



Premier colloque du Centre d'Excellence en Recherche sur les Maladies Orphelines – Fondation Courtois

Vendredi 17 mai 2019, Montréal
Société des Arts Technologiques

Merci à nos partenaires

UQÀM | Département d'informatique
FACULTÉ DES SCIENCES
Université du Québec à Montréal

MÉDIMABS
SPÉCIALISTE EN ANTICORPS

illumina[®]

SARSTEDT

eppendorf

ESBE Scientific⁺

ThermoFisher
SCIENTIFIC

vwr[™]
part of avantor

UQÀM | Département des sciences
biologiques

UQÀM | Département de chimie

Roche

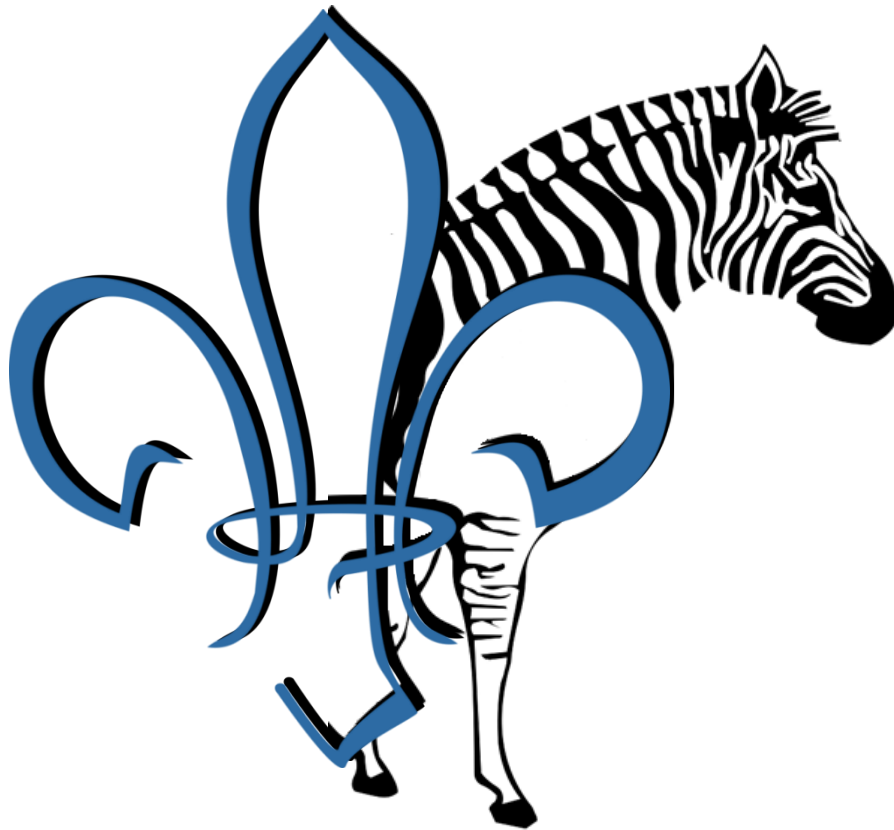
DEE
Decor Experts Expo

WISENT
BIOPRODUCTS

FOURWAVES

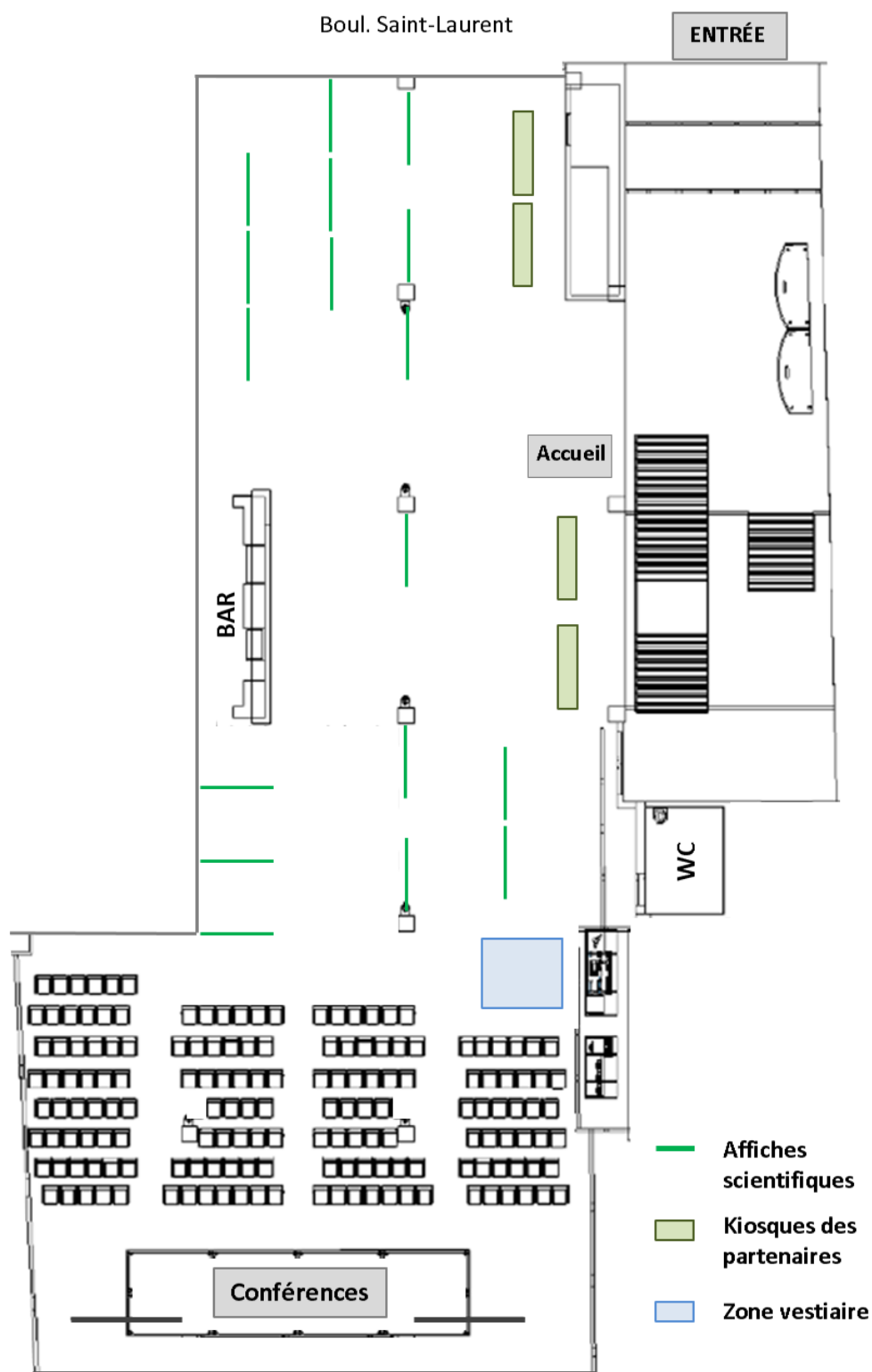
Table des matières

Le zèbre est le symbole des maladies rares.....	2
Plan de salle de la Société des Arts Technologiques	3
Mot de bienvenue du directeur.....	4
Les bénévoles.....	4
Les membres du CERMO-FC	5
Les partenaires de l'évènement	6
Programme En Bref.....	7
Programme détaillé	8
Conférence plénière : Pr Jacques P. Tremblay	10
Résumés des présentations orales (session 1 et 3)	12
Résumés des présentations par affiche (session 2).....	21
Liste des participants	74



Le zèbre est le symbole des maladies rares suite à une réflexion du Dr Théodore Woodward à ses étudiants en médecine dans les années 1940: « Quand vous entendez des bruits de sabots derrière vous, ne vous attendez pas à voir un zèbre ». Pourtant, lorsqu'un médecin voit des symptômes, il ne devrait pas uniquement penser aux maladies communes, mais également aux maladies rares. Le zèbre rappelle ainsi que les maladies rares/orphelines sont bien présentes dans notre société et qu'il ne faut pas les oublier.

 Plan de salle de la Société des Arts Technologiques
1201, Boulevard Saint-Laurent, Montréal (Québec) H2X 2S6



Mot de bienvenue du directeur

Chères et chers collègues,

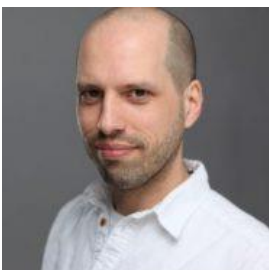
Il me fait un immense plaisir de vous accueillir au premier colloque du Centre d'Excellence en Recherche sur les Maladies Orphelines – Fondation Courtois (CERMO-FC). Cet événement constitue une vitrine exceptionnelle pour la recherche dans le domaine des maladies orphelines.

C'est avec enthousiasme et fierté que je constate la grande participation de nos membres, avec plus de 150 participant.es. Ce premier colloque du CERMO-FC sera particulièrement important afin de se rencontrer et de développer de nouvelles collaborations de recherche. Notamment, la richesse de nos expertises multidisciplinaires est l'opportunité de favoriser la création de nouveaux ponts entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée.

Ce colloque donne une place importante à la relève en proposant 10 présentations orales et 68 présentations par affiche réalisées principalement par les étudiant.es diplômé.es et les stagiaires postdoctoraux affilié.es à l'UQAM, l'INRS, l'UQTR, le CHU Sainte-Justine, et l'Université Laval. Nous aurons aussi le privilège d'assister à la conférence plénière offerte par le Professeur Jacques P. Tremblay, du Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, intitulée : « Développement de thérapies pour des maladies héréditaires basées sur la modification des gènes avec la technologie CRISPR/Cas9 ».

Je désire également remercier tous nos généreux commanditaires qui ont contribué financièrement à la tenue de cet événement. Plusieurs commanditaires sont ici présents et je vous encourage fortement à les visiter lors de la session d'affiches et du cocktail réseautage.

Je vous souhaite à tous un excellent colloque !



Nicolas Pilon

Directeur, CERMO-FC
Département des Sciences Biologiques,
Université du Québec À Montréal

Les bénévoles

Le comité organisateur tient à remercier les bénévoles pour leur aide précieuse à la réussite de ce congrès : Kiran Todkar, Fatma Kharrat, Grégoire Bonnamour, Tatiana Cardinal, Zoé Butti, Alexandre Legiot, Robin Vidal, Margaryta Babych, Priyanka Jamadagni, Sephora Sallis, Tiziana Dao, Phuong Trang Nguyen, Mathew Sebastiao, Victoria Le Corvec, Chao-Jung Wu, Golrokh Kiani.

Les membres du CERMO-FC

Membres régulier.es

ANNABI, Borhane	UQAM	HEINONEN, Krista	INRS-IAF
ARCHAMBAULT, Denis	UQAM	JENABIAN, Mohammad-Ali	UQAM
AVERILL, Diana	UQAM	KEMBEL, Steven	UQAM
BARBEAU, Benoit	UQAM	KIBAR, Zoha	CHU St-Justine
BÉNARD, Claire	UQAM	KOURRICH, Said	UQAM
BOURGAULT, Steve	UQAM	LAPRISE, Catherine	UQAC
CAMPEAU, Philippe	CHU St-Justine	LEFRANCOIS, Stéphane	INRS-IAF
CANESI, Sylvain	UQAM	LUSSIER, Marc	UQAM
CAPPADOCIA, Laurent	UQAM	MATEESCU Mircea Alexandru	UQAM
CASTONGUAY, Annie	INRS-IAF	NARBONNE, Patrick	UQTR
CÔTÉ, Jean-François	IRCM	PATTEN, Kessen	INRS-IAF
DIALLO, Abdoulaye Baniré	UQAM	PEARSON, Angela	INRS-IAF
DOUCET, Nicolas	INRS-IAF	PILON, Nicolas	UQAM
DOYON, Yannick	U. Laval	PLANTE, Isabelle	INRS-IAF
DRAGON, François	UQAM	RAMASSAMY Charles	INRS-IAF
DUCHESNE, Elise	UQAC	REYES-MORENO, Carlos	UQTR
FAURE, Christophe	CHU St-Justine	SCORZA, Tatiana	UQAM
GAGNON Alexandre	UQAM	SLENO, Lekha	UQAM
GAUTHIER Charles	INRS-IAF	ST-PIERRE, David H.	UQAM
GERMAIN, Marc	UQTR		
GOUSPILLOU, Gilles	UQAM		

Membres associé.es

BCHETNIA, Mbarka	UQAC	OUBAHA Malika	UQAM
BERGERON, Karl-F.	UQAM	RASSART, Éric	UQAM
CALMETTES, Charles	INRS-IAF	SORET, Rodolphe	UQAM
DESCOTEAUX, Albert	INRS-IAF	STAGER, Simona	INRS-IAF
FODIL, Nassima	U. McGill	VAILLANCOURT, Cathy	INRS-IAF
GIRARD, Denis	INRS-IAF	VAN THEMISCHE, Céline	UQTR

Les partenaires de l'évènement

Le comité souhaite grandement remercier l'ensemble des partenaires qui permettent aux étudiant.es de cycles supérieurs de participer sans frais à cet évènement.

