**<sup>1</sup>, Gadid G. Guedi<sup>1</sup>, Mehdi Najari<sup>1</sup>, Makram Merimi<sup>2</sup>, Frédéric Lavoie<sup>3</sup>, Detlev Grabs<sup>4</sup>, Julio Fernandes<sup>3</sup>, Jean-Pierre Pelletier<sup>1</sup>, Johanne Martel-Pelletier<sup>1</sup>, Mohamed Benderdour<sup>3</sup>, Hassan Fahmi

<sup>1</sup>Osteoarthritis Research Unit, University of Montreal Hospital Research Center (CRCHUM), Montreal, QC, Canada,

<sup>2</sup>Laboratory of Experimental Hematology, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB), Bruxelles, Belgium,

<sup>3</sup>Orthopedics Research Laboratory, Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Québec, H4J 1C5, Canada

<sup>4</sup>Department of anatomy, Research Unit in Clinical and Functional Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada.

**Objective and design:** Osteoarthritis (OA) is the most prevalent type of arthritis and a major contributor to physical impairment with a significant financial impact. OA. Pain, stiffness, and a restricted range of motion are the primary signs and symptoms of OA. Genetics, age, obesity, joint damage, and knee malalignment are risk factors for OA. Numerous anti-inflammatory and immunomodulatory lipid mediators are produced by 15-lipoxygenase-1 (15-LOX-1), which has been shown to have protective effects against a number of inflammatory diseases, including OA. The purpose of this study was to assess the expression of 15-LOX-1 in the cartilage of OA patients and normal donors, as well as to ascertain whether DNA methylation controls this expression.

**Methods:** Cartilage samples were collected from both OA-affected at the time of total knee replacement surgery, and normal knee joints during autopsy. Real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to assess the expression of 15-LOX-1. Using 5-Aza-2'-deoxycytidine (5-Aza-dC), a DNA methyltransferase inhibitor, the significance of DNA methylation in 15-LOX-1 expression was evaluated. Using a CpG-free luciferase vector, the impact of CpG methylation on the activity of the 15-LOX-1 promoter was assessed. Pyrosequencing was used to ascertain the 15-LOX-1 promoter's DNA methylation status.

**Results:** Compared to healthy cartilage, OA showed increased expression of 15-LOX-1. 15-LOX-1 mRNA levels were upregulated in chondrocytes treated with 5-Aza-dc, and 15-LOX-1 promoter activity was downregulated in vitro through methylation. The methylation status of the 15-LOX-1 gene promoter did not differ between cartilage from normal and OA cartilage.

**Conclusion:** In OA cartilage, there was an increased expression level of 15-LOX-1, which might be related to a healing process. The methylation status of 15-LOX-1's promoter was not linked to its upregulation in OA cartilage, indicating that alternative mechanisms may be at play.

**Key words:** 15-LOX-1, cartilage, osteoarthritis, chondrocyte, epigenetics, DNA methylation.

**41 IMPORTANCE DE L'INTERACTION ENTRE PROGÉNITEURS FIBRO-ADIPOGÉNIQUES ET LIPIDES BIOACTIFS LORS DE LA RÉGÉNÉRATION MUSCULAIRE ET DANS UN CONTEXTE DE DYSTROPHIE.**

**MOLINA, Thomas**<sup>1</sup>, Fabre, P<sup>1</sup>, Deprez, A<sup>1</sup>, Rieger L<sup>1</sup>, Pellerito O<sup>3</sup>, Tellier L<sup>2</sup>, & Dumont, N<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

<sup>2</sup>École de réadaptation, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

**Background:** Myogenesis relies on muscle stem cells (MuSCs); however, Fibro-adipogenic progenitors (FAPs), a type of muscle-specific mesenchymal stem cells, play a crucial role in the regulation of their function. Excessive accumulation of FAPs can lead to fibrofatty tissue deposition, as observed in diseases like Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). While some paracrine factors have been identified to control FAPs accumulation, the role of bioactive lipids in FAPs biology remains unknown. This research project aims to uncover the regulatory network between bioactive lipids and FAPs, and their impact on muscle regeneration and diseases.

**Results:** Single-cell RNA analysis revealed that FAPs express COX2, the enzyme responsible for prostaglandin-E2 (PGE2) production and that they are the main source of this bioactive lipid. Co-culture experiments demonstrated that PGE2 acts as a paracrine factor secreted by FAPs to stimulate MuSC proliferation. Conditional knockout of COX2 in FAPs resulted in defective muscle regeneration. FAPs were found to express PGE2 receptors, especially EP4, suggesting an autocrine effect on their biology. Treatment with PGE2 inhibited FAPs' proliferation in vitro. RNAseq analysis revealed the activation of apoptosis-related processes. In vivo experiments using mdx mice, a model of DMD, showed that PGE2 treatment reduced FAPs count, and improved muscular strength compared to vehicle-treated mice.

**Conclusions:** The production of PGE2 by FAPs has both paracrine and autocrine effects, stimulating MuSC proliferation while limiting FAPs expansion and plays a critical role to coordinate muscle regeneration. These findings offer potential therapeutic strategies for diseases characterized by impaired muscle regeneration, and fibrosis, such as DMD

## Présentations par affiche (Bloc II)

### 42 UN TRAITEMENT AVEC LA COLCHICINE EMPÊCHE-IL LA RÉAPPARITION DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE APRÈS UNE ABLATION PAR CATHETER ? IDENTIFICATION DE DIFFÉRENCES LIÉES AU SEXE.

Abir ATTIA <sup>(1)</sup>, Ewen Le Quilliec <sup>(1)</sup>, Charles-Alexandre LeBlanc <sup>(1)</sup>, Feng Xiong <sup>(2)</sup>, Patrice Naud <sup>(2)</sup>, Jiening Xiao <sup>(2)</sup>, Colombe Roy <sup>(2)</sup>, Billie Chouinard <sup>(2)</sup>, Martin Sirois <sup>(3)</sup>, Jean-François Tanguay <sup>(1)</sup>, Martin Aguilar <sup>(1)</sup>, Jean-Claude Tardif <sup>(1)</sup> et Roddy Hiram <sup>(1)</sup>

<sup>1</sup>Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Institut de Cardiologie de Montréal

<sup>2</sup>Institut de Cardiologie de Montréal

<sup>3</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Institut de Cardiologie de Montréal.

**Introduction :** L'ablation par cathéter (ABLA) permet de cautériser l'oreillette gauche (OG) pour limiter les troubles du rythme cardiaque comme la fibrillation auriculaire (FA). Paradoxalement, la FA peut réapparaître chez 10 % des patients après 30 jours et +50 % après 12 mois, potentiellement à cause de l'inflammation générée par l'ABLA. La Colchicine, un médicament anti-inflammatoire prescrit contre la goutte, permettrait d'empêcher la récurrence de FA suite à l'ABLA.

**Hypothèse :** Un traitement préventif avec la Colchicine, initié avant l'ABLA, diminue le risque de FA post-ABLA.

**Méthodologie :** Des rats Wistar mâles et femelles (225-275g) ont été répartis en 4 groupes : Sham (ayant subi une opération sans ABLA) ou ABLA, traités avec la Colchicine (1 mg/kg/jour) ou une dose équivalente de solution physiologique, 2 heures avant la chirurgie. Des études électrophysiologiques et échocardiographiques ont été faites au jour(J)1 et J3 post-ABLA. Une cartographie optique *ex-vivo*, des analyses histologiques de fibrose auriculaire et des évaluations géniques et protéiques ont été réalisées à J3.

**Résultats :** L'induction de FA post-ABLA, ainsi que la fibrose et l'inflammation de l'OG ont significativement augmenté chez les rats ABLA non-traités, comparés aux Sham. Le traitement préventif avec la Colchicine a significativement diminué ces paramètres. De plus, les rats femelles étaient moins susceptibles de développer une FA post-ABLA que les mâles, et ce bénéfice était renforcé par le traitement à la Colchicine.

**Conclusion :** La colchicine se profile comme un candidat potentiel pour prévenir et traiter l'induction de FA post-ABLA lorsqu'elle est administrée avant la procédure.

### 43 UNE PLATEFORME DE CRIBLAGE À HAUT-DÉBIT À BASE DE NANOANTENNES FLUORESCENTES.

Achille VIGNEAULT, Ly-Ann Moreville, Dominic Lauzon, Alexis Vallée-Bélisle.

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

Département de chimie, Faculté des Arts et des Sciences Université de Montréal

Le laboratoire du Pr. Vallée-Bélisle a récemment développé une technologie permettant de caractériser l'activité de protéines à l'aide de nanoantennes fluorescentes. Ces nanoantennes sont composées d'une petite molécule fluorescente reliée à un point d'attache à la protéine par un bras flexible à base d'ADN ou de polyéthylène glycol (PEG) de longueur variable. Nous possédons présentement une centaine de nanoantennes ayant des interactions distinctes avec les protéines évaluées, avec pour but de caractériser les changements conformationnels. Selon les caractéristiques de chaque protéine, différentes antennes peuvent réagir.

La grande force de ce système est la grande variété de combinaisons possibles, qui permet de trouver des nanoantennes différentes pour une grande variété de protéines étudiées. Cependant, pour réaliser le plein potentiel de ces antennes, il faut une méthode permettant d'identifier rapidement les antennes permettant de détecter les changements conformationnels de la protéine désirée, pour permettre ensuite d'étudier ces derniers plus en détail.

Pour cela, les nanoantennes ont été adaptées à l'utilisation dans des plaques 96-puits, ce qui nécessite une variété de contrôles et d'outils statistiques afin d'obtenir des données solides sur l'activité des nanoantennes. Comme preuve de concept, la fonction de la protéine staphylococcale A et son interaction avec les anticorps humains a été caractérisée à partir de la librairie de nanoantennes, avec comme but futur de mesurer l'efficacité d'agents anti-microbiens.

### 44 EFFET DE SESSIONS D'AUTO-ADMINISTRATION DE COCAÏNE PROLONGÉES OU COURTES SUR LA RECHUTE INDUITE PAR DES STIMULI ASSOCIÉS À LA DROGUE APRÈS ABSTINENCE.

MAINVILLE-BERTHIAUME, Amélie., ALGALLAL, H., HAZEM, S., GODBOUT, C., SAMAHA, A-N.

Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, Département de Pharmacologie et Physiologie.

Les stimuli liés à la cocaïne sont reconnus pour déclencher des rechutes. Des études sur les rats ont confirmé que ces stimuli induisent un comportement de recherche de drogue. Les sessions d'auto-administration plus longues chez les rats (4-6 heures) semblent renforcer davantage ces comportements comparés aux sessions plus courtes (1-2 heures), suggérant que l'usage prolongé de la drogue peut induire des changements importants pour l'addiction. Cependant, ces travaux ont utilisé des procédures où les rats consommaient de la cocaïne en continu, alors que la consommation humaine de cocaïne est intermittente. Nous avons donc utilisé un modèle d'auto-administration intermittente (IntA) de cocaïne chez le rat pour déterminer comment la quantité de cocaïne consommée influençait la rechute déclenchée par des signaux environnementaux associés à la drogue.

Vingt-cinq rats Sprague Dawley ont été entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne de manière intermittente lors de sessions

quotidiennes de 2 ou 4 heures, où les périodes de disponibilité de la cocaïne (5-minutes) alternaient avec des périodes de non-disponibilité (25-minutes). Un stimulus discriminatif positif (une lumière ; DS+) signalait la disponibilité de la cocaïne et chaque injection était associée à un stimulus audiovisuel (un stimulus conditionné, CS+). Pendant les périodes de cocaïne non-disponible, un stimulus discriminatif négatif (une autre lumière ; DS-) indiquait l'indisponibilité de la cocaïne, et les appuis sur le levier produisaient un CS- sans administration de cocaïne. Après 4 jours d'abstinence, nous avons comparé la rechute déclenchée par une réexposition aux stimuli, puis après 1 mois, la rechute déclenchée par une réexposition à la cocaïne (ou salin) combinée à la présentation des stimuli.

Après 4 jours d'abstinence, les rats dans les groupes de 2 h et 4 h présentent une tendance à démontrer une plus grande vulnérabilité à la rechute lorsque le DS+ est présenté, comparé à la présentation des autres signaux. Après réexposition à la cocaïne, les rats ont rechuté plus vigoureusement qu'après injection de salin, en particulier en présence du DS+, indiquant qu'une interaction entre les effets de la cocaïne et ceux de stimuli associés à la disponibilité de la drogue détermine le risque de rechute. Il n'y avait pas de différence entre les groupes 2 et 4h, indiquant que les 2 groupes avaient tous deux atteint des niveaux de consommation favorisant la rechute.

#### 45 DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE 3D DE SPHÉROÏDES DE CO-CULTURE DE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES ET DE FIBROBLASTES POUR LA DÉCOUVERTE DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX.

Federico GRANADOS UNGER<sup>1,2</sup>, Anaïs Darracq<sup>1,2</sup>, Noël Raynal<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

<sup>2</sup>Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine

Drug discovery in oncology currently relies on preclinical studies using cancer cells growing in two-dimensional (2D) culture. However, 2D culture poorly reflects tumour biology, as it lacks the three-dimensional (3D) architecture that impacts the response of malignant cells to drug treatment. This has led to the development of 3D tumour spheroids for pharmacological studies. The goal of our research is to develop more complex culture conditions, such as 3D co-culture, which may better recapitulate *in situ* tumours.

To achieve this goal, we developed a 3D co-culture model of non-small cell lung cancer (NSCLC) and lung fibroblasts, where fluorescently labelled MRC-5 lung fibroblasts were co-cultured with A549 NSCLC cells. The proportion of alive/dead cells of these two cell populations was determined after 1, 2 and 3 weeks of co-culture using flow cytometry.

At the start of co-culture, the distribution of viable fluorescently labelled MRC-5 cells in the spheroids was  $33.03\% \pm 4.09$ . Then, at weeks 1, 2 and 3 of co-culture, the proportion of these cells decreased to  $11.46\% \pm 6.54$ ,  $4.39\% \pm 1.70$ , and  $3.98\% \pm 1.99$ , respectively. At week 1 of co-culture, the proportion of viable lung fibroblasts in our model recapitulates that of *in situ* tumours (10%). Thus, we have defined the 3D co-culture conditions that will be used for subsequent phenotypic and transcriptomic characterization, as well as for the determination of the spheroids' therapeutic sensitivities. In summary, we have developed a more complex model to further explore NSCLC pathology and pharmacological vulnerabilities.

#### 46 ANALYSE DE L'EMG DU BICEPS CHEZ DES PERSONNES AVEC AMPUTATION SOUS LE COUDE.

EKRADI Leila, Aghajamaliaval P, Sleem F, Mathieu P.A

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

Avec une amputation sous le coude, le contrôle d'une prothèse myoélectrique pourrait être facilité par l'identification des sources électriques (dipôles) à l'intérieur du biceps lesquels génèrent les signaux électromyographiques (EMG) enregistrés à sa surface car on pourrait optimiser la configuration des électrodes de surface. On se sert de COMSOL pour modéliser le bras comme un cylindre à 4 couches et Matlab pour disposer d'un générateur de signaux EMG et d'un site où insérer la valeur RMS des 10 signaux EMG provenant du biceps. Des échanges entre ces logiciels permettent d'identifier les dipôles associés à chaque ensemble de 10 valeurs RMS provenant de 3 sujets amputés sous le coude (groupe A) et de 10 sujets normaux (groupe N). En position assise et debout avec 3 positions de la main, on trouve un nombre total de dipôles similaire chez ces 2 groupes même si l'amplitude des signaux du groupe A est moindre que celle du groupe N. En position assise pour le groupe A, le nombre de dipôles est plus grand dans le chef long que dans le chef court (20 vs 16) et en position debout, les dipôles sont plus nombreux dans le chef court (26 vs 10). Chez le groupe N en position assis, les dipôles sont plus nombreux dans le chef court et en position debout, plus nombreux dans le chef long. Cette différence importe peu pour une personne amputée pourvu que le nombre de dipôles demeure élevé.

#### 47 PLASTICITÉ PHÉNOTYPIQUE DES TREGS MÉDIÉE PAR L'ANGIOTENSINE II.

MASKALHA Mehdi M., Girouard Hélène

Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

Le projet explore la plasticité phénotypique des lymphocytes T régulateurs (Tregs) induite par l'angiotensine II. Cette dernière affecte la régulation de la pression sanguine et intervient dans des processus inflammatoires aggravant l'hypertension artérielle et ses effets sur le cerveau. L'IL17A, un cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les lymphocytes T helper 17 (Th17), altère le couplage neurovasculaire et amplifie la réaction inflammatoire.

Sous la direction de Dre Hélène Girouard et Dr Ciriaco A. Piccirillo, le projet vise à déterminer comment l'angiotensine II modifie le phénotype des Tregs et facilite leur conversion en Th17 productrices d'IL17A au niveau de la rate, des ganglions périphériques, et

des méninges. Ce changement fonctionnel soutient une inflammation chronique qui perturbe l'homéostasie vasculaire et le couplage neurovasculaire.

Les objectifs du projet incluent une étude *in vitro* pour voir si l'angiotensine II influence le phénotype des Tregs directement ou via les macrophages, et une étude *in vivo* analysant l'effet sur les Tregs chez la souris par cytométrie en flux (FACS). Les Tregs *in vitro* sont exposées à l'angiotensine II ou en coculture avec des macrophages. *In vivo*, des souris C57BL/6-Foxp3GFP sont traitées par angiotensine II ou en solution saline. Les analyses FACS post-traitement révèlent des sous-populations de Tregs et Th17.

Nous nous attendons à ce que l'angiotensine II provoque une production cytokinique pro-inflammatoire par les macrophages, stimulant la plasticité des Tregs vers un phénotype pro-inflammatoire et leur conversion en Th17.

#### 48 EXPRESSION DU COMPLEXE « PLAQUETTAIRE » CD41/CD61 SUR LES NEUTROPHILES DE PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Melissa DJOUANI<sup>1,2</sup>, Benjamin L. Dumont<sup>1,2</sup>, Paul-Eduard Neagoe<sup>1</sup>, Caroline Gavidia Durand<sup>1,2</sup>, Jean-Claude Tardif<sup>1</sup>, Daniel Gagnon<sup>4</sup>, Normand Racine<sup>3</sup>, Michel White<sup>3</sup> et Martin G. Sirosi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, QC, Canada, <sup>2</sup>Départements de pharmacologie et physiologie, et de <sup>3</sup>médecine, <sup>4</sup>École de kinésiologie et des sciences de l'exercice, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

Les neutrophiles sont des acteurs clés du système immunitaire et jouent un rôle crucial dans l'inflammation. Les neutrophiles libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), qui jouent un rôle actif dans le processus de thrombose vasculaire. L'interaction neutrophiles-plaquettes, une composante majeure du phénomène thrombo-inflammatoire, est plus prononcée dans certaines pathologies avec un profil pro-inflammatoire, telles que l'insuffisance cardiaque (IC). Il a été démontré que les neutrophiles des patients atteints de cancer du poumon peuvent exprimer le complexe membranaire CD41/CD61 (GPIIb/IIIa), normalement situé sur la membrane des plaquettes et reconnu pour son rôle dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. L'objectif de notre étude était de démontrer l'expression du complexe CD41/CD61 sur les neutrophiles et son activité biologique chez des volontaires sains (VS) et des patients atteints d'IC. Les neutrophiles ont été isolés par gradient de densité et analysés par cytométrie et microscopie confocale pour déterminer la localisation et l'expression du complexe CD41/CD61. Nos données préliminaires indiquent la présence intracellulaire de ce complexe dans 80%-90% des neutrophiles, alors qu'il n'est exprimé qu'entre 8% et 13% sur leur membrane extracellulaire. Nos résultats démontrent que le complexe CD41/CD61 joue un rôle dans l'adhésion des neutrophiles à la matrice extracellulaire, puisque son blocage par un anticorps monoclonal anti-CD41/CD61 diminue jusqu'à 76% l'adhésion des neutrophiles de VS induite par l'IL-8 (100 nM). Par ailleurs, l'utilisation de l'éptifibatide, un antagoniste du complexe CD41/CD61, à une concentration de 1,5 ou 50 µg/mL réduit l'adhésion des neutrophiles induite par l'IL-8 jusqu'à 74% et 70% respectivement. Nos données suggèrent que le complexe CD41/CD61 n'est pas exclusif aux plaquettes et que son expression sur les neutrophiles peut leur conférer des propriétés pro-thrombotiques. L'inhibition du complexe CD41/CD61 pourrait conduire à un traitement de la thrombose régulée par les neutrophiles chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

#### 49 RÔLE D'ENOS DANS LA RÉGULATION DU TRANSCRIPTOME DE CELLULES ENDOTHÉLIALES DANS LE DÉVELOPPEMENT VASCULAIRE.

Pascale MONOT<sup>1</sup>, Rony Chidiac<sup>1</sup>, Malika Oubaha<sup>2</sup> et Jean-Philippe Gratton<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

<sup>2</sup>Département des sciences biologiques, Faculté des sciences, Université du Québec à Montréal.

La synthèse endothéliale du monoxyde d'azote (eNOS) est l'enzyme qui est responsable de la production du NO par les cellules endothéliales. En plus de son effet vasodilatateur, le NO joue un rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire, notamment dans le développement de nouveaux vaisseaux sanguins, un processus nommé angiogenèse. Il a précédemment été démontré par le laboratoire qu'eNOS influence le développement des vaisseaux sanguins par sa relation avec la polarisation et la migration des cellules endothéliales *in vitro* et chez les souris dans un modèle de rétinopathie. Cependant, les mécanismes par lesquels eNOS régule le développement vasculaire dans un état physiologique ne sont pas clairement définis. Le but est donc de déterminer l'influence d'eNOS sur les processus intracellulaires impliqués dans le développement vasculaire dans des conditions physiologiques. L'hypothèse est qu'eNOS contrôle l'expression, dans les cellules endothéliales, de gènes essentiels dans la régulation de l'angiogenèse notamment dans la migration des cellules endothéliales. Afin de déterminer l'influence d'eNOS sur le transcriptome de cellules endothéliales de veine ombilicale humaine (HUVEC), un RNAseq de HUVEC transfectées avec un siRNA témoin ou ciblé contre eNOS a été effectué. Ces cellules ont également été traitées, ou non, avec le facteur pro-angiogénique VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). L'analyse des résultats de séquençage ont permis d'identifier des enrichissements de gènes impliqués entre autres dans l'adhésion, la migration et le guidage axonal des cellules endothéliales. Des analyses plus approfondies permettront de mieux définir l'implication d'eNOS dans le développement vasculaire.

**50 OPTIMISATION DU CHARGEMENT DE L'APOA-1 DANS LES VÉSICULES EXTRACELLULAIRES DES PLAQUETTES.**

**Elizabeth LACROIX**<sup>1,2</sup>, Xavia Boucher-Ramos<sup>1,2</sup>, Nolwenn Tessier<sup>1</sup>, Julie Guillemette<sup>1</sup>, Myriam Fredette<sup>1,2</sup>, Davide Brambilla<sup>3</sup>, Mary Sorci-Thomas<sup>4</sup>, Catherine Martel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut de cardiologie de Montréal, Centre de recherche, Montréal, QC, Canada <sup>2</sup>Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

<sup>3</sup>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

<sup>4</sup>Medical College of Wisconsin, WI, États-Unis.

Le système lymphatique est essentiel dans la clairance des déchets depuis la périphérie, comme les artères. Nous avons démontré qu'une mauvaise contraction des vaisseaux lymphatiques est présente avant l'athérogenèse chez des souris prédisposées à développer l'athérosclérose. Il existe plusieurs mécanismes endogènes pour préserver un système lymphatique adéquat. Les plaquettes maintiennent l'intégrité du réseau lymphatique grâce à leurs interactions avec les cellules endothéliales lymphatiques (CELS). Cette protection est potentialisée lorsque les CELs sont d'abord exposées à l'apolipoprotéine A-1 (apoA-1). Chez les souris déficientes en récepteur au LDL, l'apoA-1 améliore le transport lymphatique tout en restreignant la progression de la plaque. Comme la lymphe est dépourvue de plaquettes, leur rôle bénéfique se produit uniquement là où les vaisseaux lymphatiques se connectent avec les vaisseaux sanguins plutôt que dans la lymphe. En revanche, suite à leur adhésion et activation subséquente, les plaquettes produisent des vésicules extracellulaires (PEVs), que nous avons d'ailleurs identifiées dans la lymphe. Nous avons aussi rapporté que les PEVs préservent l'intégrité des CELs et améliorent les contractions lymphatiques. Nous avançons l'hypothèse selon laquelle les PEVs pourraient faciliter l'accès de l'apoA-1 à la lymphe, alors que l'apoA-1 pourrait, à son tour, améliorer la capture des PEVs par les CELs. Notre objectif vise d'abord à créer des PEVs chargées en apoA-1. Nos résultats obtenus jusqu'à présent prouvent l'efficacité de notre technique. Ultimement, le chargement de l'apoA-1 dans les PEVs et l'augmentation de leur interaction avec les CELs dans la lymphe pourraient moduler la dysfonction lymphatique observée dans l'athérosclérose, contrôlant ainsi la maladie.