Partenaires OR



UQÀM | Département de chimie

UQÀM | Département des sciences
biologiques

UQÀM | Département d'informatique
FACULTÉ DES SCIENCES
Université du Québec à Montréal

Partenaire ARGENT



Partenaires BRONZE



Vendredi 17 mai 2019

9h00-9h30	Accueil des participant.es
9h30-9h45	Allocution de la vice-Rectrice à la recherche de l'UQAM Mot de bienvenue du directeur du CERMO-FC
9h45-11h00	Session 1 : Présentations des étudiant.es
11h00-13h30	Session 2 : Présentations par affiche
12h00-13h30	Lunch
13h30-14h30	Conférence plénière : Pr Jacques P. Tremblay CHU de Québec-Université de Laval
14h30-15h45	Session 3 : Présentations des étudiant.es
15h45-16h00	Remises de prix et clôture
16h00-18h00	Ouverture au grand public Cocktail réseautage et exposition Arts & sciences

Vendredi 17 mai 2019
matin

9h00-9h30 Accueil des participant.es

9h30-9h45 Allocution de la vice-Rectrice à la recherche de l'UQAM
Mot de bienvenue du directeur du CERMO-FC

9h45-11h00 Session 1 : Présentations des étudiant.es
Modérateur : Pr Nicolas Pilon

9h45 O1 – Seda Yasa, INRS-IAF

CLN3 modulates Rab7 functions

10h00 O2 – Raphael Dima, UQAM

Heparan sulfate proteoglycans regulate the number of cellular projections during the development of polarized cells

10h15 O3 – Léa Mélin, UQAM

Développement d'inhibiteurs de YAP-TEAD dérivés de l'acide flufénamique

10h30 O4 - Hema Saranya Ilamathi, UQTR

Organization of mitochondrial DNA: an intrinsic process regulated by mitochondrial dynamics

10h45 O5 – Ons Ousji, UQAM

Analyse métabolomique de l'épidermolyse bulleuse simple

11h00-13h30 Session 2 : Présentations par affiche

12h00-13h30 Lunch

Vendredi 17 mai 2019
après-midi

13h30-14h30 Conférence plénière : Pr Jacques P. Tremblay

CHU de Québec-Université de Laval

Développement de thérapies pour des maladies héréditaires basées sur la modification des gènes avec la technologie CRISPR/Cas9

14h30-15h45 Session 3 : Présentations des étudiants

Modérateur : Pr Steve Bourgault

14h30 O6 - Tatiana Cardinal, UQAM

La caractérisation détaillée de la lignée TashT suggère un rôle clé de Ddx3y pour expliquer le biais mâle de la maladie de Hirschsprung

14h45 O7 – Daniel Agudelo, Université Laval

Optimisation de l'édition ciblée du génome en utilisant le système CRISPR1-Cas9 de Streptococcus thermophilus

15h00 O8 - Phuong Trang Nguyen, UQAM

Amyloses: empreintes moléculaires déterminant la cytotoxicité des assemblages amyloïdes

15h15 O9 – Priyanka Jamadagni, INRS-IAF

Investigating the role of CHD7 in GABA network development - CHARGE syndrome and beyond

15h30 O10 - Jean-Philippe Leduc-Gaudet, UQAM

Protective roles of autophagy in sepsis-induced skeletal muscle dysfunction, metabolic derangements and mortality

15h45-16h00 Remises de prix et clôture

16h00-18h00 Ouverture au grand public

Cocktail réseautage et exposition Arts & sciences

Conférence plénière : Pr Jacques P. Tremblay



Pr Jacques P. Tremblay

Professeur titulaire, Axe Neurosciences
Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval
Département de médecine moléculaire
Faculté de médecine, Université Laval

Le Professeur Jacques P. Tremblay a obtenu un B.Sc. en Biochimie de l'Université McGill en 1970 suivi d'un doctorat en Neurosciences de UCSD (University of California in San Diego), en 1974. Il a été stagiaire postdoctoral au Laboratoire de Neurobiologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, de 1975 à 1976. Par la suite, il a réalisé l'ensemble de sa carrière à l'Université Laval : Professeur sous octroi de 1976 à 1981 au département d'Anatomie; Professeur adjoint de 1981 à 1985; Professeur titulaire à compter de 1985; directeur du département d'Anatomie de 1987 à 1997, et Professeur titulaire de département de Médecine Moléculaire, de 2010 à maintenant. Il est présentement chercheur régulier de l'Axe de Neurosciences du Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval.

Développement de thérapies pour des maladies héréditaires basées sur la modification des gènes avec la technologie CRISPR/Cas9

La nouvelle technologie CRISPR/Cas9 permet d'induire des modifications à des sites ciblés dans le génome humain et ouvre donc la possibilité de développer des thérapies pour un grand nombre de maladies héréditaires. Mon laboratoire utilise cette technologie pour développer des thérapies pour la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD), l'ataxie de Friedreich et la maladie d'Alzheimer.

La DMD est due à une mutation du gène codant pour la protéine dystrophine. Cette mutation entraîne une absence de cette protéine sous la membrane des fibres musculaires. Mon groupe utilise actuellement la technologie CRISPR/Cas9 pour corriger le gène de la dystrophine, en créant une délétion supplémentaire pour produire un exon hybride du gène de la dystrophie, qui non seulement rétablit l'expression de la dystrophine, mais produit une dystrophine qui a une structure normale.

Nous travaillons aussi sur une thérapie pour l'Ataxie de Friedreich, depuis 2010. Cette maladie est due à une élongation de la répétition du trinuécléotide GAA dans l'intron 1

du gène de la frataxine, ce qui réduit l'expression de cette protéine, menant à la mort des neurones et des cardiomyocytes ce qui induit des symptômes neurologiques et cardiaques. Mon groupe a démontré que l'expression de la frataxine est augmentée en ciblant le promoteur de ce gène avec des protéines TALE-VP64. De plus, il a aussi démontré qu'il est possible supprimer la répétition du trinuécléotide en coupant avec le système CRISPR/Cas9 avant et après cette répétition.

Mon groupe utilise aussi la technologie CRISPR/Cas9 pour développer un traitement pour la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est due au métabolisme anormal de la protéine APP (Amyloid Precursor Protein) qui entraîne la formation de peptides beta-amyloïdes qui forment des plaques. La formation de ces peptides peut être fortement réduite par la mutation A673T du gène APP observée dans une faible portion de la population de l'Islande. Nous avons démontré que cette mutation pouvait être produite avec le système CRISPR/Cas9.

Résumés des présentations orales (sessions 1 et 3)

O1 - CLN3 modulates Rab7 functions,

Seda Yasa

O2 - Heparan sulfate proteoglycans regulate the number of cellular projections during the development of polarized cells,

Raphael Dima

O3 - Développement d'inhibiteurs de YAP-TEAD dérivés de l'acide flufénamique,

Léa Mélin

O4 - Organization of mitochondrial DNA: an intrinsic process regulated by mitochondrial dynamics,

Hema Saranya Ilamathi

O5 - Analyse métabolomique de l'épidermolyse bulleuse simple,

Ons Ousji

O6 - La caractérisation détaillée de la lignée TashT suggère un rôle clé de Ddx3y pour expliquer le biais mâle de la maladie de Hirschsprung,

Tatiana Cardinal

O7 - Optimisation de l'édition ciblée du génome en utilisant le système CRISPR1-Cas9 de Streptococcus thermophilus,

Daniel Agudelo

O8 - Amyloses: empreintes moléculaires déterminant la cytotoxicité des assemblages amyloïdes,

Phuong Trang Nguyen

O9 - Investigating the role of CHD7 in GABA network development - CHARGE syndrome and beyond,

Priyanka Jamadagni

O10 - Protective roles of autophagy in sepsis-induced skeletal muscle dysfunction, metabolic derangements and mortality,

Jean-Philippe Leduc-Gaudet

O1 - CLN3 modulates Rab7 functions

Seda Yasa¹, Graziana Modica¹, Etienne Sauvageau¹, Guido Hermey², Stephane Lefrancois^{1,3}

¹INRS-Institut Armand Frappier, ²Institute for Molecular and Cellular Cognition, Center for Molecular Neurobiology Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20251 Hamburg, Germany, ³Department of Anatomy and Cell Biology, McGill University, Montreal, Canada H3A 0C7

The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCLs) are a group of rare pediatric neurodegenerative diseases. Clinical manifestations of NCLs include cognitive regression, progressive loss of vision and motor function, epileptic seizures, and a significantly reduced lifespan. The most frequent subtype is juvenile NCL (JNCL), which is caused by germline mutations in the *CLN3* gene. CLN3 localizes to endosomes and lysosomes. Although studies in JNCL models show defects in autophagy, maintenance of pH of lysosomes, and regulating intracellular trafficking, the molecular mechanisms by which CLN3 regulates these pathways is unknown.

CLN3 interacts with Rab7, a small GTPase that regulates several functions at late endosomes. We confirmed this interaction using BRET and show that disease-causing mutations altered this interaction. Active Rab7 localizes to endosomal membranes and recruits numerous effectors to perform a variety of different functions such as endosome-to-trans Golgi Network (TGN) trafficking, autophagosome/lysosome fusion, lysosomal positioning and degradation of endocytic cargo such as epidermal growth factor (EGF) receptor (EGFR). In this study, we systematically analyzed several of these Rab7 mediated pathways to determine which was under the control of CLN3. We identified defects in endosome-to-TGN sorting, EGFR degradation, autophagy, and lysosomal positioning. Overall, our data suggest a role for CLN3 as an upstream regulator of Rab7 function.

O2 - Heparan sulfate proteoglycans regulate the number of cellular projections during the development of polarized cells.

Raphael Dima^{1,3}, Marianne Bah Tahé^{1,3}, Lise Rivollet¹, Marianne Moore¹, Daniel Shaye², Claire Bénard¹

¹Dept Biological Sciences, CERMO-FC Research Center, Université du Québec à Montréal, CANADA, ²Dept Physiology and Biophysics, University of Illinois at Chicago, USA, ³Equal Contribution

The regulation of cell shape and polarity is essential to animal development and physiology. Heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) shape the interactions of morphogens and guidance cues with their respective receptors to elicit appropriate cellular responses. HSPGs consist of a

protein core with attached heparan sulfate glycosaminoglycan chains, which are synthesized by glycosyltransferases of the exostosin (EXT) family. Abnormal HS chain synthesis results in pleiotropic consequences, and complete loss of any of the exostosin glycosyltransferases in mouse, fish, flies, and worms leads to drastic morphogenetic defects and embryonic lethality. Using our viable hypomorphic mutations in the two *C. elegans* exostosin glycosyltransferases genes, *rib-1* and *rib-2*, we are dissecting the roles of HSPGs in regulating the establishment of proper morphology of polarized cells. In particular, *rib-1* and *rib-2* mutants display supernumerary cellular projections in neurons and the excretory cell. Using a combination of molecular genetics and cell biology, we are addressing the cellular and molecular mechanisms that regulate the number of polarized cell projections, and in particular, the roles of HSPGs, their interactors, and the cytoskeleton in this process. This work will help to understand the molecular bases of orphan diseases affecting the balance between the structure and function of distinct cell types, such as in the microvillus inclusion disease, as well as to characterize the impact of guidance mechanisms involved in rare human genetic diseases, such as Rett-atypic syndrome and congenital mirror movement disorder.