**51 UNE DÉFICIENCE EN PARKIN ENTRAÎNE-T-ELLE UNE AUGMENTATION DU NOMBRE DE MICROGLIES À L'ÉTAT BASAL OU APRÈS UN STIMULUS INFLAMMATOIRE?**

**Enzo ROMAGNE**<sup>1,2</sup>, Amandine EVEN<sup>1,2</sup>, Sriparna MUKHERJEE<sup>1,2</sup>, Laurie ST-ARNAUD<sup>3,2</sup>, Marie-Josée BOURQUE<sup>1,2</sup>, Louis-Eric TRUDEAU<sup>1,3,2</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal,

<sup>2</sup> Groupes de recherche SNC et CIRCA

<sup>3</sup> Département de neurosciences, Faculté de Médecine, Université de Montréal,

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative progressive liée au vieillissement, avec une atteinte focalisée des neurones dopaminergiques (nDA). Une mutation entraînant une perte de fonction de la protéine Parkin favorise le développement d'une forme précoce de la maladie. Cette protéine joue notamment un rôle dans l'immunité en réprimant la présentation d'antigènes mitochondriaux à la surface des cellules immunitaires.

Les principales cellules immunitaires résidentes du cerveau sont les microglies. En présence d'un stimulus inflammatoire comme le lipopolysaccharide ou le Poly (I :C), ces cellules vont remodeler leur morphologie et évoluer vers un profil pro-inflammatoire. Dans le cerveau de patients atteints de la MP, les microglies sont retrouvées en forte densité à proximité des nDA et exhibent un profil pro-inflammatoire. Des études antérieures ont montré que les microglies déficientes en Parkin cultivées in vitro ont une capacité de prolifération plus importante que celle des microglies sauvages. Nous supposons que cette capacité accrue de prolifération est conservée in vivo chez les microglies déficientes pour Parkin au sein du striatum et/ou du mésencéphale, et qu'elle est exacerbée après un stimulus inflammatoire.

Afin de vérifier cette hypothèse, des souris sauvages ou mutantes pour Parkin ont été injectées par voie intrapéritonéale avec du lipopolysaccharide, du Poly (I :C) ou de la saline. Sept jours post-injection, les cerveaux ont été prélevés puis sectionnés au cryostat. Des coupes du striatum et du mésencéphale ont été marquées par immunohistofluorescence à l'aide d'un anticorps anti-Iba1 puis des images ont été obtenues par microscopie confocale. Le nombre de microglies a été compté de façon semi-automatique.

Nos résultats préliminaires montrent une tendance, bien que non significative, à une densité accrue des microglies dans le striatum ventral des souris mutantes en condition basale. Nous analysons actuellement les conditions après stimulus inflammatoires. Une étude de la morphologie des cellules est également en cours.

**52 TECHNOLOGIES DE FABRICATION AVANCÉE VERSUS LE MOULAGE D'IMPLANTS CORNÉENS.**

**BARRAKAD Ines**, Griffith May

Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Faculté de Médecine Université de Montréal

Problématique : Seulement 1 sur 70 attendant une greffe de cornée est traitée, et les patients à haut risque de rejet, comme ceux atteints de graves infections, font face à un risque de rejet de 50-75%. Les cornées artificielles (KPro), souvent utilisées dans ces cas, ont des limitations car elles nécessitent toujours une cornée comme interface et posent des complications.

Objectif et hypothèse : Mon projet vise à tester l'impression 3D de kératoprothèses (KPro) à l'aide de polymères biologiques et synthétiques. Ces prothèses devront être suffisamment robustes pour être suturées, tout en favorisant l'intégration avec la cornée des patients à haut risque, sans les effets secondaires des KPro actuelles.

Méthodologie : Je propose une jupe biocompatible qui reliera la KPro à la cornée du patient, permettant une intégration optimale.

Cette jupe est faite de matériaux comme des analogues de collagène pour faciliter l'ancrage des cellules du patient. Pour la partie centrale transparente, qui doit laisser passer la lumière sans provoquer de réactions immunitaires, j'utilise une résine biocompatible ou de PDMS. Les modèles créés seront testés in vitro pour leur biocompatibilité avec des cellules cornéennes et in vivo dans des cornées de lapins pour évaluer leur efficacité.

Résultats prévus/impacts potentiels : Ce projet pourrait contribuer de manière significative à résoudre la pénurie mondiale de dons de cornée. En développant des KPro entièrement artificielles, nous pourrions offrir une solution durable et accessible, particulièrement dans les pays en développement où les dons sont rares.

### 53 THE EFFECTS OF MICRORNAS ON HCN CHANNELS (LES EFFETS DE MIROARN SUR LES CANAUX HCN).

**LABONTÉ Madeleine Mary**, D'Avanzo Nazzareno  
Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

Autism spectrum disorder (ASD) is a prominent societal disorder characterized by many challenging symptomologies. These symptoms can affect the everyday functioning of individuals.

Alterations in Ih current, which occurs via ions flowing through hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide gated (HCN) channels, is one of the factors associated with this disorder. In a native system HCN channels form complexes with auxiliary proteins such as TRIP8b, KCNE2, and SHANK3. Furthermore, it has been shown that dysregulated microRNA (MiR) targets genes associated with this same disorder. Using quantitative polymerase chain reaction (qPCR), and western blot assays we will assess whether MiR's change protein expression of HCN channels or their modulation by auxiliary proteins, shedding light on the cause of dysregulated Ih characterized in these disorders.

### 54 LE RÔLE DE L'IMMUNOPROTÉASOME DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÛ À CELLULES T (T-ALL).

**Vincent NOEMIE**<sup>1</sup>, Tremblay M<sup>2</sup>, Avalosse N<sup>3</sup>, Perreault C<sup>4</sup>, Hoang T<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Programme de biologie moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC) ; Faculté de médecine, Aix-Marseille Université

<sup>2</sup>Université de Montréal, Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC)

<sup>3</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC)

<sup>4</sup>Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC)

**Introduction :** La leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (T-ALL) est l'un des cancers pédiatriques les plus fréquents et les plus agressifs, ainsi que son sous-type à progéniteurs T précoces (ETP-ALL), nécessitent de nouvelles stratégies thérapeutiques. Les cellules cancéreuses dépendent fortement des voies de réponse au stress pour leur survie. La protéostasie est régulée par la synthèse et la dégradation des protéines. L'immunoprotéasome est un sous-type du protéasome avec les sous-unités PSMB8, 9 et 10. Il est exprimé de façon constitutive dans les cellules hématopoïétiques et surpasse le protéasome dans la régulation de la protéostasie sous stress. Son inhibition pourrait provoquer une voie critique de réponse au stress dans les cellules leucémiques.

**Méthodes et résultats :** Un système de culture en 2D pour les cellules T-ALL primaires a été optimisé avec des cellules stromales pour recréer leur microenvironnement thymique. Des xélogreffes dérivées de patients (PDX) ont été établies avec des échantillons T-ALL et ETP-ALL. Nous avons réalisé des courbes dose-réponse avec l'ONX-0914, un inhibiteur des sous-unités PSMB8 et PSMB9 de immunoprotéasome. Nos résultats indiquent que ONX-0914 supprime efficacement la viabilité des blastes T-ALL et ETP-ALL, et les sensibilise au traitement par la L-asparaginase.

**Conclusion :** Les PDX T-ALL et ETP-ALL dépendent de la fonction de l'immunoprotéasome pour leur viabilité cellulaire. Notre prochaine étape consistera à évaluer les marqueurs du stress protéotoxique et du dysfonctionnement de l'immunoprotéasome afin d'approfondir la pertinence de l'ONX-0914 dans le traitement de la T-ALL.

### 55 LA DÉPLÉTION D'ARF1 DIMINUE LES NIVEAUX PROTÉIQUES DU POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE PD-L1 DANS LE CADRE DU CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF.

**Rania LEJRI**<sup>1</sup>, Shirley Campbell<sup>1</sup>, Emilie Fiola-Masson<sup>1</sup>, Audrey Claing<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

La forme la plus agressive du cancer du sein est la forme triple négative (TNBC). Dans ces cancers, la petite protéine G ARF1 est surexprimée, favorisant leur invasion et la formation de métastases. Notre hypothèse est que la surexpression d'ARF1 confère des avantages aux cellules tumorales en modulant les signaux envoyés au stroma pour échapper à la surveillance immunitaire. Nos premiers résultats montrent que la déplétion d'ARF1 par shRNA réduit l'expression membranaire de PD-L1, une protéine essentielle dans la suppression de l'immunité anti-cancéreuse. L'objectif principal de l'étude est de comprendre comment ARF1 régule l'expression et la fonction de PD-L1 au niveau moléculaire.

Nous avons d'abord examiné l'effet de la déplétion d'ARF1 sur l'expression génique de PD-L1. L'analyse de l'ARN total par qRT-PCR, des cellules MDA-MB-231 témoins (shRNA contrôles) ou déplétées en ARF1 (shRNA ARF1), stimulées ou non à l'IL-6 ou à l'EGF, indique qu'ARF1 n'affecte pas les niveaux d'ARNm de PD-L1, suggérant une régulation post-traductionnelle. Nos expériences

de FACS et d'immunobuvardage de type Western confirment que la surexpression d'ARF1 augmente les niveaux d'expression protéique de PD-L1 à la membrane. Nous étudions actuellement l'impact d'ARF1 sur l'ubiquitination, la glycosylation et la phosphorylation de PD-L1. Nous approfondirons l'étude de ces processus liés respectivement à la dégradation, la stabilité et la diminution d'expression protéique de PD-L1, en identifiant les enzymes impliqués et le rôle régulateur d'ARF1 sur ces dernières. Nos résultats permettront de mieux comprendre le rôle de la GTPase ARF1 dans la régulation des molécules de contrôle cruciales pour l'évasion du système immunitaire.

#### 56 COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ DE RYTVELA ET DE LA NIFÉDIPINE DANS LA PRÉVENTION DE L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ ET L'AMÉLIORATION DU DÉVELOPPEMENT NÉONATAL NEURO-RÉTINIEN.

Thalysa AUGUSTIN<sup>1,2</sup>; Béatrice Ferri<sup>1,2</sup>; Tiffany Habelrih<sup>1,2</sup>; Xin Hou<sup>1</sup>; France Côté<sup>1,2</sup>; Christiane Quiniou<sup>1</sup>; David Olson<sup>3</sup>; Sylvain Chemtob<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada; <sup>2</sup>Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; <sup>3</sup>University of Alberta, Edmonton, AB, Canada.

**Introduction:** Preterm birth (PTB) is the leading cause of neonatal death worldwide. Numerous studies have shown that interleukin-1 $\beta$  plays a significant role in the pathophysiology of PTB by inducing the production of inflammatory mediators. Inflammation in the gestational environment leads to fetal damage, particularly to the eye and brain. Tocolytics used in clinic, notably nifedipine, are ineffective in resolving this problem. Our lab has developed rytvela, an allosteric antagonist of the interleukin-1 receptor. The study aims to compare efficacy of rytvela versus that of nifedipine in prolonging gestation while preserving brain and ocular integrity. We hypothesize that in the context of inflammation triggered PTB rytvela, unlike nifedipine, modulates inflammation in gestational tissues as well as neonatal brain and retina, and prolongs gestation.

**Methods:** CD1 pregnant mice were injected with LPS (4 $\mu$ g/kg + 6  $\mu$ g/kg i.p.) at gestational day (GD) 16 and 17, respectively. Treatment with rytvela (2 mg/kg/day s.c.), nifedipine (5 mg/kg/day s.c.), or vehicle was administered 2 hours after induction of PTL. Prematurity rates, survival rates and newborn weight were measured. At seven days post-term, pup brains and eyes were collected. Histological analysis was performed to assess microvasculature development and microglial response in the neonatal brain and eye.

**Results:** Unlike nifedipine, antenatal rytvela significantly decreased the prematurity rate (<GD18.5) by 40% (p<0.05) compared to untreated mice and enhanced fetal survival (48.53% vs 18.63%, p<0.05). Antenatal rytvela, but not nifedipine, also improved neonatal growth at PT7 (6.06g vs 5.53g, p<0.05) and promoted retinal and brain microvasculature development when compared to the vehicle-treated mice (p<0.05). Concordantly, rytvela reduced tissue inflammation as attested by decreased microglial (Iba1+) activation (p<0.05).

**Conclusion:** Unlike nifedipine, rytvela prevents PTB and promotes neonatal ocular and brain tissue integrity. Rytvela is thus a promising drug candidate in safely prolonging gestation.

#### 57 UN MODÈLE GÉNÉTIQUE DE STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE SANS OBÉSITÉ RÉVÈLE UNE RÉPONSE SEXE-DÉPENDANTE DANS L'AXE FOIE-CŒUR.

CLAPATIUC, Valentin<sup>1,2</sup>; Burelle, C.<sup>1,2</sup>; Deschênes, S.<sup>1</sup>; Cuillerier, A.<sup>1</sup>; Higgins, M-È.<sup>1</sup>; Boël, H.<sup>3</sup>; Daneault, C.<sup>1,4</sup>; Chouinard, B.<sup>1</sup>; Clavet, M-È.<sup>1</sup>; Tessier, N.<sup>1</sup>; Croteau, I.<sup>1</sup>; Martel, C.<sup>1,2</sup>; Sirois, M.G.<sup>1,5</sup>; Lesage, S.<sup>5</sup>; Burelle, Y.<sup>7</sup>; Ruiz, M.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche, Institut de cardiologie de Montréal (ICM), Montréal, Canada, <sup>2</sup>Département de Sciences Biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal, <sup>3</sup>Département de Nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal, <sup>4</sup>Plateforme de Métabolisme, ICM, Université de Montréal, <sup>5</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, <sup>6</sup>Centre de recherche, Hôpital Maisonneuve Rosemont, Montréal, <sup>7</sup>Faculty of Health Sciences and Medicine, University of Ottawa, Canada.

Souvent associée à l'obésité, la SHNA se développe également chez les individus minces. Ces individus sont prédisposés à des manifestations cardiaques. L'hypothèse de cette étude est que la progression de la SHNA sans obésité est associée au développement de complications cardiaques restant à être élucidées. Afin d'évaluer les mécanismes impliqués dans la SHNA sans obésité, nous avons utilisé un modèle murin à délétion (KO) hépato-spécifique en *Lrp1* induisant chez les souris une stéatose hépatique microvésiculaire sans prise de poids. Nous observons des manifestations sexe-dépendantes hépatique, systémique et cardiaque. Les mâles KO montrent une hypoglycémie à jeun soutenue et prolongée et une sensibilité accrue à l'insuline. Malgré une déstructuration hépatique dans les deux sexes, seuls les mâles présentent une infiltration de macrophages hépatique et une augmentation de l'hépatokine FGF21 plasmatique. Les mâles KO montrent également une augmentation drastique des lipoprotéines VLDL/LDL au détriment des HDL tandis que les femelles ont un profil de lipoprotéines globalement diminué. Dans le cœur, les femelles présentent des atteintes de marqueurs de la fonction mitochondriale sans défaut fonctionnel significatif. En revanche, les mâles développent une dysfonction diastolique sans perturbations significatives de la fonction mitochondriale. Finalement, nous observons une corrélation inverse entre la glycémie et la dysfonction diastolique uniquement chez les mâles. Cette étude valide la pertinence de ce modèle pour l'étude de la pathophysiologie de la SHNA sans obésité en montrant une progression sexe-dépendante avec des altérations plus importantes chez les mâles du point de vue hépatique, circulant et cardiaque.

**58 COMPARISON OF THE ABILITY OF THE PATHOGEN-ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS LPS AND POLY(I:C) TO TRIGGER PARKINSON'S DISEASE-LIKE PATHOLOGY IN PARKIN-DEFICIENT MICE.**

**Amandine EVEN<sup>1,3</sup>, Sriparna MUKHERJEE<sup>1,3</sup>, Nicolas GIGUERE<sup>1,3</sup>, Laurie ST-ARNAUD<sup>1,2</sup>, Enzo ROMAGNE<sup>1,2</sup>, Morgane BROUILLARD-GALPEAU<sup>4</sup>, Emily MORIN-MARZULLO<sup>1,3</sup>, Nathalia OLIVEIRA<sup>4</sup>, Priyabrata HALDER<sup>1,3</sup>, Marianne BOUTIN<sup>1,3</sup>, Stéphanie ROUTHIER-GUILLEMETTE<sup>1,3</sup>, Marie-Josée BOURQUE<sup>1,3</sup>, Samantha GRUENHEID<sup>4</sup>, Louis-Eric TRUDEAU<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup> Department of pharmacology and physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal,

<sup>2</sup> Department of neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal,

<sup>3</sup> SNC and CIRCA research groups,

<sup>4</sup> Department of Microbiology and Immunology, School of Biomedical Sciences, McGill University

In recent years, strong links between inflammation and Parkinson's disease (PD) development have been highlighted, but the underlying mechanisms remain unclear. An early form of PD is associated with Parkin loss-of-function mutations. Some studies suggest a role for Parkin in the regulation of innate immunity. Moreover, Parkin-deficient mice present early loss of dopaminergic (DA) neurons following 6-months exposure to bacterial lipopolysaccharides (LPS). However, this model is impractical for routine use and has never been used subsequently. Here, we aimed to identify a simpler model and test the hypothesis that repeated exposure to Poly(I:C) or LPS, mimicking viral or bacterial inflammation respectively, leads in Parkin-deficient mice to early and exacerbated PD-like pathogenesis.

Two experiments were performed. First, Parkin-deficient or WT littermate mice received a single intraperitoneal injection of either LPS (3mg/kg) or Poly(I:C) (20mg/kg) and we compared their effects on blood cytokine levels and glial activation markers in the brain. Furthermore, Poly(I:C) or LPS were alternately administered at 1-week intervals for a total of 4 doses. Mice were then examined 6 months after the last injection.

Our first results reveal that a single injection of Poly(I:C) or LPS triggers an enhanced innate immune response in Parkin-deficient mice, characterized by elevated CXCL1 levels in blood serum and increased microglial activation in the brain. In the alternating Poly(I:C)/LPS model, both Parkin-deficient and WT mice exhibit unchanged markers of DA neurons in the brain, along with unaltered motor behaviors. An in-depth characterization of microglial activation is ongoing. Our results support the hypothesis that Parkin loss-of-function exacerbates inflammatory responses induced by different pathogens both in the periphery and in the brain. However, a 1-month sub-chronic exposure to Poly(I:C)/LPS is insufficient to impact the DA system.

**59 LA CULTURE 3D DE SPHÉROÏDES IMPOSE UNE ADAPTATION DE LA CHROMATINE TEMPS DÉPENDANTE QUI PERMET DE MIMER LE TRANSCRIPTOME TUMORAL DU CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES.**

**Anaïs DARRACQ<sup>1,2</sup>, Nicolas Sgarioto<sup>2</sup>, Marielle Huot<sup>2</sup>, Gabrielle McInnes<sup>1,2</sup>, Elisa Clement<sup>1,2</sup>, Antoine Meant<sup>1,2</sup>, Mariya Kryvoshey<sup>1,2</sup>, Nazanin Rohani Larjani<sup>3</sup>, Anne E.G. Lenferink<sup>3</sup>, Alexandra Langford<sup>2</sup>, Oscar Villaneuva<sup>4</sup>, François Marois<sup>2</sup>, Maxime Caron<sup>2</sup>, Pascal Saint-Onge<sup>2</sup>, Severine Leclerc<sup>2</sup>, Gaël Cagnone<sup>2</sup>, Gregor Andelfinger<sup>2</sup>, Daniel Sinnott<sup>2,5</sup>, Stéphane Richard<sup>4</sup>, Serge McGraw<sup>2,6</sup> & Noël J-M Raynal<sup>1,2</sup>.**

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal. <sup>2</sup> Centre de recherche du centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. <sup>3</sup> National Research Council. <sup>4</sup> Lady Davis Research Institute, McGill University. <sup>5</sup> Département de pédiatrie, Université de Montréal. <sup>6</sup> Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal.

Around ninety-five percent of anticancer drugs tested in clinical trials never obtained approval, suggesting that most preclinical models fail to predict drug efficacy in patients. Current drug discovery in oncology relies on high-throughput drug screens and preclinical studies using cancer cell lines in two-dimensional (2D) cultures. While, 2D cultures poorly replicate tumour biology, interest is gradually turning to three-dimensional (3D) cell culture models to improve clinical translation and therapeutic predictability of preclinical research. However, the 3D culture conditions, which most faithfully replicate tumour biology, remain to be determined. Here, we established a method, adaptable for drug screenings to produce 3D cancer spheroids, which better replicate the transcriptome of *in vivo* tumours, through a time-dependent maturation process.

Interestingly, 3D culture mediated changes in epigenetic regulator expressions and post-translational histone modifications through time. These changes peaked in mature 3D spheroids after 3 weeks of culture, but were lacking in early stage 3D spheroids and 2D cultures. Importantly, we demonstrated by single-cell RNASeq that mature spheroids mimic the transcriptome of patient tumours. Moreover, 3D spheroid maturation improved therapeutic predictability of drug screenings. Indeed, mature 3D spheroids were resistant to compounds that failed in clinical trials while demonstrating novel pharmacological vulnerabilities. The benefits of long-term 3D culture were quickly reversed when cells were returned to a 2D environment, demonstrating chromatin adaptability and the importance of cell culture conditions.

Collectively, our protocol supports the implementation of a time-dependent maturation process in 3D spheroid culture, to establish drug discovery models that better replicate *in vivo* tumours.

## 60 IMPLICATION DE L'ACTIVATION MICROGLIALE DANS L'ALTÉRATION DU COUPLAGE NEUROVASCULAIRE LORS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE.

**Benjamin LE GAC**<sup>1,2,3&4</sup>, Violaine Hubert<sup>1,2,3&4</sup>, Rosanne Trépanier<sup>1,2,3&4</sup>, Diane Vallerand<sup>1,2,3&4</sup>, Olivia Braniff<sup>5</sup>, Marie-Ève Tremblay<sup>5</sup>, Hélène Girouard<sup>1,2,3&4</sup>.

<sup>1</sup>Département de physiologie et pharmacologie, Université de Montréal, Montréal, QC, <sup>2</sup>Groupe de recherche sur le médicament (GRUM), Montréal, QC, <sup>3</sup>Groupe de recherche sur la signalisation neurale et la circuiterie (GRSNC), Montréal, QC, <sup>4</sup>Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA), Montréal, QC, <sup>5</sup>Division of Medical Sciences, University of Victoria, Victoria, BC

L'hypertension artérielle (HA) est l'élévation anormale persistante de la pression artérielle et un facteur de risque majeur de démences associée. L'HA est accompagnée d'une inflammation chronique dont une activation de la microglie, les cellules immunitaires résidentes cérébrales. La microglie surveille l'environnement grâce à ses prolongements et participe au couplage neurovasculaire (CNV), le lien entre l'activité neuronale et la perfusion sanguine cérébrale, par son récepteur purinergique P2Y12. Dans le contexte de l'HA, le CNV, vital pour le fonctionnement optimal du cerveau, est perturbé.

Nous postulons que l'HA induit une altération du CNV par activation microgliale accompagnée d'un changement de sa morphologie et/ou de son protéome.

Dans notre étude, l'HA est induite chez des souris par l'administration continue d'angiotensine

II. La neuroinflammation est contrôlée par la minocycline. Le CNV sera examiné par la mesure du flux sanguin cérébral dans le cortex somatosensoriel au moyen d'un laser Doppler et les changements morphologiques et protéomiques seront évalués par immunomarquage.

Nos résultats préliminaires montrent que le CNV, altéré dans notre modèle d'HA, est récupéré par la modulation de l'activation microgliale sans changements morphologiques microgliaux apparents. L'étude est en cours pour déterminer si cette altération est causée par modification du protéome microglial comme le récepteur purinergique P2Y12, un acteur clé dans la motilité microgliale et le CNV.