O3 - Développement d'inhibiteurs de YAP-TEAD dérivés de l'acide flufénamique

Léa Mélin¹, Ahmed Fnaiche¹, Santha Santhakumar², Alexandre Gagnon¹

¹UQAM, ²SGC Toronto

Le cancer constitue la deuxième cause de mortalité dans le monde. Yes-Associated Protein (YAP), une protéine proto-oncogénique en aval de la voie de signalisation Hippo, est surexprimée dans de nombreux cancers. La synthèse d'inhibiteurs du complexe fonctionnel YAP-TEAD présente donc un fort potentiel pour le développement de nouvelles thérapies contre le cancer. Il a précédemment été démontré que l'acide flufénamique se lie dans la poche centrale hydrophobe de TEAD, empêchant ainsi sa palmitoylation et par conséquent son interaction fonctionnelle avec YAP. Nous rapportons ici la conception et la synthèse de dérivés de l'acide flufénamique se liant à TEAD avec une activité dans le bas micromolaire. Ces composés sont synthétisés à l'aide d'une N-arylation de Buchwald entre des anilines et les méthyl-2-bromobenzoates correspondants. L'activité des différents dérivés a été évaluée par des méthodes biophysiques, incluant DSLS, DSF et SPR. Les relations structures-activités (SAR) de cette série seront discutées. L'optimisation des substituants sur les deux groupements aryles afin d'améliorer l'activité tout en maintenant les propriétés biophysiques désirées sera également abordée.

O4 - Organization of mitochondrial DNA: an intrinsic process regulated by mitochondrial dynamics

Hema Saranya Ilamathi¹, Mathieu Ouellet¹, Rasha Sabouny ², Justine Desrochers-Goyette¹, Timothy Shutt ², Matthew A Lines ³, Marc Germain ¹

¹Groupe de Recherche en Signalisation Cellulaire et Département de Biologie Médicale, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada, ²Department of Biochemistry & Molecular Biology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada, ³Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute and University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Mitochondria are important for maintaining cellular homeostasis and mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) causes many mitochondrial diseases. mtDNA is organized in discrete foci within mitochondria called nucleoids. Although the process of mtDNA replication is well defined, the processes regulating segregation and organization of nucleoids across the mitochondrial network are still unclear. This is especially important in a number of mutations in nuclear genes that affect mtDNA content, including genes regulating mitochondrial dynamics, the process by which mitochondria fuse and fragment.

To define the mechanisms by which mitochondrial dynamics affect nucleoid distribution, we developed a new tool to measure nucleoid distribution along mitochondrial tubules, as well as their relationship to the network features (ends, junctions). We found that in human fibroblasts, nucleoids avoid each other at short distances but are correlated at greater distances. This suggests that there is a complex process regulating the organization of nucleoids, which limits the distribution of any two nucleoids closer to each other. To study the role of mitochondrial dynamics in this process, we analysed nucleoid distribution in human fibroblasts from patients with defective mitochondrial fission (non-muscle myosin II protein (MYH14) and dynamin related protein (DRP1) mutants). We found that these cells have reduced numbers of nucleoids and altered nucleoid distribution. Our results suggest that mitochondrial fission is required specifically to separate nucleoids following mtDNA replication, but not for their subsequent distribution within mitochondrial networks.

O5 - Analyse métabolomique de l'épidermolyse bulleuse simple

Ons Ousji¹, Mbarka Bchetnia², Catherine Laprise², Lekha Sleno¹

¹Département de chimie, Université du Québec à Montréal, ²Département des Sciences Fondamentales, Université du Québec à Chicoutimi

L'Épidermolyse bulleuse simple (EBS) est une maladie génétique rare impliquant une mutation des gènes de la kératine. Par conséquent, il existe une défaillance de la kératinisation, qui

affecte l'intégrité et la capacité de la peau à résister aux conditions de stress en provoquant des lésions cutanées et une hyperpigmentation localisée, en plus d'autres manifestations cliniques. Certaines études d'expression génique ont été réalisées pour mieux comprendre cette maladie, mais il reste encore de nombreuses questions sur les différents effets physiopathologiques causés par cette maladie y compris la signature métabolomique et la réponse au stress.

Nous avons accès à des lignées cellulaires de patients atteintes de l'EBS pour une analyse métabolomique. Des fibroblastes et des kératinocytes de deux différents phénotypes d'EBS (légères et sévères), ainsi que de patients sains (cellules contrôles) seront extraits et analysés pour une étude métabolomique non-ciblée par spectrométrie de masse à haute résolution couplée à la chromatographie liquide (LC-HRMS/MS). L'analyse statistique des données nous donnera la possibilité de comparer des centaines de métabolites connues et inconnues. Par l'étude MS/MS à haute résolution, on pourra comparer les pics intéressants pour l'élucidation des structures de métabolites potentiellement impliqués dans la maladie de l'EBS. De plus, nous avons prévu d'utiliser la chimie pour dériver les métabolites polaires difficiles à séparer avec les méthodes chromatographiques traditionnelles. Ceci va aussi nous permettre d'introduire aussi l'utilisation de l'étiquetage isotopique pour des fins quantitatives.

O6 - La caractérisation détaillée de la lignée TashT suggère un rôle clé de Ddx3y pour expliquer le biais mâle de la maladie de Hirschsprung

Tatiana Cardinal¹, Nicolas Pilon¹

¹UQAM

La maladie de Hirschsprung (HSCR), ou mégacôlon aganglionnaire, est une sévère anomalie congénitale caractérisée par une absence de ganglions nerveux dans le côlon pouvant être létale dû à l'incapacité d'évacuer les selles. Cette absence de ganglions nerveux est le résultat d'une colonisation incomplète des intestins par les progéniteurs du système nerveux entérique, les cellules de la crête neurale (CCN). La génétique de cette maladie est complexe et seulement la moitié des cas cliniques ont une lésion génétique connue. De plus, on observe un ratio de 4 garçons pour 1 fille, mais la raison de ce biais demeure inconnue.

TashT est une lignée de souris mutantes intéressante pour l'étude de cette maladie puisqu'un peu plus de 10 % des animaux homozygotes meurent du mégacôlon, desquels 93 % sont des mâles. En comparant deux ensembles de données de transcriptome de CCN entériques, nous avons pu identifier *Ddx3y* comme source de ce biais mâle. Pour valider le rôle de *Ddx3y*, une autre lignée transgénique avec expression ciblée dans les CCN a été générée puis croisée avec la lignée *TashT*, ce qui a eu pour effet d'augmenter l'incidence du mégacôlon. Pour mieux comprendre le mécanisme moléculaire, nous avons effectué une analyse de capture de

conformation des chromosomes couplée au séquençage à haut-débit (4C-seq). Cette expérience couplée à d'autres analyses a permis d'identifier une possible voie de régulation impliquant *Dusp26* et *p53*. Tout ce travail suggère que la dérégulation de la voie *Dusp26-p53-Ddx3y* devrait être considérée comme cause possible du biais mâle chez l'humain.

O7 - Optimisation de l'édition ciblée du génome en utilisant le système CRISPR1-Cas9 de *Streptococcus thermophilus*

Daniel Agudelo¹, Sophie Carter¹, Minja Velimirovic¹, Jean-François Rivest¹, Jérémy Loehr¹, Yannick Doyon¹

¹Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval, Québec, Canada

Le large éventail d'applications du système CRISPR-Cas a conduit à des innovations biotechnologiques qui sont sur le point de transformer la thérapeutique humaine. Bien que *Streptococcus pyogenes* (SpCas9) demeure la variante de Cas9 la plus largement utilisée pour l'ingénierie du génome *in vitro*, la diversité naturelle des nucléases Cas9 est étonnante. Par conséquent, les enzymes Cas9 de différentes espèces microbiennes peuvent potentiellement contribuer à l'expansion de l'ensemble d'outils CRISPR en augmentant la densité de ciblage, ainsi qu'en facilitant sa distribution. En particulier, les petites orthologues de Cas9 qui peuvent être délivrées *in vivo* sont avantageuses, car elles peuvent être utilisées pour la correction des défauts génétiques directement dans les tissus.

Nous avons élargi le répertoire des nucléases pour l'édition du génome en utilisant l'archétype *Streptococcus thermophilus* CRISPR1-Cas9 (St1Cas9). Nous avons d'abord défini les séquences du *Protospacer Adjacent Motif* (PAM) nécessaires à une édition *in vitro* robuste et efficace. Ensuite, nous avons exploité la diversité naturelle trouvée dans les différentes souches de *S. thermophilus* pour mettre au point des nucléases St1Cas9 avec une reconnaissance modifiée pour la séquence du PAM. Enfin, nous avons démontré que l'administration d'une construction holo-St1Cas9 à partir d'un seul vecteur viral adéno-associé (rAAV) dans le foie néonatal sauve la létalité et les anomalies métaboliques dans un modèle murin de tyrosinémie héréditaire de type I.

Ces travaux élargissent la plage de ciblage et la polyvalence des enzymes CRISPR-Cas puisque St1Cas9 est très active *in vitro* et *in vivo* et fonctionne aussi efficacement que le système standard actuel, SaCas9.

O8 - Amyloses: empreintes moléculaires déterminant la cytotoxicité des assemblages amyloïdes

Phuong Trang Nguyen^{1,2}, Elizabeth Godin^{1,2}, Ximena Zottig^{1,2}, Mathew Sebastiao^{1,2}, Steve Bourgault^{1,2}

¹Département de chimie, CERMO-FC, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada, H3C 3P8, ²Regroupement Québécois de recherche sur la fonction, l'ingénierie et les applications des protéines, PROTEO, Québec, Canada

Les amyloses consistent en un groupe de maladies caractérisées par l'agrégation et l'accumulation tissulaire de protéines sous forme de dépôts insolubles, nommés amyloïdes. La majorité de ces maladies demeurent orphelines dû aux défis posés par le diagnostic et/ou à la rareté de celles-ci. Les dépôts protéiques peuvent être localisés ou systémiques, pouvant affecter plusieurs tissus ou organes. Bien que les dépôts amyloïdes aient été caractérisés il y a plus d'un siècle, la nature structurale des espèces protéiques causant la mort cellulaire et la dégénérescence tissulaire demeure inconnue. Dans ce contexte, en utilisant l'*islet amyloid polypeptide*(IAPP) en tant que peptide amyloïdogénique modèle, nous avons étudié les relations structure-auto-assemblage afin d'élucider les mécanismes moléculaires de l'amyloïdogénèse et de mieux définir la nature conformationnelle des espèces cytotoxiques. L'IAPP est une hormone peptidique dont l'agrégation et la déposition dans les îlots pancréatiques sont associées au diabète de type II. En utilisant une combinaison d'approches chimiques et biophysiques, nous avons observé que le résidu Asn-21 joue un rôle critique dans l'auto-assemblage de l'IAPP. Cette position agit comme une charnière moléculaire qui contrôle la conversion structurale entre oligomères cytotoxiques et fibres amyloïdes matures non-toxiques. En outre, la simple mutation N21Q rend les assemblages fibrillaires de l'IAPP hautement toxiques pour des cellules pancréatiques, induisant l'apoptose et la perturbation membranaire. Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension de la relation existant entre dépôts amyloïdes et la dégénérescence cellulaire observée dans les amyloses et ouvrent vers de nouvelles approches thérapeutiques ciblant des conformations d'assemblages spécifiques.

O9 - Investigating the role of CHD7 in GABA network development - CHARGE syndrome and beyond.

Priyanka Jamadagni¹, Maximilian Breuer¹, Betelhem Kassa¹, Eric Samarut², Kessen Patten³

¹INRS-Institut Armand Frappier, ²CHUM, ³INRS-Institut Armand Frappier

Mutations in the ATP-dependent chromatin remodeller chromodomain, helicase, DNA binding (CHD) 7 are the primary cause of CHARGE syndrome and have been associated with autism spectrum disorders (ASD). However, the mechanisms by which mutations in CHD7 affect brain

development and function are poorly understood. To address this question, we have developed a zebrafish *chd7* CRISPR/Cas9 knockout model. Mutant *chd7*^{-/-} zebrafish larvae exhibit a small head phenotype, defects in craniofacial cartilage development, heart defects and have no swim bladder. We also found that *chd7*^{-/-} fish display aberrant axonal network development. Interestingly, the mutant fish displayed hyperactivity particularly during dark light cycle. We thus next sought to perform a detailed analysis of the brain in our model. We observed a significant decrease in GABAergic cells in *chd7* mutants. The decreased number of GABAergic cells in certain regions of the brain is due to a failure in the migration of these cells. To confirm GABAergic signalling defects in our model, we performed a treatment with the GABA-A receptor antagonist pentylenetetrazol (PTZ) and showed that *chd7*^{-/-} fish exhibit an increased sensitivity to PTZ-induced seizure. Using an unbiased whole transcriptomic approach, we identified many genes involved in cell proliferation, migration and cell adhesion that are dysregulated in the *chd7* mutant. Together, our findings indicate loss of *chd7* results in a deficit of inhibitory neurons and suggest an essential role of *chd7* in GABAergic network development in the zebrafish brain.

O10 - Protective roles of autophagy in sepsis-induced skeletal muscle dysfunction, metabolic derangements and mortality

Jean-Philippe Leduc-Gaudet^{1,2}, Kayla Miguez¹, Julie Faltg², Olivier Reynaud², Dominique Mayaki¹, Laurent Huck¹, Gilles Gouspillou², Sabah NA Hussain¹

¹Meakins-Christie Laboratories, Department of Medicine and Division of Experimental Medicine, McGill University, Québec, Canada, ²Département de Sciences de l'activité physique, Faculté des Sciences, UQAM, Québec, Canada

Rationale: Sepsis-induced skeletal muscle dysfunction contributes to physical disability and increased mortality in intensive care unit patients. Recent studies indicate that sepsis triggers sustained induction of autophagy in skeletal muscles; however, the impact of autophagy on sepsis-induced contractile and metabolic dysfunctions remains unclear. Here, we evaluated the functional importance of autophagy in sepsis-induced skeletal muscle dysfunction.

Methods: Selective inhibition of autophagy in skeletal muscles was accomplished by cross breeding floxed *Atg7* mice (*Atg7*^{f/f}) with those expressing HSA-Cre-ER^{T2}. Sepsis was induced by the cecal ligation and perforation (CLP) procedure and animals were examined after 48 and 144 hours of sepsis.

Results: After 48h of sepsis, mice with muscle-specific deletion of *Atg7* displayed greater loss of body weight, more severe sepsis-induced muscle atrophy and further decline in muscle contractility vs. mice with intact *Atg7*. Furthermore, body weight loss, hypoglycaemia and mortality were more severe over a 144 hours period in mice with *Atg7* deletion vs. those with

intact *Atg7*. Sepsis had no major effect on limb muscle mitochondrial respiration in animals with intact muscle *Atg7* while those with deleted muscle *Atg7* showed significant impairments of limb muscle mitochondrial respiration both in the sham and septic conditions.

Conclusion: We conclude that autophagy plays a protective role by preserving muscle mitochondrial quality and function and that autophagy inhibition in skeletal muscles worsens sepsis-induced loss of body weight and muscle atrophy. Our results also indicate that autophagy in septic skeletal muscles play a protective role against sepsis-induced metabolic derangements and mortality.

Résumés des présentations par affiche (session 2)

- 1 - Genetic and molecular analysis of mau genes,** Victoria Cerdeira
- 2 - Analysis of the immunomodulatory/adjuvant effect of the P97c recombinant protein for the development of a vaccine against the avian influenza virus,** Laurie Gauthier
- 3 - Le rôle de TRIM5 α et de l'autophagie dans des lignées myéloïdes et lymphoïdes,** Paméla Lavoie
- 4 - The extracellular matrix protein MIG-6/papilin mediates the maintenance of neuronal architecture,** Malika Nadour
- 5 - SAX-7/L1CAM in the maintenance of neuronal architecture,** Virginie Desse
- 6 - Gallated catechins prevent TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition, cell migration and vasculogenic mimicry in chemosensitive ES-2 ovarian cancer cells,** Audrey-Ann Sicard
- 7 - Roles of heparan sulfate proteoglycans in the development of polarized cells,** Marianne Bah Tahé
- 8 - Genetics and Mechanisms of Congenital Mirror Movements,** Meagan Collins
- 9 - HRMS/MS vs. MRM: Screening protein adducts of acetaminophen and clozapine,** Timon Geib
- 10 - Biobanques sur l'acidose lactique et sur l'épidermolyse bulleuse simplex,** Anne-Marie Boucher-Lafleur
- 11 - mirLibSpark: a scalable NGS microRNA prediction pipeline for multi-library functional annotation,** Chao-Jung Wu
- 12 - Increasing the genome-targeting scope of base editing using Streptococcus thermophilus CRISPR1-Cas9 system,** Minja Velimirovic
- 13 - Muscle-specific overexpression of parkin increases mitochondrial content, triggers hypertrophy and attenuates sarcopenia,** Olivier Reynaud
- 14 - Drp1 knockdown results in severe muscle atrophy,** Maude Dulac
- 15 - Anomalies oculaires chez le modèle murin Toupee : implications sur la variabilité phénotypique du syndrome CHARGE et sur le rôle de FAM172A dans le développement oculaire,** Elizabeth Leduc

- 16 - G4, a New Transgenic Mouse Model for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), is a Platform for Testing Therapeutic Approaches, Mostafa Esmael**
- 17 - Rôle de RNF167 dans le routage des SNAREs endosomales, Kim Ghilarducci**
- 18 - Ru(II) & Ru(III) Complexes Bearing Aromatase Inhibitors: Synthesis, Characterization, in vitro Biological Activity and in vivo Toxicity in Zebrafish Embryos, Golara Golbaghi**
- 19 - Studying the metabolism of triclosan in vitro using LC-HRMS/MS, Amal Guesmi**
- 20 - La caractérisation de la structure et de la fonction d'une fibronectine de Hélicoptère pylori, Ines Feriel Sadeki**
- 21 - Relations structure-auto-assemblage de l'islet amyloid polypeptide : vers une compréhension de la toxicité pancréatique associée à l'agrégation protéique, Elizabeth Godin**
- 22 - Using Saccharomyces cerevisiae to study a rare human disease, Sophie Sleiman**
- 23 - Determining isocyanate exposure in human urine by LC-MRM, Maggy Lépine**
- 24 - La stéaroyl-CoA desaturase et la gestion des lipides hépatocytaires, Alexandre Légiot**
- 25 - Correction du gène Fah dans un modèle murin de tyrosinémie héréditaire de type 1**
Jean-François Rivest
- 26 - The role of post-translational modifications in tuning Rab7 function, Graziana Modica**
- 27 - Optimisation du système CRISPR par régulation post-traductionnelle de la nucléase Cas9,**
Alexis Durringer
- 28 - La perte de la fonction mitochondriale affecte le triage endosomal, Lilia Chikhi**
- 29 - Characterizing the role of SMN in motor neuron development and disease using zebrafish,**
Marilou Prévaille
- 30 - Effet de l'apolipoprotéine D en présence des lésions cérébrales induites par la streptozotocine, Vincent Hervé**
- 31 - Caractérisation des effets thérapeutiques du facteur neurotrophique GDNF sur le système digestif de souris modèles pour la maladie de Hirschsprung, Nejia Lassoued**

- 32 - Elucidating the role of the serotonin receptor HTR2B in a zebrafish model for CHARGE syndrome, Maximilian Breuer**
- 33 - Biophysical investigation of plasma membrane perturbations in amyloid-related diseases.**
Mathew Sebastiao
- 34 - Mutations in PIGB cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and a DOORS syndrome-like phenotype in some individuals, Thi Tuyet Mai Nguyen**
- 35 - Development of stimuli-responsive platforms for the delivery of ruthenium-based drug candidates, Hoang-Van Tran**
- 36 - Investigating the function of C9orf72 in a zebrafish knock down model, Zoé Butti**
- 37 - Parkin overexpression attenuates muscle atrophy and rescues mitochondrial morphology in sepsis-induced skeletal muscle dysfunction, Jean-philippe Leduc-Gaudet**
- 38 - Rôle du récepteur nucléaire Nr2f1 dans la gliogenèse des cellules de la crête neurale, Baptiste Charrier**
- 39 - Quantitative analysis of bile acids to study effect of increased doses of acetaminophen in rat, Vivaldy Prinville**
- 40 - La protéine Rev du virus de l'arthrite-encéphalite caprine : détermination des signaux de localisation et d'exportation nucléaire, Marlène Labrecque**
- 41 - Implication de Galectine-1 dans le potentiel fusogénique de la protéine Syncytine-2 lorsqu'associée à la membrane cellulaire ou à des vésicules extracellulaires, Benoit Barbeau**
- 42 - MIG-6 C-term PLAC domain acts to dampen glp-1/Notch signalling in C. elegans, Pier-Olivier Martel**
- 43 - Histamine induced intestinal motility: compensated by Vegetal Diamine Oxidase, Armelle Tchoumi Nerée**
- 44 - CML levels in serum and extracellular vesicles differentiate early to moderate Alzheimer's disease, Mohamed Haddad**
- 45 - Caractérisation du défaut de développement des mélanocytes dans le syndrome de Waardenburg-Shah, Grégoire Bonnamour**
- 46 - Wnt/Fzd6 signaling in hematopoietic stem cell emergency response, Trieu Hai Nguyen**

- 47 - Deciphering the role of SOX2-ABCG2-TWIST1 axis in imparting stemness and chemoresistance to breast cancer stem cells, Pritha Mukherjee**
- 48 - Regulation of E-cadherin turnover by Arhgap29/RGA-7 in Caenorhabditis elegans, Barbara Da Rocha**
- 49 - Development of antibiotics with a high selectivity for N. gonorrhoeae and N. meningitides, Robin Vidal**
- 50 - Comparison of reverse phase and ion exchange fractionation strategies for 2D-LC-MS/MS based liver proteomics, Maxime Sansoucy**
- 51 - Synthèse de dérivés iminosucres du Kdo comme agents antibactériens potentiels contre Burkholderia pseudomallei, Oscar Javier Gamboa Marin**
- 52 - Connectivité: caractéristique du réseau mitochondrial régulée par les protéines de fission, Justine Desrochers-Goyette**
- 53 - Modélisation des besoins psychosociaux des patients atteints d'une maladie rare ou orpheline et de leur réseau social, Marie-Ève Rioux**
- 54 - Rôles des glycosaminoglycanes dans l'auto-assemblage et la toxicité de polypeptides associés aux amyloïdoses, Noé Quittot**
- 55 - Exocytosis of mitochondrial proteins requires mitochondria-derived vesicles, Kiran Todkar**
- 56 - Étude des mécanismes de régulation de FAM172A, une protéine associée au syndrome CHARGE qui joue un rôle clé dans le contrôle de l'épissage alternatif co-transcriptionnel, Sephora Sallis**
- 57 - Effet anti-tumoral de la mélatonine dans le choriocarcinome placentaire : rôle du stress oxydatif, Fatma Kharrat**
- 58 - Effets du dimorphisme sexuel et de l'âge gestationnel sur l'expression des gènes placentaires impliqués dans la voie de réponse au stress et système sérotoninergique, Celia Brochen**
- 59 - Peptide assemblies as a novel self-adjuvanted nanovaccine platform, Ximena Zottig**
- 60 - Régulation des récepteurs AMPA par la phosphorylation et l'ubiquitination, Layal El Cheikh-Hussein**