Notre projet fera la lumière sur l'axe microglie/CNV dans le contexte de l'hypertension artérielle. Notre étude procurerait les assises scientifiques pour évaluer si une modulation de la microglie peut aussi prévenir l'impact de l'hypertension sur la santé du cerveau.

## 61 RÔLE DE LA C-X-C MOTIF CHEMOKINE LIGAND 10 (CXCL10) DANS LES EFFETS IMMUNOMODULATEURS ET ANGIOGÉNIQUES TUMORAUX DE LA P21-ACTIVATED KINASE 2 (PAK2).

**Camille GASSE**, Jean-Philippe Graton

Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

Le laboratoire d'accueil a précédemment démontré que la délétion génétique chez la souris de la protéine *p21-activated kinase 2* (PAK2) dans les cellules endothéliales de tumeurs diminue grandement la croissance des tumeurs et que les niveaux de vascularisation de ces tumeurs sont significativement réduits (effets anti-angiogéniques). L'analyse du transcriptome des tumeurs LLC montre également que la perte d'expression de PAK2 dans les cellules endothéliales induit entre autres un changement d'expression des gènes associés au développement vasculaire et à l'activation du système immunitaire. En effet, les tumeurs où PAK2 endothéliale est supprimée (PAK2<sup>-/-</sup>) ont une plus grande infiltration de cellules immunitaires ce qui contribuerait entre autres à la réduction de la croissance tumorale. Les cellules endothéliales semblent adopter un profil pro-inflammatoire et pro-immunitaire lorsque PAK2 endothéliale est supprimée, notamment par la sécrétion de chimiokines et possiblement par l'expression de molécules d'adhésion.

De plus, des résultats préliminaires du laboratoire suggèrent que la chimiokine CXCL10 libérée par les cellules endothéliales PAK2<sup>-/-</sup> serait responsable de l'infiltration de cellules immunitaires et de l'inhibition de la vascularisation tumorale.

L'objectif de ce projet était d'examiner les effets de l'inhibition de l'expression de CXCL10 dans les cellules endothéliales par siRNA, dans le contexte d'une inhibition de l'activité de PAK2, et d'examiner les conséquences de ces traitements sur la biologie des cellules endothéliales. Pour ce faire, une double inhibition de CXCL10 et PAK2 par siRNA a été effectuée. Par la suite, il a été possible de déterminer si l'inhibition de l'expression de CXCL10 dans les cellules endothéliales affecte l'expression de gènes impliqués dans l'activation de la réponse immunitaire induite par la perte d'expression de PAK2. Ceci a été effectué par RT-qPCR et par immunobuvardage. De plus, des essais d'angiogenèse *in vitro* ont aussi été effectués afin de déterminer l'importance de CXCL10 dans les fonctions des cellules endothéliales, en particulier leurs fonctions angiogéniques. Ainsi, ces résultats ont permis de déterminer le rôle de CXCL10 dans les activités proimmunitaires et anti-angiogéniques induites par l'inhibition PAK2 dans les cellules endothéliales tumorales.

## 62 INGENIERIE DES CELLULES TUEUSES NATURELLES CONTRE LES CELLULES SENESCENTES INDUITES PAR THERAPIE ANTI-CANCEREUSE.

Joshua DULONG<sup>1,2</sup>, Louise Rethacker<sup>2,3</sup>, Marie-Ève Lalonde<sup>4</sup>, Georgio Mansour Nehmo<sup>1,2</sup>, Basma Benabdallah<sup>2</sup>, Romain Gioia<sup>2</sup>, Kathie Béland<sup>2</sup>, Richard Marcotte<sup>3,4</sup>, Elie Haddad<sup>2,3,5</sup> and Christian Beauséjour<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup>Centre de Recherche du CHU Ste-Justine, Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup>Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>4</sup>National Research Council Canada, 6100 Royalmount Avenue, Montreal, QC H4P 2R2 Canada

<sup>5</sup>Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

The accumulation of senescent cells 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. Previous studies showed that senescent fibroblasts could escape NK cell clearance by inducing the expression of the ligand HLA-E and the ganglioside GD3. Bindings of HLA-E to its receptor NKG2A or sialic acids present on GD3 to their receptor Siglec-7 inhibit NK cell cytotoxicity. In order to increase lysis of senescent cells, we generated (1) NKG2A knockout (KO) iPSC and NK cells using CRISPR technology, and (2) treated senescent cells with sialidase or used neutralizing antibody targeting Siglec-7. Yet, these two approaches failed at increasing the lysis of ionizing radiation-induced senescent fibroblasts suggesting that senescent cells have other resistance mechanisms. Moreover, we highlighted the impact of senescent microenvironment on sensitivity of cancer cells to NK cells, emphasizing the interest to target the senescent cells. 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.

## 63 LES DÉTERMINANTS GÉNÉTIQUE DE LA MALADIE AIGUE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE.

Othmane ZEKRAOUI, C. Mootoosamy<sup>1,2</sup>, V. Gagne<sup>1</sup>, H. Bittencourt<sup>1,3</sup>, M. Ansari<sup>4</sup>, C. Flament et M. Krajinović<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Centre de cancérologie Charles-Bruneau, Centre de Recherche du CHU Sainte Justine

<sup>2</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>3</sup>Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>4</sup>Hôpitaux Universitaires de Genève, Service d'hémo-oncologie pédiatrique

**Introduction :** Plusieurs pathologies touchent le système sanguin et causent diverses maladies ou cancers. Pour certaines maladies hématologiques incurables par les traitements conventionnels, il existe la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, dont la principale complication se nomme la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD). Sa survenue est variée à travers les patients, ainsi l'hypothèse serait que cette différence serait due aux polymorphismes (SNP) de certains gènes.

**Matériel et méthodes :** Un total de 155 échantillons d'ADN a été génotypé grâce à des PCR à allèle spécifique analysant 6 gènes impliqués dans la cascade inflammatoire menant à GvHD aigue (aGvHD). Un test LogRank a été effectuée pour déterminer une association significative entre un génotype et la survenue d'aGvHD.

**Résultats et discussion :** Les associations entre la survenue d'une réaction d'aGvHD chez des sous-groupes de patients (strates) et l'allèle homozygote ancestral (GG) pour le polymorphisme rs4711998 du gène IL-17A, l'allèle homozygote variant (CC) du polymorphisme rs8193036 du gène IL-17A, l'allèle homozygote variant (TT) du polymorphisme rs6687620 du gène IL-23R étaient statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ). Ces deux gènes ayant un effet pro-inflammatoire seraient donc associés à l'aGvHD. Il serait pertinent de déterminer les effets de ces polymorphismes sur ces mêmes gènes.

**Conclusion :** La présente étude démontre une association significative entre certains polymorphismes des gènes IL-17A et IL-23R et la survenue d'aGvHD. La confirmation des présentes associations et l'ajout d'autres associations pourrait ouvrir la voie au développement d'un modèle prédictif permettant aux cliniciens de cibler les greffés à risque de cette complication et adapter leurs plans de traitements prophylactiques après la transplantation.

## 64 LA TRANSITION DE LA CIRRHOSE COMPENSÉE AU STADE DÉCOMPENSÉ MARQUE LE DÉBUT D'UNE SÉRIE D'ÉVÉNEMENTS SUBSÉQUENTS QUI DIMINUE LA SURVIE MÉDIANE DE 12 ANS À 2 ANS CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE CIRRHOSE.

FERADJI Sasha, Rose Christopher

Centre de recherche du CHUM, Faculté de Médecine Université de Montréal

La transition de la cirrhose compensée au stade décompensé marque le début d'une série d'événements subséquents qui diminue la survie médiane de 12 ans à 2 ans chez les patients ayant une cirrhose. Cette transition se fait à travers une première décompensation hépatique (PD). Celle-ci peut se manifester par plusieurs complications différentes dont l'encéphalopathie hépatique (HE). Pour améliorer la prise en charge, il est essentiel d'identifier des sous-groupes de patients décompensés ainsi que les caractéristiques propres à chacun. Actuellement, aucune étude a tenté de dresser le portrait des patients cirrhotiques décompensés en fonction de la nature de leur PD. Notre but était de déterminer les caractéristiques cliniques, biologiques et de survie qui

distinguent les cirrhotiques dont la PD est une HE de ceux ayant décompensé autrement. Pour ce, nous avons analysé les dossiers médicaux de 106 patients cirrhotiques hospitalisés au service d'hépatologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2016. La cohorte a été divisé en fonction de la nature de la PD en deux groupes, « HE » (n = 12) et « non-HE » (n = 94); ce dernier composé de trois sous- groupes : « Ascite » (n = 32), « RV » (n = 23), « CHC » (n = 39). Leur présentation clinique à l'admission ainsi que leur résultat de laboratoire ont été comparé. Le groupe HE présentaient un taux de plaquettes (PLT) ( $64 \times 10^9/L$ ) et de globules blancs (GB) ( $4.3 \times 10^9/L$ ) significativement plus bas que le groupe Non-HE (PLT;  $p = 0.005$ , GB;  $p = 0.047$ ), soulignant l'implication de l'hypertension portale dans l'incidence d'une première décompensation sous forme d'HE. D'autre part, la survie à 2 ans du groupe HE était significativement supérieure à celle du groupe Non-HE (90 vs 52%,  $p = 0.037$ ). Cette différence persiste lorsque comparé par sous-groupes (HE, Ascite, RV, CHC;  $p = 0.012$ ). En conclusion, les patients cirrhotiques dont la PD est sous forme d'HE présentent des caractéristiques biologiques et cliniques particulières qui soulèvent la possibilité d'une prise en charge spécifique.

#### 65 ANALYSE SIMULTANÉE DE LA LIBÉRATION DE NEUROTRANSMETTEURS ET DE L'HYPERACTIVITÉ NEURONALE DANS L'HIPPOCAMPE DE RAT INDUITS PAR DES OLIGOMÈRES D'AMYLOÏDE BÊTA.

Vincent HERVÉ<sup>1</sup>, Mathilde Amyot<sup>1</sup>, Laurie Bonenfant<sup>1</sup>, Jonathan Brouillette<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

**Contexte :** Un des principaux marqueurs observés dans la Maladie d'Alzheimer (MA) est l'apparition de plaques amyloïdes causées par l'agrégation (oligomérisation) du peptide amyloïde- $\beta$  ( $A\beta$ ). Sur la base de plusieurs études (cellulaires, animales, humaines), l'hyperactivité neuronale induite par les oligomères  $A\beta$  est apparue comme une caractéristique fonctionnelle précoce de la MA, déclenchant des déficits synaptiques, un dysfonctionnement de la mémoire et une neurodégénérescence. Plusieurs études suggèrent que les oligomères  $A\beta$  diminuent l'activité inhibitrice du système Gabaergique, entraînant une activation excessive du système glutamatergique.

**Objectif :** Évaluer simultanément chez le même animal l'activité neuronale, le niveau de relâche de glutamate et GABA ainsi que la neurodégénérescence induits par l'injection chronique d'oligomères  $A\beta$  dans l'hippocampe de rat.

**Méthodes :** Une électrode et une sonde de microdialyse sont placées dans l'hippocampe de rat. Ceci permettant d'injecter quotidiennement sur 5 jours les oligomères  $A\beta$  ou d' $A\beta$  scramble, de collecter du liquide cébrospinal et de réaliser des enregistrements électroencéphalographiques (EEG) simultanément. Ce dispositif permet d'évaluer chez le même animal l'impact d'oligomères  $A\beta$  sur l'activité neuronale locale et sur la libération de neurotransmetteurs.

**Résultats / discussion :** Les premières injections ont été effectuées, montrant la faisabilité du design expérimental. Notre méthode d'analyse et de quantification de nos neurotransmetteurs d'intérêts a été validée. L'enregistrement des signaux EEG est encore en cours d'optimisation.

**Conclusion :** Cette étude permettra donc d'établir pour la première fois l'effet direct des oligomères  $A\beta$  sur la quantité de glutamate libérée et l'activité neuronale afin de mieux comprendre la neurotoxicité associée aux oligomères  $A\beta$ .

#### 66 LE CŒUR DE RATS NEONATAUX DE 7 JOURS CONTIENT DEUX SOUS-POPULATIONS DISTINCTES DE CARDIOMYOCYTES VENTRICULAIRES QUI REINTEGENT LE CYCLE CELLULAIRE ET LA RESECTION DE L'APEX INDUIT SELECTIVEMENT LA REINTRODUCTION DANS LE CYCLE CELLULAIRE DES CARDIOMYOCYTES NESTINE<sup>(+)</sup>.