61 - Intervention par surexpression d'Apolipoprotéine D dans la maladie de Krabbe,
Frederik Desmarais

62 - Rôle de Wnt4 dans le métabolisme des macrophages, Mouna Tlili

63 - Epigenetic assessment of FoxP3 to determine the different origins of human regulatory T-cells (Tregs) in health and diseases: implication for immunotherapies, Tao Shi

64 - AP-1 mediated trafficking of the lysosomal vitamin B12 transporter ABCD4,
Etienne Sauvageau

65 - Development of human thymic regulatory T-cells (Tregs), Sharada Swaminathan

66 - Impact of diet-derived polyphenol egcg on neurotensin response upon hl-60 promyelocytic leukemia cells acquisition of a macrophage-like phenotype, Tiziana Dao

67 - Copper complexes for biomedical applications: chemical features and neuron compatibility, Mariela Gomez Perez

68 - NOTCH1 signaling induces pathological vascular permeability in diabetic retinopathy,
Malika Oubaha

1 - Genetic and molecular analysis of mau genes

Victoria Cerdeira¹, Lise Rivollet¹, and Claire Bénard¹

¹Dépt Sciences Biologiques, CERMO-FC Research Center, Université du Québec à Montréal, Canada

The genes *mau* (MAternal effect Uncoordinated) are defined by mutations obtained in a screen for maternal-effect viable mutations (Hekimi et al., 1995). *mau* mutant animals have a number of morphological and behavioural defects that vary in penetrance and expressivity. At the level of the dissecting scope, *mau* mutants are strongly Unc, and the phenotype of a homozygous mutant is fully rescued by the presence of the wild-type allele in its mother. We are examining neuroanatomical aspects of *mau-1*, *mau-4*, *mau-7*, *mau-8* and *mau-9* and observe various anomalies in nervous system morphology. Our mapping by whole genome sequencing, rescue assays, and molecular genetic analyses are underway.

2 - Analysis of the immunomodulatory/adjuvant effect of the P97c recombinant protein for the development of a vaccine against the avian influenza virus

Laurie Gauthier¹, Jessica Dion¹, Geneviève Bertheau-Mailhot¹, Steve Bourgault¹, Denis Archambault¹

¹Université du Québec à Montréal

The use of an appropriate adjuvant remains an important strategy for the development of effective subunit vaccines. The P97 protein of *Mycoplasma hyopneumoniae*, the etiologic agent of porcine enzootic pneumonia, is involved in microbial adhesion to the epithelial cells of the respiratory tract. We showed that the C-terminal portion of P97 (P97c), when coupled to immunogenic proteins and delivered *in vivo* with adenovectors, increases the antibody response to these immunogens, suggesting an adjuvant effect of P97c (Roques et al. 2013). In this study, the P97c protein was fused to the ectodomain of the matrix 2 protein (M2e) from the avian influenza virus and analyzed for its adjuvant effect. The nucleic acid sequence encoding P97c was inserted into the pGex-4T1 expression vector upstream of three repeats of the sequence coding for the M2e epitope and produced in bacteria. The P97c-3M2e protein was purified by using a glutathione agarose column and a protein thrombin cleavage procedure. *In vitro* experiments demonstrated that P97c and P97c-3M2e activated TLR5 by using HEK-Blue mTLR5 reporter cells, thus triggering an innate immune response. Circular dichroism spectrum analysis of P97c and P97c-3M2e showed a predominantly α -helix conformation, similar to the structure of flagellin which is known to activate TLR5. These results confirm the immunomodulatory effect of P97c on the innate immune system and further are in support of an adjuvant effect of the protein. *In vivo* experiments are currently carried out to evaluate the adjuvant effect of P97c for the development of a vaccine against avian influenza virus.

3 - Le rôle de TRIM5 α et de l'autophagie dans des lignées myéloïdes et lymphoïdes

Paméla Lavoie¹, Natacha Merindol¹, Mélodie B. Plourde¹, Lionel Berthoux², Marc Germain¹

¹Université du Québec à Trois-Rivières, ²Université du Québec à Trois-Rivières

Ces dernières années, l'autophagie a été grandement étudiée dans le but de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour lutter contre le VIH. L'autophagie consiste en la dégradation de matériel intracellulaire par les lysosomes et ce matériel est livré par une structure nommée autophagosome. Il a été démontré que l'exposition au VIH-1 active l'autophagie dans les cellules humaines. TRIM5 α est une protéine intracellulaire antirétrovirale qui lie la capsid des rétrovirus (comme le VIH-1) et induit la dégradation des rétrovirus lorsqu'ils pénètrent dans une cellule. De plus, des études récentes suggèrent que cette protéine stimule l'autophagie dans les cellules humaines. Le but de cette recherche est donc de déterminer l'impact de TRIM5 α sur l'autophagie dans des lignées cellulaires cibles du VIH-1. Pour ce faire, nous avons infecter ces cellules avec des vecteurs du VIH pour déterminer le rôle de TRIM5 α sur l'autophagie en présence de rétrovirus. Les recherches sur TRIM5 α et l'autophagie pourraient conduire à identifier un moyen de rendre la protéine plus efficace dans son rôle de reconnaissance des rétrovirus qui mène à la dégradation de ces derniers. Les recherches sont également indispensables pour comprendre comment l'autophagie est impliquée lors d'une infection au VIH. Toutes ces recherches pourraient ainsi mener à la découverte d'une nouvelle approche antivirale pour lutter de façon préventive ou précoce contre le VIH-1 ou d'autres virus. Cette nouvelle approche antirétrovirale pourrait permettre de réduire la quantité de virus chez les patients, d'améliorer leur qualité de vie et d'augmenter leur espérance de vie.

4 - The extracellular matrix protein MIG-6/papilin mediates the maintenance of neuronal architecture

Malika Nadour¹, Lise Rivollet¹, Andrea Thackeray², Philippe St-Louis¹, Claire Bénard^{1,2}

¹Dept Biological Sciences, CERMO-FC Research Center, Université du Québec à Montréal, Canada, ²Dept Neurobiology, University of Massachusetts Medical School, USA

After the initial assembly of the nervous system during embryogenesis, neuronal structures need to persist lifelong for neural circuits to remain functional, in the face of maturation, growth, body movements, and aging. How the nervous system is protected throughout life is not understood. Our research using *C. elegans* has demonstrated that there are molecular mechanisms actively maintaining the architecture of the nervous system, which act with great cellular specificity. In neuronal maintenance mutants that we have identified, including *sax-7/L1CAM*, neuronal structures initially develop normally, but subsequently become disorganized. Through our genetic screens, whole genome sequencing, and rescue assays, we identified the gene *mig-6/papilin* to mediate the maintenance of neuronal architecture. Loss of

function of *mig-6* suppresses the progressive disorganization of *sax-7* mutants, suggesting that they play antagonistic roles. Disruption of *mig-6* function after embryogenesis alone is sufficient to suppress the defects of *sax-7* mutants, highlighting its post-developmental role. Also, the short isoform of *mig-6* functions non-autonomously from body wall muscles. Furthermore, our analysis of extracellular matrix components, by confocal microscopy and FRAP assays, reveal that *mig-6* is required for collagen type IV dynamics in the extracellular matrix. The impact of MIG-6 on the state of the extracellular matrix that ensheathes ganglia and fascicles may ensure a balance between the adhesion of neurons to their surrounding environment and the flexibility between them, enabling neurons to endure lifelong stress. Understanding general principles of the maintenance of neuronal architecture may help identify key factors influencing the onset and progression of neurodegenerative conditions.

5 - SAX-7/L1CAM in the maintenance of neuronal architecture

Virginie Desse¹, Cassandra Blanchette², Paola Perrat², Claire B  nard^{1,2}

¹Dept. Biological Sciences, CERMO-FC Research Center, Université du Québec    Montréal, Canada, ²Dept. Neurobiology, University of Massachusetts Medical School, USA

Whereas remarkable advances have been made in understanding neuronal development, the mechanisms that maintain the nervous system architecture lifelong are poorly understood. How does the nervous system established during embryogenesis subsequently maintain its integrity throughout life, despite the animal's growth, the addition of new neurons, maturation processes, body movements, and aging? The evolutionarily conserved gene *sax-7*, homologous to mammalian L1CAM, is one of the factors required for maintaining the structural integrity of ganglia and fascicles in *C. elegans*. Thus, *sax-7* not only contributes to nervous system development, but is also required for maintaining the organization of neural architecture after its initial development. Indeed, some neural structures that initially develop normally become disorganized in animals lacking the function of *sax-7*. With heat shock assays, we show that expression of *sax-7S(+)* during larval stages is sufficient to rescue the maintenance defects of *sax-7* mutants that were devoid of functional *sax-7* during nervous system development. We are characterizing a true null allele and the expression pattern of a functional SAX-7S::sfGFP (both generated using CRISPR/Cas9), and find that SAX-7S is present at the plasma membrane of virtually all neurons. We are exploring the structure-function relationship of SAX-7S in the context of neuronal maintenance. Our studies are expected to help understand the role of SAX-7/L1CAM in conserved molecular mechanisms ensuring neuronal maintenance, which may go awry in neurodegenerative conditions.

6 - Gallated catechins prevent TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition, cell migration and vasculogenic mimicry in chemosensitive ES-2 ovarian cancer cells

Audrey-Ann Sicard¹, Tiziana Dao¹, Borhane Annabi¹

¹Université du Québec à Montréal

TGF- β induces metastasis or epithelial-mesenchymal transition (EMT) in advanced ovarian cancer. Whereas some therapeutic strategies targeting the TGF- β signaling pathway in ovarian cancer have been designed, the chemopreventive impact of diet-derived catechins remained mostly unexplored. Here, we assessed the effects of eight catechins on TGF- β -mediated cell migration and induction of EMT biomarkers, as well as on *in vitro* vasculogenic mimicry (VM), a process partly regulated by EMT-related transcription factors. We first found that the response to TGF- β was more effective in a chemosensitive ES-2 ovarian cancer cell lines, whereas it was found inoperative in cisplatin-chemoresistant SKOV-3 cells. Phosphorylation of Smad-3 and p38 signaling pathways was significantly low in SKOV-3 cells in comparison to ES-2 cells, with consequently increased ES-2 cell migration and gene/protein expression of EMT biomarkers such as Fibronectin, Snail, and Slug in response to TGF- β . When VM was evaluated by seeding ES-2 cells on Matrigel, capillary-like structures were formed and comparable to TGF- β induction of EMT biomarkers observed. Among the catechins tested, those that bore the galloyl moiety (CG, ECG, GCG, and EGCG) exerted potent inhibition of TGF- β -induced cell migration as well as EMT biomarkers expression, and specifically inhibited VM in part through inhibition of matrix metalloproteinase-2 secretion. Collectively, our data suggest that diet-derived catechins may exert chemopreventive properties that could circumvent TGF- β -mediated signaling which regulates ovarian cancer metastatic and chemoresistant phenotypes.

7 - Roles of heparan sulfate proteoglycans in the development of polarized cells

Marianne Bah Tahé^{1,3}, Raphaël Dima^{1,3}, Lise Rivollet¹, Marianne Moore¹, Daniel Shaye², Claire Bénard¹

¹Dept Biological Sciences, CERMO-FC Research Center, Université du Québec à Montréal, Canada, ²Dept Physiology and Biophysics, University of Illinois at Chicago, USA, ³Equal contribution

The regulation of cell shape and polarity is essential to animal development and physiology. Heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) shape the interactions of morphogens and guidance cues with their respective receptors to elicit appropriate cellular responses. HSPGs consist of a protein core with attached heparan sulfate glycosaminoglycan chains, which are synthesized by glycosyltransferases of the exostosin (EXT) family. Abnormal HS chain synthesis results in pleiotropic consequences, including abnormal development and tumor formation. Complete loss of any of the exostosin glycosyltransferases in mouse, fish, flies and worms leads to drastic

morphogenetic defects and embryonic lethality. Using our viable hypomorphic mutations in the two *C. elegans* exostosin glycosyltransferases genes, *rib-1* and *rib-2*¹, we are dissecting the roles of HSPGs in regulating the establishment of proper morphology of polarized cells. In particular, *rib-1* and *rib-2* mutants display supernumerary cellular projections in neurons and the excretory cell. Using molecular genetics, we are addressing the cellular and molecular mechanisms that regulate the number of polarized cell projections and the roles of HSPGs and their interactors in this process.