Adrien AUBRY<sup>1,2</sup>, Mariana Kebbe<sup>1,2</sup>, Patrice Naud<sup>2</sup>, Louis Villeneuve<sup>2</sup>, Charles-Alexandre LeBlanc<sup>2</sup> and Angelino Calderone<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacologie and Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada et <sup>2</sup>Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

The 1-day old neonatal rat heart contains two subpopulations of ventricular cardiomyocytes (NNVMs) that re-enter the cell cycle distinguished by the absence or de novo expression of the intermediate filament protein nestin. The present study tested the hypothesis that two distinct NNVM subpopulations that re-enter the cell cycle persist in the 7-day old neonatal rat heart. The co-treatment of 7-day old NNVMs with the PKC activator phorbol 12,13-dibutyrate (100 nM) and p38 $\alpha/\beta$  MAPK inhibitor SB203580 (10  $\mu$ M) for 3-days induced cell cycle re-entry depicted by 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation and nuclear appearance of the G<sub>2</sub>-M marker phosphorylated serine<sup>10</sup>-residue of histone-3 (PHH3). Cell cycle re-entry was identified in two NNVM subpopulations characterized by the absence or de novo nestin expression. Nestin<sup>(+)</sup>-NNVMs were the predominant subpopulation (70%) that incorporated 5-bromo-2'-deoxyuridine and expressed nuclear PHH3. In the 7-day old neonatal rat heart, cell cycle re-entry was selectively identified in a subpopulation of nestin<sup>(-)</sup>-NNVMs. Three days following apex-resection, the damaged heart was characterized by a cardiac-derived upregulation of inflammatory cytokine mRNAs (Reg3 $\beta$ , IL-6, CCL2). Apex-resection led to the appearance of nestin<sup>(+)</sup>-NNVMs bordering the damaged region, incorporated 5-bromo-2'-deoxyuridine and expressed nuclear PHH3 staining whereas cell cycle re-entry of the nestin<sup>(-)</sup>-NNVM subpopulation was significantly attenuated. Thus, the 7-day old neonatal rat heart contains two distinct NNVM subpopulations that re-enter the cell cycle following in vitro p38 $\alpha/\beta$  MAPK inhibition. By contrast, apex-resection of the 7-day old neonatal rat heart led to the appearance and selective cell cycle re-entry of nestin<sup>(+)</sup>-NNVMs in the absence of p38 $\alpha/\beta$  MAPK inhibition.

67 **LA GREFFE DE MICROBIOTE FÉCAL AMÉLIORE LES TROUBLES NEUROLOGIQUES CHEZ LES RATS ATTEINTS D'UNE MALADIE HÉPATIQUE CHRONIQUE INDUITE PAR LA LIGATURE DU CANAL BILIAIRE.**

**BOURGOIS, Alexandre**<sup>1,3</sup>, Veillette, F.<sup>1</sup>, Oliveira, M.<sup>1</sup>, Dubois, K.<sup>1</sup>, Tremblay, M.<sup>1</sup>, Bémour, C.<sup>1,3</sup>, Rose, CF.<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup> Laboratoire d'Hépatologie-neuro, Centre de recherche du CHUM (CRCHUM), Montréal, Canada

<sup>2</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal.

<sup>3</sup> Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada.

**Problématique:** L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique résultant d'une maladie du foie. Il a été démontré que le microbiote intestinal influence le cerveau et l'association entre l'altération du microbiote et les maladies hépatiques ressort dans de nombreuses études. **Objectif:** Explorer l'impact de la transplantation de microbiote fécal (FMT) sur le développement de l'EH de rats ayant subi une ligature du canal biliaire (BDL). **Méthodologie:** Des rats mâles ont été randomisés en trois groupes : SHAM, BDL-VEH et BDL-FMT recevant quotidiennement la FMT provenant des rats SHAM. Après cinq semaines, des tests comportementaux sont effectués pour évaluer la mémoire à court/long terme, l'anxiété et la coordination motrice. Les fèces et plasma ont été collectés pour séquençage bactérien et analyses. **Résultats:** Les BDL-VEH ont développé une perte de mémoire à court/long terme et une perte de coordination motrice comparée aux rats SHAM. Cependant, les altérations neurologiques sont prévenues dans le groupe BDL-FMT. Une modulation du microbiote a été constatée pour les rats BDL-FMT comparé aux BDL-VEH. Les cytokines (TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ) ne varient entre les groupes BDL. L'analyse des acides gras à chaîne courte dans les fèces et le plasma a montré une variation du propionate et du butyrate entre les groupes BDL. Le propionate plasmatique est positivement corrélé aux scores de comportement. **Discussion:** Nos résultats démontrent que la FMT améliore la mémoire et la coordination motrice chez les rats BDL. La FMT conduit à un nouveau profil spécifique du microbiote avec la présence du propionate comme métabolite à explorer.

68 **L'INFLAMMATION MATERNELLE INDUIT UNE SENESCENCE PRÉCOCE RETARDANT LE DÉVELOPPEMENT VASCULAIRE CÉRÉBRALE DANS UN MODÈLE MURIN DE PRÉMATURITÉ.**

**Aliabbas ZIA**<sup>1,2</sup>, Xin Hou<sup>2</sup>, Gregory A Lodygensky<sup>2</sup>, Michel Desjarlais<sup>2</sup>, Sylvain Chemtob<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, <sup>2</sup>Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada

**Background:** Delayed vascular development in the fetal brain of preterm birth (PTB) is highly influenced by sustained maternal inflammation (MI). Several studies have shown that MI are associated with deleterious critical effects on developmental processes during embryogenesis such neuronal maturation and vasculogenesis. Numerous studies have shown that high inflammatory state promotes cellular and tissues senescence, that in turn, cause damage in cerebral tissues. In this study, we investigate the interrelation between inflammation/vascularization and the senescence level in the post-natal brain using a mice model of LPS-induced PTB.

**Methods and results:** We used a mice-CD1 model of PTB induced by 2 injections of LPS (4 and 6 ug/kg) at gestational age (G); G16 and G17, compared to control healthy mice. Using IHC analysis, in the PTB group, we found a significant reduction of vascularization in the hippocampus of LPS-treated mice at PT1, PT7 and PT15 ages. Interestingly, this is associated with increased level of senescence (SA- $\beta$ -galactosidase activity) localized in the dentate gyrus of hippocampus. Accordingly, using qRT-PCR and western blot at the same time point, our analysis reveals an upregulated expression of the cells cycle arrest markers CDKs, P21, P16 and P53, correlated with upregulation of senescent markers SASP.

**Conclusion:** Altogether, our results suggest an interplay between maternal inflammation and senescence, that in turn, lead to impaired vascular development in the fetal brain. Targeting of senescence process can potentially attenuate the vascular damage in the brain induced by maternal inflammation.

69 **ÉVALUATION DE L'UTILITÉ DES MESURES DE RÉNINE PLASMATIQUE LORS DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE.**

**MERABTINE Amel**, Goupil Rémi

Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

L'hyperaldostéronisme primaire (AP) est une forme fréquente d'hypertension secondaire causée par une sécrétion inappropriée d'aldostérone. L'AP est associée à un risque cardiovasculaire plus élevé que l'hypertension essentielle. Les personnes atteintes d'AP nécessitent souvent un traitement à vie avec des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM). Par conséquent, déterminer la posologie optimale est souvent un défi. Des données récentes suggèrent qu'une augmentation du taux de rénine durant un traitement par ARM est associée à une meilleure protection que lorsque la rénine demeure supprimée. Cependant, il est incertain si ce phénomène peut être utilisé comme indicateur de suppression efficace de l'activité néfaste de l'aldostérone. L'objectif du projet est d'évaluer s'il est possible d'utiliser la rénine comme guide thérapeutique lors du traitement de l'AP par ARM. Dans l'étude, 58 participants avec une AP nouvellement diagnostiquée, une rénine supprimée et un traitement par ARM prévu à long terme seront recrutés. Les participants seront randomisés dans un bras de traitement « guidé par la rénine » (intervention) ou un bras de traitement standard. Dans le bras intervention, la rénine sera mesurée avant chaque rendez-vous de suivi et la posologie d'ARM sera ajustée à la hausse jusqu'à une augmentation suffisante de la rénine. Dans l'autre bras, aucune mesure de rénine ne sera effectuée durant le

suivi. Des visites de suivis sont prévues à 1,3, 6, 9 et 12 mois de l'initiation du traitement. L'issue principale est la proportion de participants avec une rénine non supprimée à 12 mois. Cette étude permettra de déterminer si viser une désuppression de rénine entraîne une séparation significative des niveaux de rénine.

**70 COMBINAISON DE L'ANALYSE DES MODES NORMAUX ET LE DOCKING MOLÉCULAIRE POUR PRÉDIRE L'EFFICACITÉ DE LIAISON DES LIGANDS AUX RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G.**

**Gabriel TIAGO GALDINO**, Rafael Najmanovich  
Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

GPCRs are a family of membrane proteins that regulate many biological processes and are attractive targets for drug development, representing approximately 1/3 of global marketed drugs. We docked a set of ligands with known Emax for GTP-gammaS binding to a crystal structure of the active Mu (MOR) and Kappa (KOR) Opioid Receptors. Using a coarse-grained approach, we applied normal mode analysis to calculate Dynamical Signatures of different ligand/GPCR complexes, identifying local and global changes in flexibility of different residues upon ligand binding. We used LASSO multiple linear regression to determine crucial residues in contact with the set of ligands and to obtain predictors of the efficacy of new drug candidates as agonists, antagonists, or partial agonists.

We obtained a roc AUC > 0.85 when analysing the performance of the model as a binary classifier. By analyzing the coefficients of these predictors, we identified positions of high importance to the receptor activation, such as L85 (Ballesteros-Weinstein position 1.47), that have mutations that are reported to affect morphine response in MOR, and positions with no known mutations reported such as K305 (6.58) for MOR. Our study provides insights into the dynamics and structural features of ligand binding to GPCRs and represents a new tool for predicting the efficacy of new drug candidates that can be coupled to high-throughput screening.

**71 IN VITRO PRIMING OF HUMAN MESENCHYMAL STROMAL/STEM CELLS INTO 3D CAPILLARY-LIKE STRUCTURES: IMPLICATION OF THE SRC/JAK/STAT3 SIGNALING PATHWAY IN VASCULOGENIC MIMICRY.**

**ROY Marie-Ève**, Annabi Borhane  
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

**Background:** Mesenchymal stromal/stem cells (MSC) can enhance the neovascularization processes required for wound healing and are widely used as an autologous source of progenitor cells in stem cell-based therapies. However, incomplete MSC differentiation towards a vascular endothelial cell phenotype questions their involvement in an alternative process to angiogenesis, namely vasculogenic mimicry (VM), and the signal transducing events that regulate their in vitro priming into 3D capillary-like structures.

**Methods:** Human MSC were primed on top of Cultrex matrix in order to recapitulate an in vitro 3D phenotype of VM. Total RNA was extracted, and differential gene expression assessed through RNA-Seq analysis and RT-qPCR. Transient gene silencing was achieved using specific siRNA. AG490, Tofacitinib, and PP2 pharmacological effects on VM 3D structures were analyzed using the Wimasis software.

**Results:** In vitro VM occurred within 4 hours and was prevented by the JAK/STAT3 inhibitors AG490 and Tofacitinib, as well as by the Src inhibitor PP2. RNA-Seq highlighted STAT3 as a signaling hub contributing to VM when transcripts from 3D cultures were compared to those from 2D monolayers. Concomitant increases in IL6, IL1b, CSF1, CSF2, STAT3, FOXC2, RPSA, FN1, and SNAI1 transcript levels suggest the acquisition of a combined angiogenic, inflammatory and epithelial-to-mesenchymal transition phenotype in 3D cultures. Increases in STAT3, FOXC2, RPSA, Fibronectin, and Snail protein expression were confirmed in 3D cultures. STAT3 and RPSA gene silencing abrogated in vitro VM.

**Conclusions:** In vitro VM priming of MSC into 3D structures requires Src/JAK/STAT3 signaling. This molecular evidence supports a clinically feasible MSC-mediated pseudo-vasculature process that could temporarily sustain grafts through VM until the host vasculature is able to infiltrate and remodel injured tissues.

**Key words:** Mesenchymal stromal/stem cells, Vasculogenic mimicry, STAT3, RPSA, Inflammation, Angiogenesis, Tissue regeneration.

**72 LES FIBROBLASTES DÉRIVÉS DE CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES ACTIVENT EFFICACEMENT LES VOIES ASSOCIÉES À LA SÉNESCENCE MAIS PRÉSENTENT UNE SENSIBILITÉ ACCRUE À DIFFÉRENTS STRESS.**

**Marie-Lyn GOYER**<sup>1,2</sup>, Cynthia Desaulniers-Langevin<sup>1,2</sup>, Anthony Sonn<sup>1,2</sup>, Georgio Mansour Nehmo<sup>1,2</sup>, Véronique Lisi<sup>1</sup>, Basma Benabdallah<sup>1</sup> and Christian Beauséjour<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, 3175 Côte Sainte-Catherine, H3T 1C5, Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

The risk of malignant transformation of iPSC-derived cells in response to DNA damage is a concern knowing that the tumor suppressor genes *TP53* and *CDKN2A* are transiently inactivated during cellular reprogramming. Here, we evaluated the integrity of cellular senescence pathways and DNA double strand break repair (DSB) in iPSC-derived human fibroblasts (i-HF) compared to their parental skin fibroblasts (HF). Using a variety of functional assays, we show that the capacity of i-HF to enter senescence and repair DSB is not compromised after damage induced by ionizing radiation (IR) or overexpression of H-RASV12. Still, i-HF lines are

transcriptionally different from their parental lines, showing enhanced metabolic activity and higher expression of p53-related effector genes. As a result, i-HF lines generally exhibit increased sensitivity to various stresses, have an elevated senescence associated secretory phenotype (SASP) and cannot be immortalized unless p53 expression is knocked down. In conclusion, while our results suggest that i-HF are not at a greater risk of transformation, their overall hyperactivation of senescence pathways may impede their function as a cell therapy product.

### 73 CARACTÉRISATION DES MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'ARBORISATION AXONAL DES NEURONES DOPAMINERGIQUES.

Raphaëlle DENIS<sup>1,3</sup>, Samuel Burke<sup>1,3</sup>, Alex Tchung<sup>2,3</sup>, Marie-Josée Bourque<sup>2,3</sup>, Nicolas Giguère<sup>2,3</sup>, Louis-Éric Trudeau<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Montréal, <sup>2</sup> Department of pharmacology and physiology, Faculty of Medicine, University of Montréal, <sup>3</sup> SNC and CIRCA research groups.

Dopamine (DA) neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc) and ventral tegmental area (VTA) are known to have highly developed axonal arborization endowed with a much larger number of axon terminals compared to most other types of neurons. This characteristic has been suggested to underlie their vulnerability in Parkinson's disease. We aim to identify the cellular and molecular mechanisms underlying the development of such morphological features. We hypothesize that DA neurons develop an unusually large axonal arbor either because their growth kinetics are faster or because they continue growing for a longer period compared to other neurons. To tackle this question, we used time-lapse confocal microscopy and primary postnatal neurons obtained from transgenic mice expressing tdTomato selectively in DA neurons or glutamatergic neurons. Our results reveal no significant difference in the rate of initial axonal growth within the first 24h in vitro when comparing SNc DA neurons to VTA DA neurons or thalamic glutamate neurons. However, at 3 days in vitro (DIV), SNc DA neurons have a larger axonal arbor compared to the other groups. This suggests that a key stage of axonal development occurs between 1 and 3 DIV. We are presently finalizing a more complete comparison of axon growth at 3 DIV, examining growth cone dynamics at 7 DIV as well as investigating the role of activity-dependent mechanisms. This project will provide a better understanding of the development of DA neurons, which could ultimately help to identify new strategies to reduce their vulnerability in Parkinson's disease.

### 74 GÉNÉTIQUE DES TOXICITÉS LIÉES À LA 6-MERCAPTOPYRINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË.

Zarina SABIROVA, Moncef Taki Eddine Boucetta, Dina Lasfar, Shazia Mahnoor, Rania Razane Bensouyad, Vincent Gagné, Yves Théorêt, Jean-Marie Leclerc, Caroline Laverdière, Daniel Sinnett, Thai-Hoa Tran et Maja Krajcinovic  
Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal et le CHU Ste – Justine.

Au cours des dernières décennies, le pronostic de la leucémie lymphoblastique aiguë infantile (LLA) s'est considérablement amélioré. Cependant, les effets indésirables (EIs) des médicaments liés au traitement restent une menace importante pour le bien-être de nombreux patients. Une myélosuppression sévère, généralement associée à la 6-mercaptopurine (6-MP), peut entraîner des infections potentiellement mortelles ou des interruptions fréquentes de traitement. Des niveaux élevés de nucléotide 6-thioguanine (6-TGN) contribuent à la neutropénie, tandis que l'accumulation de 6-méthylmercaptopurine (6-MMP) peut contribuer à l'hépatotoxicité. Les variations génétiques peuvent influencer la susceptibilité d'un patient aux EIs en modulant les effets des médicaments utilisés dans le traitement de la LLA. Par conséquent, notre étude vise à identifier les variants génétiques qui jouent un rôle dans l'influence de la réponse à la 6-MP. On examine les tagSNPs dans les gènes *GMPS*, *IMPDH*, *XO* et *ITPA*, ainsi qu'un variant nouvellement identifié dans le gène *NUDT15*. Les génotypes de 300 patients du CHU Ste-Justine ont été analysés en relation aux données cliniques et pharmacologiques, telles que l'intensité de la dose de 6-MP, les niveaux des métabolites de 6-MP (6-TGN et 6-MMP), la neutropénie de haut grade et l'hépatotoxicité. Les résultats de l'étude indiquent que les variations génétiques, rs1884725 et rs6710015, au sein du gène *XO* ont un impact sur la réponse au traitement par 6-MP pendant les phases de consolidation II et d'entretien du traitement. De plus, un nouveau variant, rs73189762, au sein du gène *NUDT15* présentait des associations significatives avec la neutropénie et l'intensité de la dose de 6-MP.

### 75 RÔLE NEUROPROTECTEUR DES CORPS CÉTONES DÉRIVÉS DE L'ENDOTHÉLIUM DANS LES RÉTINOPATHIES PROLIFÉRATIVES.

Charlotte BETUS<sup>1</sup>, José Carlos RIVERA<sup>3,6</sup>, Candace YANG<sup>2</sup>, Gael CAGNONE<sup>3</sup>, Emilie HECKEL<sup>3</sup>, Louis Berillon<sup>1</sup>, Tapan AGNIHOTRI<sup>2</sup>, Anli REN<sup>2</sup>, Grant MITCHELL<sup>5</sup>, Jean-Sébastien JOYAL<sup>1,2,3,5,6</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup> Département de pharmacologie et thérapeutiques, Université de McGill, Montréal

<sup>3</sup> Centre de recherche du CHU Sainte Justine, Montréal

<sup>4</sup> Faculté de médecine, McGill University

<sup>5</sup> Département de pédiatrie, CHU Sainte Justine, Université de Montréal

<sup>6</sup> Département d'ophtalmologie, Université de Montréal.

**Goal:** Proliferative retinopathy (PR), a leading cause of blindness in premature infants and diabetic adults, is characterized by retinal blood vessel loss, leading to ischemia. Remarkably, few hypoxic neurons die, suggesting an unknown survival mechanism. We

hypothesize that pathological neovessels (tufts) in PR secrete neuroprotective and epigenetic signals essential for ischemic neuron survival with locally derived ketone bodies (KB) from fatty acid oxidation.

**Methodology:** To assess KB production's impact on PR, we depleted HMG-CoA lyase (*Hmgcl*), a crucial ketogenesis enzyme, in endothelial cells (ECs) (*Tek-Cre; Hmgcl<sup>fl/fl</sup>*) and hepatocytes (*Alb-Cre; Hmgcl<sup>fl/fl</sup>*). Using the oxygen-induced retinopathy (OIR) model, we evaluated retinal vaso-obliteration and neovascularization. Single-cell transcriptomic analysis was performed in the retinas of OIR mice and normoxic controls. *Hmgcl* in vessels was assessed by immunofluorescence on retinal flat mounts at P17. Mass spectrometry (LC/MS/MS) measured vitreous and retinal ketone levels in humans and OIR mice. Electroretinogram photopic negative response (ERG-PhNR) at P21 assessed retinal function in mutant and WT mice. H3K9 acetylation expression in P17 OIR retinas was measured via Western blot for epigenetic signals.

**Results:** Single-cell transcriptomics and immunofluorescence confirmed HMGCL presence in tufts, with metabolomics analysis showing KB precursor accumulation in human vitreous and mouse retinas with PR. Conditional *Hmgcl* deletion in ECs significantly reduced neovascularization in OIR-exposed mice. Decreased ERG-PhNR signals corroborated compromised neuronal function, and increased H3K9 acetylation was observed in OIR retinas.

**Conclusion:** Ketone bodies derived from tufts in PR might offer neuroprotection, potentially through epigenetic signaling in retinal ganglion cells, suggesting a novel therapeutic avenue for proliferative retinopathy.

**Funding:** CIHR, FRQS, NSERC, Burroughs Wellcome Fund, Réseau Vision

**Keywords:** Ketone bodies, proliferative retinopathy, angiogenesis

## 76 IDENTIFICATION DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES MAVs CÉRÉBRALES.

**Elise DRAPÉ<sup>1</sup>**, Lauranne Carrier<sup>2</sup>, Halima Drissi Touzani. Walali<sup>3</sup>, Gael Cagnone<sup>4</sup>, Bruno Larrivée<sup>5</sup> et Alexandre Dubrac<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Département De Pharmacologie Et De Physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Centre De Recherche CHU St. Justine, Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup>Département De Biochimie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Centre De Recherche CHU St. Justine, Montréal, QC.

<sup>3</sup>Département De Pathologie Et Biologie Cellulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Centre De Recherche CHU St. Justine, Montréal, QC, Canada

<sup>4</sup> Centre De Recherche CHU St. Justine, Montréal, QC, Canada

<sup>5</sup> Département d'Ophtalmologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, Canada

La télangiectasie hémorragique héréditaire de type 2 est une maladie génétique causée par des mutations au niveau du gène *Alk1*, codant pour le récepteur au BMP9. Elle est caractérisée par le développement de malformations artério-veineuses cérébrale (cMAVs), connexions anormales entre les artères et les veines. Actuellement, il n'existe aucune thérapie dans le traitement des cMAVs exceptée la résection chirurgicale qui entraîne d'importants effets secondaires. L'objectif ici est d'identifier le rôle de la signalisation BMP9/ALK1 afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

En utilisant des souris transgéniques pour exciser le gène *Alk1*, nous avons montré que 48h après sa délétion, des malformations vasculaires apparaissent à la surface du cerveau (PNVP, plexus vasculaire péri-neural) mais pas dans le parenchyme cérébral. Grâce à une analyse transcriptomique sur cellule unique, nous avons identifié l'apparition d'un nouveau cluster cellulaire, dans cette PNVP, qui surexprime le proto-oncogène c-KIT, également retrouvé chez les patients. Nous avons identifié que la voie BMP9/ALK1 inhibe directement l'expression de c-KIT et que son inhibition chez la souris avec différents inhibiteurs prévient le développement des cMAVs.

Nous avons également développé un nouveau modèle murin permettant de suivre la progression des cMAVs dans le temps. Nos résultats préliminaires montrent des malformations vasculaires initiales dans la PNVP suivies par l'apparition progressive de cMAVs dans le cortex cérébral, toujours associée à une augmentation de l'expression de c-KIT.

Ici, nous avons identifié un marqueur, c-KIT, présent dans les différents stades du développement d'une cMAVs pouvant ainsi constituer une cible thérapeutique intéressante dans le traitement de cette maladie.

## 77 FABRICATION DE MICROBILLES D'ALGINATE-GÉLATINE CHARGÉES DE CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES INJECTABLES ET CRYOPRÉSERVABLES, POUR LA THÉRAPIE CELLULAIRE PRO-ANGIOGÉNIQUE.