1. Blanchette, Thackeray, Perrat, Hekimi, Bénard (2017) *PLOS Genetics*

8 - Genetics and Mechanisms of Congenital Mirror Movements

Meagan Collins^{1,2,3}, Mingqin Wang^{1,4}, Marie-Claude Guyot¹, Judith St-Onge², Nassima Boudrahem-Addour², Zoha Kibar^{1,4}, Myriam Srouf^{2,3}

¹CHU Sainte-Justine, ²McGill University Health Centre, ³McGill University, ⁴Université de Montréal

Congenital Mirror Movements (CMM) is a rare neurodevelopmental disorder, characterized by voluntary movements from one side of the body that are mirrored by involuntary movements on opposite side. It is considered a disorder of axonal guidance, and affected individuals have abnormalities in the corticospinal tract. We have performed whole exome sequencing in a large autosomal dominant family with CMM and identified ARHGEF7 (Gene ID: 8874) as a candidate gene. ARHGEF7 encodes the Rho guanine nucleotide exchange factor 7, which plays a role in regulating cell polarity, adhesion, and migration. The purpose of this study is to validate the role of ARHGEF7 in the pathogenesis of CMM. We are using the zebrafish model to induce the frameshift mutation found in the CMM family to better assess if this variant is responsible for the mirror movement phenotype and to further understand its mode of action. There are two orthologs of human ARHGEF7 in zebrafish: *arhgef7a* (Gene ID: 553493) and *arhgef7b* (Gene ID: 494081). Both orthologs have similar identity levels with the human protein. Using CRISPR-Cas9 technology, we have created a CRISPR-induced knockout mutant at both zebrafish orthologs. We have obtained a homozygous 11 nucleotide deletion resulting in a frameshift mutation for *arhgef7a* zebrafish in the F1 generation and will continue crossing the mosaic *arhgef7b* F0 zebrafish to wild-type to achieve a similar frameshift mutation. Additionally, overexpression assays of wildtype and mutant human ARHGEF7 will be conducted in zebrafish and behavioral analyses of both wild-type and mutant larvae will be performed.

9 - HRMS/MS vs. MRM: Screening protein adducts of acetaminophen and clozapine

Timon Geib¹, Lekha Sleno¹

¹UQAM

Hepatotoxicity of prescription and over-the-counter medications is resulting in major drug-induced adverse effects. Two examples include acetaminophen (APAP) and clozapine (CLZ), both of which are known to form reactive metabolites, and covalently bind to cysteine residues of hepatic proteins. We have investigated the protein binding of these two compounds to different recombinant glutathione *S*-transferase (GST) isoforms.

In vitro activation of APAP and CLZ (to *N*-acetyl *p*-benzoquinone imine and the CLZ nitrenium ion, respectively) was performed with rat liver microsomes or human cytochrome P450 3A4 Supersomes, while adding purified GSTs. Further sample preparation employed tryptic or peptic digestion, coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysis. Results between solid-phase extraction and offline LC fractionation have been compared. We have developed two LC-MS/MS based strategies and compared them for target identification.

The first screening technique used a traditional shotgun proteomics workflow (data-dependent acquisition, DDA) on a quadrupole–time-of-flight system with database searching, with custom modifications for APAP and CLZ. Then, a targeted multiple reaction monitoring (MRM) method for all cysteine-containing peptides of the individual GST isoforms was optimized. Several cysteine sites were detected as modified in the tested GSTs. Comparison of the performance of DDA and MRM analyses showed that MRM represents a complementary technique to untargeted DDA, with increased site identification and higher throughput.

10 - Biobanques sur l'acidose lactique et sur l'épidermolyse bulleuse simple

Catherine Laprise^{1,2}, Anne-Marie Boucher-Lafleur¹, Josée Villeneuve², Audrey Dupéré², Catherine McCuaig³, Julie Powell³, Charles Morin²

¹Université du Québec à Chicoutimi, ²Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de Saguenay, ³Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Le Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) est reconnu pour sa population à effet fondateur, dont l'une des conséquences est une plus grande homogénéité génétique, propice aux études génomiques [Shifman S et Darvasi A. 2001]. Depuis 2007, les efforts de recherche ont permis le développement de biobanques sur certaines maladies orphelines. La Biobanque sur l'acidose lactique existe depuis 2008 et se concentre sur l'étude des mécanismes impliqués dans cette maladie orpheline [Mukaneza Y *et al.* 2019, Thompson Legault J *et al.* 2015]. Des échantillons sont disponibles pour 56 individus dont 19 atteints (7 cas issus d'interruptions thérapeutiques de grossesse (ITG)), 14 porteurs hétérozygotes et 23 témoins (dont 3 issus d'une ITG). La

biobanque comporte une grande variété de matériel biologique, soit des fibroblastes isolés de biopsies de peau, de l'ADN et de l'ARN, du sang et divers tissus prélevés lors des ITG (foie, rein, cœur, etc.). La Biobanque sur l'épidermolyse bulleuse mise en place à la même période se consacre à la compréhension de cette maladie dermatologique rare et à l'étude d'avenues thérapeutiques puisqu'aucun traitement curatif n'existe encore [Bchetnia M *et al.* 2012, Bchetnia M *et al.* 2013, Bchetnia M *et al.* 2016]. Cette biobanque regroupe des lignées cellulaires de fibroblastes et de kératinocytes pour 8 paires cas-témoins ainsi que de l'ADN et de l'ARN. Ces biobanques ont permis d'élaborer des collaborations de recherches fructueuses en plus de permettre au SLSJ de se démarquer dans l'univers de la recherche en génétique des maladies orphelines.

11 - mirLibSpark: a scalable NGS microRNA prediction pipeline for multi-library functional annotation

Chao-Jung Wu¹, Amine M. Remita¹, Abdoulaye Baniré Diallo¹

¹informatique, UQAM

The emergence of the Next Generation Sequencing increases drastically the volume of transcriptomic data. Although many standalone algorithms and workflows for novel microRNA (miRNA) prediction have been proposed, few are designed for processing large volume of sequence data from large genomes, and even fewer further annotates functional miRNAs by analyzing multiple libraries. We propose an improved pipeline for a high volume data facility by implementing mirLibSpark based on the Apache Spark framework. This pipeline is the fastest actual method, and provides an accuracy improvement compared to the standard. In this paper, we deliver the first distributed functional miRNA predictor as a standalone and fully automated package. It is an efficient and accurate miRNA predictor with functional insight. Furthermore, it compiles with the gold-standard requirement on plant miRNA predictions.

12 - Increasing the genome-targeting scope of base editing using *Streptococcus thermophilus* CRISPR1-Cas9 system

Minja Velimirovic¹, Daniel Agudelo¹, Yannick Doyon¹

¹Université Laval

The recent implementation of DNA base editors enables the programmable conversion of one base pair into another without induction of DSBs, excess stochastic insertions and deletions, or dependence on homology-directed repair.

A limitation of the current base editing technology is that the PAM must be appropriately positioned relative to the target base to ensure efficient editing. Thus, there is a need to

develop base editors with additional PAM compatibilities to increase the number of targetable bases in a genome.

Here we report the development of cytosine base editors (CBEs) based on *Streptococcus thermophilus* Cas9 (St1Cas9) with the aim of expanding the choice of sequences that can be targeted. We characterized functional PAM sequences for efficient base editing in human cells with St1Cas9 derived from the LMD-9 strain. In addition, we identified St1Cas9 variants isolated from different strains of *S. thermophilus*, that display unique PAM specificities. These variants are also active when converted to CBEs and enable robust editing of endogenous sites in human cells not currently targetable by existing base editors. By expanding the repertoire of natural Cas nucleases with different PAM requirements the desirability of base editor variants with narrower activity window increases and reduces the bystander editing.

Another step toward overcoming the current Cas9 targeting range restrictions that we describe here is characterization of St1ABEmax variants, a series of adenine base editors (ABEs) with distinct PAM specificities.

Undoubtedly, these base-editing approaches expand the molecular toolbox to potentially treat human genetic diseases that arise due to single-base alterations.

13 - Muscle-specific overexpression of parkin increases mitochondrial content, triggers hypertrophy and attenuates sarcopenia

Olivier Reynaud^{1,2,3}, Jean-Philippe Leduc Gaudet^{1,2,4}, Sabah NA Hussain^{4,5}, Gilles Gouspillou^{1,2,3}

¹Département des Sciences de l'Activité Physique, UQAM, Qc, Canada, ²Groupe de Recherche en Activité Physique Adaptée, GRAPA' Qc, Canada, ³Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Qc, Canada, ⁴Meakins-Christie Laboratories, Department of Medicine and Division of Experimental Medicine, McGill University, Qc, Canada, ⁵Research Institute of the McGill University Health Centre, Qc, Canada

Rationale: One of the most significant changes associated with normal aging is a progressive loss of muscle mass and strength, a biological process termed sarcopenia. Solid experimental evidence indicates that mitochondrial dysfunctions accumulate with muscle aging and are causally involved in sarcopenia. Recent findings suggest that mitophagy, the process in charge of the removal of damaged/dysfunctional mitochondria, is altered in aged muscle. Impaired mitophagy represents an attractive mechanism that could contribute to the accumulation of mitochondrial dysfunctions and sarcopenia. To test this hypothesis, we investigated the impact of Parkin overexpression in skeletal muscles of young and old mice.

Methods: Parkin was overexpressed for 4 months in muscles of young (3 months old) and late middle-aged (18 months old) mice using intramuscular injections of Adeno-Associated Viruses (AAV). The expression of Parkin was driven in our viral construction by the muscle specific

promoter MCK (Muscle Creatine Kinase). A control AAV, containing a sequence coding for the green fluorescent protein, was injected in the contralateral leg.

Results: In both young and old mice, Parkin-overexpression resulted in higher muscle weight, fiber cross-sectional area and complex II activity. In old mice, Parkin-overexpressing muscles exhibited higher expression of PGC-1 α and a higher mitochondrial density on transmission electron micrographs. Parkin overexpression attenuated aging-related increases in makers of oxidative stress (4-hydroxynonenal), apoptosis (TUNEL-positive myonuclei) and fibrosis (Type I collagen content).

Conclusion: Our results indicate that Parkin might be an effective therapeutic target to counteract sarcopenia and to positively influence muscle mass and function in young adults.

14 - Drp1 knockdown results in severe muscle atrophy

Maude Dulac^{1,2,3}, Jean-Philippe Leduc-Gaudet^{1,3,4}, Olivier Reynaud^{1,3}, Gilles Gouspillou^{1,3,4,5}

¹Département des sciences de l'activité physique, Faculté des Sciences, UQAM, Québec, Canada, ²Département des sciences biologiques, Faculté des Sciences, UQAM, Québec, Canada, ³Groupe de recherche en Activité Physique Adaptée, Québec, Canada, ⁴Department of Medicine and Division of Experimental Medicine, McGill University, Québec, Canada, ⁵Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Québec, Canada

Rationale: Mitochondria play central roles in skeletal muscle physiology, including energy supply, regulation of energy-sensitive signalling pathways, reactive oxygen species production/signalling, calcium homeostasis and the regulation of apoptosis. Maintaining optimal mitochondrial content and function is therefore critical for muscle cells. Initially considered as bean-shaped organelles, mitochondria are now known to display a complex architecture in most cell types and particularly in skeletal muscle, with some mitochondria exhibiting elongated and branched tubular structures. Importantly, mitochondria are able to change their morphology through fusion and fission, processes collectively known as mitochondrial dynamics. Although the proof-of-principle was recently brought that mitochondria can actually undergo fusion and fission in adult muscles, very little is known about the roles that mitochondrial dynamics, and especially fission, play in skeletal muscle health.