**Francesco TOUANI KAMENI<sup>1,3\*</sup>**, Sara Badr<sup>1,2\*</sup>, Elias Madadian<sup>1,2</sup>, Ali Ahmadi<sup>1,2\*</sup>, Sophie Lerouge<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup> Department of Mechanical Engineering, École de technologie supérieure, Montréal, QC, Canada

<sup>3</sup> Department de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

La thérapie cellulaire utilisant des microbilles pour la revascularisation tissulaire représente une approche prometteuse contre les maladies ischémiques améliorant la rétention des cellules, diffusion d'oxygène et de nutriments ainsi que la survie cellulaire. Ce projet a étudié la viabilité et l'activité fonctionnelle des hMSC encapsulées dans les microbilles d'alginate-gélatine (Alg-gel) fabriquées via un système coaxial assisté par air dans une solution de chlorure de calcium. Nous avons démontré leur injectabilité (21 gauge), amélioration de la viabilité cellulaire, fonction paracrine (dans un modèle de coculture avec les cellules endothéliales HUVEC), leur stabilité mécanique dans différents milieux physiologiques et leur aptitude à la cryopréservation (avec le thréalose+DMSO). Les microbilles fabriquées, mesurant environ 500 µm de diamètre, sont injectables avec un taux de rupture d'environ 3%. Ces microbilles sont stables dans le milieu de culture et HBSS (Hanks balanced salt solution) après 7 jours à 37°C. La viabilité des MSC encapsulées

était supérieure à 90% juste après fabrication et reste élevée après une semaine. Les MSC encapsulées ont aussi amélioré leur fonction paracrine par la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Les microbilles cryopréservées sont restées stables et injectables à travers une aiguille de 21G. Les études en cours sur les microbilles cryopréservées visent à confirmer leur potentiel comme produit allogénique prêt à l'emploi pour les maladies ischémiques, favorisant ainsi la viabilité cellulaire et la fonction pro-angiogénique. De telles microbilles chargées de MSC cryopréservées pourrait être utilisées comme produit cellulaire pour le traitement des maladies tissulaires ischémiques.

**78 PARKIN LOSS OF FUNCTION LEADS TO INCREASED LPS-INDUCED MICROGLIAL ACTIVATION: EVALUATION OF THE IMPACT ON DOPAMINE NEURONS.**

Ilyes NEDJAR<sup>1</sup>, S. MUKHERJEE<sup>1</sup>, M. J. BOURQUE<sup>1</sup>, N. Giguere<sup>1</sup>, A. TCHUNG<sup>1</sup>, A. Fahmi<sup>1</sup>, M. DESJARDINS<sup>1</sup>, L. E. TRUDEAU<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Université de Montréal, Dept. Pharmacology and physiology, Dept. of neurosciences, Montreal, Québec, Canada

It is likely that multiple mechanisms interact to cause the dysfunction and loss of substantia nigra and other vulnerable neurons in Parkinson's disease (PD). Growing evidence supports the hypothesis that activation of the immune system contributes to PD pathogenesis. In the brain, microglia are the main local actors of immune responses. These cells constantly probe their local microenvironment and interact with neurons through secreted factors. In PD postmortem tissue and in animal models of PD, evidence for microglial activation has been reported. Due to growing evidence suggesting the implication of Parkin in innate and adaptive immunity, we hypothesize that loss of function of this gene product could lead to increased activation of microglia following infections, with subsequent detrimental effects on dopamine neurons. Studying primary microglia obtained from neonatal Parkin KO mice, we observed that, as expected, these cells drastically change their morphology following exposure to the bacterial endotoxin LPS, switching from a polarized to an amoeboid shape, and show increased expression of pro-inflammatory genes, such as MHC1, MHC2, iNOS and COX-2. Interestingly, we observed that Parkin KO microglia show increased secretion of IL-6 and other cytokines and chemokines in response to LPS. They also show increased survival under culture conditions when compared to WT cells. Short-term co-culture of activated Parkin KO microglia with DA neurons did not induce loss of DA neurons. Functional studies are now required to examine their functionality. These initial results support the hypothesis of increased innate immune responses in the brain under conditions of Parkin loss of function in PD.

**79 ÉTUDE DE L'EFFET *IN VITRO* ET *IN VIVO* DES MÉDIATEURS LIPIDIQUES VISANT LES ALTÉRATIONS DES CELLULES SOUCHES MUSCULAIRES OBSERVÉES EN DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1 (DM1).**

MOKHTARI Inès<sup>1</sup>, Molina Thomas<sup>1</sup>, Fabre Paul<sup>1</sup>, Taeyeon Kim<sup>1</sup>, Duchesne Élise<sup>2</sup> Dumont Nicolas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de physiologie et pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de recherche du CHU Sainte Justine <sup>2</sup> Département de sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-St-Jean

**Introduction :** La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) représente la myopathie la plus fréquente chez l'adulte. Cette maladie est associée à un profil inflammatoire anormalement élevé et à une diminution de la fonction des cellules souches musculaires (CSM). Des études récentes montrent que les médiateurs lipidiques dérivés des oméga-3, comme marésine 2 (MR2) et résolvines D2 (RvD2), ont un rôle actif dans la résolution de l'inflammation. Cependant, leur potentiel thérapeutique pour le traitement de maladies musculaires demeure méconnu. **Objectifs :** Évaluer l'effet *in vitro* et *in vivo* des médiateurs lipidiques sur l'inflammation et la fonction des CSM en DM1. **Méthodologie :** Des CSM issues de patients DM1 ont été utilisées pour évaluer l'expression des gènes inflammatoires par séquençage de cellules uniques. De plus, la quantification des macrophages a été effectuée sur des coupes musculaires de patients DM1. L'impact des médiateurs lipidiques sur la fonction des CSM et sur l'expression des gènes de l'inflammation a été évalué par immunofluorescence et qPCR. Des souris DM1 ont été traitées afin d'évaluer la force musculaire. **Résultats :** Les macrophages et plusieurs gènes inflammatoires (CXCL1, IL1, IL6 et CXCL8) sont surexprimés chez les sujets atteints en comparaison aux sujets sains. Les médiateurs MR2 et RvD2 ont diminués divers marqueurs inflammatoires (TNF $\alpha$  et l'IL1) et augmenté significativement la différenciation et la prolifération des CSM. Le traitement des souris avec RvD2 a augmenté significativement leur force musculaire **Conclusion :** Ce projet novateur ouvre une nouvelle stratégie thérapeutique pour limiter les atteintes musculaires observées en DM1.

**80 LE SYSTÈME CRISPR ACTIVATION, UN OUTIL POUR L'IDENTIFICATION DU RÉCEPTEUR IMMUNITAIRE DE LA CYTOKINE CLCF1.**

Marine ROUSSEAU<sup>1,2,3</sup>, Véronique Laplante<sup>2,3</sup>, Aziz Khelil<sup>2</sup>, Ernesto Fajardo<sup>3</sup>, Marie-Ève Lalonde<sup>4</sup>, Richard Marcotte<sup>1,4</sup>, Sylvie Lesage<sup>1,3</sup> et Jean-François Gauchat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

<sup>3</sup> Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

<sup>4</sup> Centre de recherche en thérapeutique en santé humaine, Conseil National de Recherches Canada, Montréal

La cytokine CLCF1 active les macrophages dérivés de la moelle osseuse et induit la sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires. *In vivo*, la surexpression de CLCF1 entraîne une expansion des lymphocytes B couplée à une réponse humorale.

CLCF1 lie et active le CNTFR, un récepteur qui n'est pas exprimé par les cellules immunitaires. Notre hypothèse est que CLCF1 induit ses activités immunitaires à travers un récepteur alternatif. Les objectifs du projet sont de caractériser les cellules immunitaires interagissant directement avec CLCF1 et d'identifier le récepteur alternatif à l'aide d'un criblage à haut débit. D'abord, nous avons évalué par cytométrie en flux la liaison de CLCF1 aux cellules mononucléées de rates de souris et aux PBMC humains. Une liaison de CLCF1 a été observée sur les cellules B, myéloïdes et T auxiliaires. Cette liaison est fortement augmentée après une stimulation des B par LPS, et des T par  $\alpha$ -TCR/ $\alpha$ -CD28. En parallèle, nous utilisons le système CRISPR activation pour identifier de nouveaux récepteurs candidats. Une bibliothèque d'ARNg couvrant l'entièreté des protéines membranaires a été introduite dans des cellules Expi293 exprimant le système dCas9-VP64. Les cellules liant CLCF1 ont été triées par cytométrie en flux et analysées par séquençage profond. Nous observons un enrichissement des ARNg de CNTFR, le récepteur canonique, et de protéines candidates. Des essais complémentaires pour valider les candidats sont en cours. En conclusion, ces résultats pourraient conduire à la découverte du récepteur immunitaire de CLCF1 et mener à une meilleure compréhension du rôle de CLCF1 dans la régulation immunitaire.

## 81 **COMPREHENSIVE STRUCTURAL EVALUATION OF THE SARS-COV-2 SPIKE PROTEIN EPITOPES.**

**Natalia TERUEL**, Rafael Najmanovich  
Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

Understanding how antibodies recognize the SARS-CoV-2 Spike protein is vital for unraveling viral evolution. Here, we present a comprehensive analysis utilizing 1560 published SARS-CoV-2 Spike protein structures, covering diverse pandemic variants. Employing Surfaces for per-residue binding calculations, we built 2044 vectors of interactions between Spike and different antibodies. Considering the net interaction of each Spike residue and its position in space, we define 15 distinct antibody epitopes, including three pivotal epitopes governing the receptor binding domain (RBD) antibody recognition. Our data-driven approach produces a more detailed classification of epitopes than widely-used classifications like Barnes', allowing for a more nuanced analysis of the effect of mutations on protein evolution. Following the same methodology to evaluate binding with the host receptor ACE2 based on 210 interaction vectors, as well as binding between Spike chains, we unravel epitope characteristics based on similarities to receptor binding and occupancy specificity, shedding light on viral evolution dynamics and the interplay of different evolutionary driving forces. Our comprehensive analysis elucidates how antibody recognition influences Spike protein evolution, highlighting the adaptive landscape of epitope accessibility in response to immune pressure. These results contribute to our understanding of immune responses against different strains of SARS-CoV-2, and possibly future coronaviruses. Moreover, our methodology is transferable to diverse protein systems, broadening its applicability in drug design and structural biology research, offering insights beyond the scope of the pandemic to other infectious diseases and protein-based therapeutics.

## 82 **EXAMEN DES EFFETS DES ENDOCANNABINOÏDES SUR LA FLUIDITE MEMBRANAIRE.**

Sultan Mayar, Audrey Cyr-Athis and Nazzareno D'Avanzo  
Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

Endocannabinoids are a diverse family of lipid molecules, which circulate in the human body, impacting the cardiovascular and the nervous systems. Endocannabinoids can influence pain perception, appetite, stress responses, mood, learning, and memory. These lipids present a promising therapeutic avenue for numerous neurological disorders. In addition to acting as agonists to cannabinoid receptors (CBRs), endocannabinoids can also modulate the function of various ion channels independently of CBRs. This modulation of ion channel function can arise from direct binding to the channel proteins, or via changes to the lipid properties such as membrane fluidity. Here, we assess the effects of endocannabinoids on membrane fluidity by examining changes in gramicidin currents in *Xenopus* oocytes. Endocannabinoids from both classes (Fatty acid ethanolamides (FAEs) and 2-monoacylglycerols (2-MGs)) are studied and current-voltage relationships are assessed.



## Jurys

<b>Présentations orales</b>	
Bloc I (8 h 45 à 10 h 00)	
Bloc II (13 h 30 à 14 h 45)	
Louis-Éric TRUDEAU	
Trang HOANG	
<b>Présentations par affiche (Bloc I)</b>	
11 h 00 à 12 h 30	
1 à 8	Rafael NAJMANOVICH Amandine EVEN
9 à 16	Jonathan BROUILLETTE Matthieu RUIZ
17 à 25	Nazzareno D'AVANZO Marion PILARD
26 à 33	Anaïs DARRACQ Audrey CLAING
34 à 41	Hélène GIROUARD Casimiro GERARDUZZI
<b>Présentations par affiche (Bloc II)</b>	
14 h 45 à 16 h 15	
42 à 49	Catherine MARTEL Jean-François GAUCHAT
50 à 57	Houman SAVOJI Jean-Philippe GRATTON
58 à 65	Guy ROUSSEAU Vincent JACQUEMET
66 à 74	Noël RAYNAL Adèle CORIATI
75 à 82	Christian BEAUSÉJOUR Rony CHIDIAC