Objective: To investigate the impact of Drp1 (a protein regulating mitochondrial fission) knockdown in adult mice on skeletal muscle mass.

Methods: Drp1 expression was knocked down for 4 months in the gastrocnemius and tibialis anterior muscles of 3 months-old mice using intramuscular injections of an Adeno-Associated Viruses (AAV) containing a shRNA targeting Drp1 mRNA. A control AAV, containing a sequence coding for a scramble shRNA, was injected in the contralateral leg.

Results: Knocking down Drp1 for 4 months resulted in 42% and 50% reduction in the TA (54.2 $\pm$ 2.7 vs 31.6 $\pm$ 3.7, $p < 0.01$; $n = 7/\text{group}$) and GAS (150.7 $\pm$ 3.2 vs 75.4 $\pm$ 4.3, $p < 0.01$; $n = 7/\text{group}$) muscle weights, respectively.

Conclusion: Our preliminary findings indicate that altering mitochondrial fission has a very deleterious impact on muscle health.

15 - Anomalies oculaires chez le modèle murin Toupee : implications sur la variabilité phénotypique du syndrome CHARGE et sur le rôle de FAM172A dans le développement oculaire

Elizabeth Leduc¹, Nicolas Pilon²

¹Université de Montréal, ²Université du Québec à Montréal

Le syndrome CHARGE est une maladie génétique rare qui affecte 1 nouveau-né sur 10 000 et dont la principale cause est une mutation du gène *CHD7*. Toutefois, une mutation du gène *FAM172A* peut également en être l'origine. Ce syndrome présente une très grande variabilité phénotypique, mais aucun lien phénotype-génotype n'a pu être établi jusqu'à présent.

Les principales anomalies du syndrome CHARGE ont été compilées chez des souris *Chd7*^{Gt/+} et *Toupee*^{Tg/Tg} de fonds génétiques FVB et C57Bl/6. Les données amassées montrent que le fond génétique influence la pénétrance de presque toutes les caractéristiques étudiées. La pénétrance varie également fortement entre les deux modèles, de même que la présentation de certaines anomalies.

De plus, 55% des individus *B6Toupee*^{Tg/Tg} présentent de l'anophtalmie ou de la microphthalmie, majoritairement à l'état unilatéral avec un très fort biais vers la droite. Les coupes histologiques montrent que pour la microphthalmie, l'œil atteint est de taille normale ou de taille moindre avec une chambre antérieure, un cristallin et/ou une cornée réduits. Pour l'anophtalmie, on observe une absence d'œil ou un œil de taille fortement réduite présentant une structure conservée ou des tissus complètement désorganisés.

Le fond génétique et le gène muté influencent donc de façon significative le développement phénotypique du syndrome CHARGE, ce qui contribue à en expliquer la grande diversité. Un rôle de *FAM172A* dans le développement oculaire est également clairement mis en évidence. Les études à venir permettront de mieux identifier ce rôle aux niveaux cellulaire et moléculaire, et d'ainsi augmenter la compréhension des anomalies oculaires.

16 - G4, a New Transgenic Mouse Model for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), is a Platform for Testing Therapeutic Approaches.

Mostafa Esmael¹, Nicolas Pilon¹

¹UQAM

Introduction: PCOS is one of the main causes of female infertility worldwide, but diagnosis is difficult to establish due to phenotypic heterogeneity. Rotterdam's criteria were developed to better diagnose PCOS. For the diagnosis to be made, 2 of the following 3 criteria need to be present: oligo/an-ovulation, hyperandrogenism, and multiple ovarian cysts.

Hypothesis: ER stress and subsequent inflammation play a key role in the pathogenic mechanism of PCOS.

Methods: ER stress was detected by using ATF6, CHOP and IRE1 antibodies for immunofluorescence staining of G4 (obese and non-obese) and FVB mice ovaries sections. TUDCA (0.1mg/ml) or Metformin (0.2mg/ml) was delivered in drinking water for a period of one month using a concentration tested in previous studies. IVF was done on the collected oocytes using FVB sperm and zygotes were followed for 5 days until the blastocyst stage.

Results: Percentage of viable oocytes and zygote survival till blastocysts were significantly lower in G4 mice compared to FVB before treatment. Interestingly, both parameters increased significantly upon TUDCA or Metformin treatment. Further work is being done to understand the mechanism by which Metformin and TUDCA increase oocytes viability.

Conclusion: Response to Metformin further validates G4 as a PCOS model and provides a precious chance to understand its pathology and test new molecules to treat it, plus a direct genetic link for this syndrome. ER stress and inflammation play a crucial role in PCOS pathology and oocytes viability. This directs us to a new therapeutic avenue to improve PCOS fertility.

17 - Rôle de RNF167 dans le routage des SNAREs endosomales

Kim Ghilarducci¹, Marc Lussier¹

¹UQAM

Les protéines SNAREs (soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptors) permettent la fusion des vésicules et endosomes à la membrane plasmique. Cette fusion est importante pour le recyclage de récepteur ou encore le relâchement de neurotransmetteur au niveau du cerveau. Il a été démontré que l'ubiquitination d'une SNARE exprimée à l'endosome (v-SNARE) mène à la dégradation de l'endosome aux lysosomes. D'ailleurs, l'UBE3 ligase RNF167, exprimée aux endosomes et aux lysosomes, est impliquée dans l'ubiquitination de Vamp3, une v-SNARE. Ainsi, l'objectif est de démontrer le rôle de RNF167 dans la fonction des SNAREs endosomales. Une étude de co-localisation en cellule indique que RNF167 et Vamp3 se

retrouvent en parti dans le même compartiment cellulaire. Ensuite, une immunoprécipitation démontre que RNF167, sous sa forme active, augmente l'ubiquitination de Vamp3. Puisque les v-SNAREs interagissent en cellule avec une t-SNARE (encrée à la membrane plasmique) pour la fusion des endosomes, une hypothèse serait que l'interaction entre ces deux protéines diminueraient en présence de RNF167. Étonnamment, la co-immunoprécipitation entre Vamp3 et Syntaxin 3 n'est pas affectée par la présence de RNF167 actif. Cependant, il a été remarqué que la co-expression de la t-SNARE Syntaxin 3 avec RNF167 entraîne une modification du profil électrophorétique sur SDS-PAGE qui suggère que Syntaxin 3 contrôlerait le patron de glycosylation de RNF167. En conclusion, la v-SNARE VAMP3 est ubiquitinée par RNF167 et la t-SNARE Syntaxin 3 contrôlerait la glycosylation de RNF167. À ce jour, le mécanisme et la signification de ces résultats restent inconnus et clairement nécessitent des études plus approfondies.

18 - Ru(II) & Ru(III) Complexes Bearing Aromatase Inhibitors: Synthesis, Characterization, in vitro Biological Activity and in vivo Toxicity in Zebrafish Embryos

Golara Golbaghi¹, Mohammad Mehdi Haghdoust¹, Irène Pitard¹, Matthieu Lucas¹, Debbie Yancu¹, Yossef López de los Santos¹, Nicolas Doucet¹, Shunmoogum A. Patten¹, J. Thomas Sanderson¹, Annie Castonguay¹

¹INRS-IAF

Compared to monotherapy, the administration of a combination of drugs can lead to more efficient and shorter-term treatments with reduced side effects for cancer patients. Of particular interest is the design of anticancer metallic complexes for which all structural components such as the metal, the ligand(s) and/or counterion(s) are carefully selected to accomplish a particular biological function or to result in a molecule with specific intrinsic properties. Many efforts were recently devoted to the design of compounds based on ruthenium complexes to overcome the numerous problems associated with the widely used platinum-based chemotherapeutics. Some ruthenium complexes were found to display fewer side effects than platinum-based drugs and some were also found to be active against platinum-resistant cancer cells and/or display various modes of action.

We have recently developed a new family of ruthenium (II) and ruthenium (III) complexes that include aromatase enzyme inhibitors in their structure (such as anastrozole and letrozole). Aromatase inhibitors are widely used for the treatment of estrogen receptor positive (ER+) breast cancers in postmenopausal women. They inhibit the growth of ER+ cancer cells by blocking the activity of aromatase, the enzyme responsible for the conversion of androgens to estrogens. In this presentation, we will describe the synthetic strategies adopted to afford such potential multitasking ruthenium complexes, their characterization and the evaluation of their biological activity including their cytotoxicity and aromatase inhibitory activity in relevant cancer cell lines. Furthermore, the *in vivo* toxicity of the complexes on the development of zebrafish embryos will be discussed.

19 - Studying the metabolism of triclosan in vitro using LC-HRMS/MS

Amal Guesmi¹, Lekha Sleno¹

¹Université du Québec à Montréal

Triclosan is an antibacterial and antifungal compound found in many hygiene products such as toothpaste and soap, as well as in detergents. However, some studies have shown that it can act as an endocrine disruptor and can induce harmful effects on human health and the environment.

We are currently studying the metabolism of triclosan *in vitro* using human and rat liver fractions, to evaluate the formation of reactive metabolites as well as glucuronide and sulfate conjugates using liquid chromatography coupled to high resolution tandem mass spectrometry (LC-HRMS/MS). To detect reactive metabolites, we incubated triclosan with liver microsomes, NADPH and GSH (glutathione). We also studied the formation of glucuronide conjugates by incubating the triclosan with microsomes, NADPH and UDPGA (uridine diphosphate glucuronide acid). To study sulfate conjugation, we incubated triclosan with liver S9 fractions, NADPH and PAPS (3'-Phosphoadenosine-5'-phosphosulfate). Metabolite analysis was performed using a Shimadzu Nexera HPLC coupled with a Sciex 5600 TripleTOF system (QqTOF), in positive and negative electrospray ion mode. LC separation used a biphenyl reversed-phase column and gradient elution with water (with 0.1% formic acid) and ACN. GSH adducts have been detected after cleavage of the parent molecule. We also detected several glucuronide and sulfated conjugates with triclosan and its cleaved product. This project is aimed at understanding the routes of detoxification of this exogenous molecule, as well as potential toxicity related to reactive metabolite formation.

20 - La caractérisation de la structure et de la fonction d'une fibronectine de Hélicoptère pylori

Ines Ferial Sadeki¹, Imène Koudmi¹, Charles Calmettes¹

¹INRS Institut Armand Frappier

Helicobacter pylori est un pathogène humain qui colonise l'estomac de plus de 50 % de la population mondiale et provoque des maladies gastriques pouvant déclencher un cancer de l'estomac. A ce jour, les traitements contre les infections à *H. pylori* reposent sur l'utilisation d'antibiotiques dont l'efficacité est faible à cause de l'émergence de souches résistantes. Afin de développer de nouvelles stratégies de traitement il est important de comprendre les mécanismes qui permettent à *H. pylori* de coloniser l'estomac et de survivre à l'acidité. Chez *H. pylori*, l'adhésion à l'épithélium gastrique est un de ces facteurs de virulence le plus important, assurée par une diversité de protéines membranaires. Récemment, nous avons identifié chez *H. pylori*, un gène codant pour une protéine présentant une homologie avec des fibronectines humaines impliquées dans des mécanismes d'adhésions. On suggère que cette fibronectine

de *H. pylori* pourrait être impliquée dans son mécanisme d'adhésion aux cellules épithéliales de l'estomac. Ainsi, l'objectif de cette étude est de caractériser la structure et la fonction de cette fibronectine bactérienne. Nous avons exprimé et purifié la fibronectine en grande quantité, procédé au criblage de différents tampons de cristallisations pour obtenir des cristaux de fibronectine qui seront criblés aux rayons X et les données obtenues nous permettront de constituer la structure de la fibronectine nous éclairant sur la fonction de cette protéine. Enfin cette étude sera un avancement vers la compréhension des mécanismes de colonisation nous conduisant à de nouvelles stratégies de traitement contre les infections à *H. pylori*.

21 - Relations structure-auto-assemblage de l'islet amyloïd polypeptidique : vers une compréhension de la toxicité pancréatique associée à l'agrégation protéique

Elizabeth Godin¹, Phuong Trang Nguyen¹, Ximena Zottig¹, Steve Bourgault¹

¹Université du Québec à Montréal

Le repliement erroné des protéines peut conduire à l'agrégation de celles-ci en agrégats amorphes, oligomères ou structures amyloïdes organisées. L'accumulation d'agrégats dans différents tissus est associée à plusieurs maladies orphelines, tel les amyloïdoses. En outre l'*islet amyloïd polypeptide* (IAPP) est une hormone peptidique dont la déposition dans le pancréas est associée à la progression du diabète de type II. Cependant, son mécanisme d'auto-assemblage demeure peu connu, tout comme les relations entre sa structure et sa cytotoxicité. Particulièrement, le résidu Asn-21 apparaît important pour son auto-assemblage puisqu'il se situe près d'une région amyloïdogénique et dans la région en boucle. De plus, la substitution d'Asn-21 par d'autres résidus inhibe son agrégation. Nous avons donc étudié son rôle afin de comprendre les relations structure-assemblage-toxicité. Pour ce faire, une librairie d'analogues a été synthétisée en modifiant le résidu à la position 21. L'auto-assemblage des peptides a été analysé par différentes techniques de spectroscopie et de microscopie et leur cytotoxicité par des essais métaboliques et d'activation de caspases. Les résultats montrent que la substitution de l'asparagine-21 par un résidu hydrophobe empêche la formation de fibres et maintient le peptide dans une conformation cytotoxique. De plus, la substitution de l'asparagine-21 par des résidus favorisant la conformation en boucle, comme la proline, accélère la formation de fibres en facilitant le repliement de cette région en boucle. Cette étude a conduit à l'identification de nouvelles conformations quaternaires cytotoxiques, ouvrant ainsi à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour moduler l'agrégation de ce peptide.

22 - Using *Saccharomyces cerevisiae* to study a rare human disease

Sophie Sleiman¹, Kristin Kernohan², Zornitza Stark³, Xiaomin Dong³, Patrick Frosk⁴, Aziz Mhanni⁴, John Christodopoulos³, Kym Boycott², François Dragon¹

¹CERMO-FC, Département des sciences biologiques, UQAM, ²CHEO Research Institute, University of Ottawa, ³Department of Paediatrics, University of Melbourne, ⁴Department of Biochemistry and Medical Genetics, University of Manitoba

A novel rare disease with a very severe phenotype (e.g. dystonia and microcephaly) has been identified in Canada and Australia. Genome sequencing indicated that patients carry compound heterozygous mutations in *SHQ1*. This gene is involved in the biogenesis of H/ACA snoRNPs required for ribosome biogenesis.

SHQ1 protein is highly conserved amongst eukaryotes; therefore, to understand the molecular defects caused by mutations in *SHQ1* we used the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, the best-studied model organism in the ribosome field. We generated a conditional yeast strain to specifically inactivate the endogenous gene and replace it by human *SHQ1*, either wild type (WT) or mutated versions. Although yeast cells expressing the WT gene are viable, those that carry the various mutated forms showed delayed growth (point mutations) or lethality (truncated form of SHQ1); point mutations were lethal at low temperatures. Thus, all human mutations were lethal when expressed in yeast. Northern blot analyses revealed that cells expressing point mutations in *SHQ1* had reduced levels of box H/ACA snoRNAs. In contrast, we did not observe any difference in accumulation of box C/D snoRNAs, the other major class of snoRNAs. Sedimentation on sucrose gradients indicated that mutant cells harbour reduced levels of 40S subunits, excess of free 60S subunits, and reduced 80S ribosomes and polysomes; this abnormal distribution is typically observed in cells defective for synthesis of the 40S subunit. Our data suggest this novel rare disease will join the growing list of ribosomopathies, which are linked to defects in ribosome production or function.

23 - Determining isocyanate exposure in human urine by LC-MRM

Maggy Lépine¹, Sébastien Gagné², Jacques Lesage¹, Lekha Sleno¹

¹UQAM, ²IRSST

4,4'-methylenediphenyldiisocyanate (MDI), toluenediisocyanate (2,4-TDI and 2,6-TDI), and 1,6'-hexametylenediisocyanate (HDI) are isocyanates used in polyurethane production. Workers exposed to these types of products may develop acute and chronic effects, with the primary manifestation being occupational asthma. After absorption in the body, these molecules get metabolized through acetylation or macromolecule conjugation reactions before their elimination into urine. The hydrolysis of urine samples releases free amine compounds as biomarkers of exposure: 4,4'-methylenedianiline (MDA), toluenediamine (2,4-TDA and 2,6-TDA)

and hexamethylenediamine (HDA). Modern analytical methods don't allow simultaneous determination of these four isocyanate biomarkers to monitor occupational exposure based upon recommended threshold values. A new quantitative assay has been developed in human urine using a simple solid phase extraction (SPE) followed by LC-MRM analysis. Urine samples were acidified with sulfuric acid at 100°C to form free MDA, TDA and HDA. The samples were then adjusted to pH~1 with sodium hydroxide prior to SPE. The evaporated extracts were derivatized with acetic anhydride and separated on a reverse phase HSS T3 column coupled with a triple quadrupole mass spectrometer system in positive MRM mode. The derivatization step with acetic anhydride has been first evaluated to certify that all compounds were quantitatively doubly acetylated. Chromatographic separation was optimized to ensure retention and minimize matrix effects for all analytes. The method was developed considering the biological guidance value (BGV) of MDA at 50 nM, the biological exposure index (BEI) of TDA (2,4-TDA and 2,6-TDA) and HDA at 5 µg/g and 15 mg/g creatinine, respectively.

24 - La stéaroyl-CoA desaturase et la gestion des lipides hépatocytaires

Alexandre Légiot^{1,2}, Karl-F. Bergeron^{1,2}, Julie Lafond¹, Catherine Mounier^{1,2}

¹Laboratoire du métabolisme moléculaire des lipides, Département des sciences biologiques, UQAM, ²Centre de recherche CERMO-FC

Introduction : La stéaroyl-coA désaturase-1 (SCD1) produit des acides gras mono-insaturés (AGMI) tel que l'acide oléique. SCD1, comme plusieurs autres protéines du métabolisme lipidique, est située sur le réticulum endoplasmique. SCD1 s'associerait localement avec d'autres enzymes pour optimiser certains processus, comme la formation de triglycérides, des lipides riches en AGMI et principaux composants des gouttelettes lipidiques (GL) ou des lipoprotéines de très basse densité (VLDL).

Objectif : Nous cherchons à identifier dans des cellules hépatocytaires le lien entre SCD1 et la formation des GL destinées au stockage ou à la formation des VLDL.

Méthodes : Nous avons réalisé nos expériences dans des cellules d'hépatocarcinome HepG2. Nous avons identifié, par spectrométrie de masse, les protéines qui co-immunoprécipitent avec SCD1. Par immunofluorescence, nous avons déterminé la localisation subcellulaire de SCD1 et de l'ApoB-100 (marqueur des VLDL). L'effet d'un inhibiteur chimique de la protéine SCD1 sur l'expression et la localisation de l'ApoB-100 a été déterminé.

Résultats : Nos co-immunoprécipitations indiquent que SCD1 est capable d'interagir physiquement avec l'ApoB-100 ainsi que la diglycéride acyltransférase (DGAT) connue pour intervenir lors de la formation des GL. Nous avons montré une localisation de SCD1 autour de certaines GL ainsi qu'une colocalisation de SCD1 avec l'ApoB-100. De plus, l'inhibition de l'activité de SCD1 semble affecter la localisation de l'ApoB-100.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que SCD1 intervient de pair avec d'autres enzymes dans la formation des GL. Il semblerait que SCD1 soit aussi impliqué dans certains processus du métabolisme lipidique comme la formation des VLDL.

25 - Correction du gène *Fah* dans un modèle murin de tyrosinémie héréditaire de type 1

Jean-François Rivest¹, Sophie Carter¹, Yannick Doyon¹

¹Université Laval - Axe Reproduction, santé de la mère et de l'enfant CRCHUQ

La tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT1) est une maladie génétique rare de l'enfant dont la prévalence est particulièrement élevée dans certaines régions du Québec (1/1846 naissances au Saguenay-Lac-Saint-Jean). La HT1 est causée par l'absence d'une copie fonctionnelle du gène *Fah* qui code pour la fumarylacétoacétate hydrolase, la dernière enzyme de la voie catabolique de la tyrosine. L'absence de cette enzyme résulte en l'accumulation de métabolites toxiques qui entraînent des syndromes hépataux-rénaux graves menant souvent à l'hépatocarcinome. La prise de nitisinone (NTBC) permet présentement aux patients HT1 de survivre jusqu'à l'âge adulte, mais ils demeurent à fort risque d'hépatocarcinome.

Nous présentons ici une stratégie d'édition génique *in vivo* faisant appel à une nucléase CRISPR-Cas9 orthologue pour corriger le gène *Fah* par réparation par homologie (HDR) au foie de souris *Fah*^{Δexon5}, un modèle de HT1. Cette correction sera réalisée par l'administration de vecteurs viraux adéno-associés recombinants (rAAV) contenant respectivement la nucléase St1Cas9 et un ARN guide ciblant le premier intron du gène *Fah* chez la souris (*mFah*) ainsi que d'un ADN donneur contenant la séquence codante des exons 2-14 du gène *FAH*. Cette stratégie pourrait corriger la majorité des mutations connues pour causer la HT1 chez l'humain (95/98). Nous avons identifié et testé un ARN guide ciblant efficacement St1Cas9 à *mFah* et démontrant une grande activité lors d'essais *in vitro* et au foie de souris *Fah*^{Δexon5}, et sommes rendu à l'étape de conception du donneur. La stratégie présentée ici pourra être utilisée pour développer des traitements novateurs pour d'autres maladies orphelines.

26 - The role of post-translational modifications in tuning Rab7 function

Graziana Modica¹, Olga Skorobogata¹, Stephane Lefrançois^{1,2}

¹Centre INRS-Institut Armand-Frappier, Institut national de la recherche scientifique, Laval, Canada H7V 1B7, ²Department of Anatomy and Cell Biology, McGill University, Montreal, Canada H3A 0C7

Intracellular membrane trafficking is a tightly regulated process that allows the movement of lipids and proteins between cellular compartments. The small GTPase Rab7 is the master

regulator of membrane trafficking at the late endosomes (LE). Rab7 coordinates retromer-dependent LE-to-Trans Golgi Network trafficking, endocytic degradation, autophagy and mitophagy.

Post-translational modifications (PTMs) customize Rab7 functions according to cellular needs. We have shown that Rab7 is palmitoylated and this PTM is required for efficient retromer recruitment and function. Recent data has shown the importance of phosphorylation on Serine 72 (pS72) and tyrosine 183 (pY183) to regulate the ability of Rab7 to engage specific effectors and coordinate defined trafficking pathways.

We generated Rab7 phospho-mimetic and non-phosphorable mutants of Y183 and S72 and combined BRET and Rab7-KO cell rescue approaches to functionally characterize the role of phosphorylation in modulating Rab7 function. We found that pY183 decreases Rab7 interaction with RILP but it is required for the degradation of the EGF receptor. pS72 is required for the interaction with the retromer subunit Vps26, indeed the phospho-null Rab7^{S72A} is not able to rescue retromer recruitment to endosomes, resembling what we observed with the Rab7 palmitoylation mutant. We found that Rab7^{S72A} is less palmitoylated than wild-type Rab7, suggesting that pS72 is important for an efficient Rab7 palmitoylation.

Our data suggests that the interplay between different PTMs finely tunes the activity of Rab7 in different trafficking pathways.

27 - Optimisation du système CRISPR par régulation post-traductionnelle de la nucléase Cas9

Alexis Durringer¹, Yannick Doyon¹, Daniel Agudelo¹, Sophie Carter², Jérémy Loehr¹, Caroline Huard²

¹Université Laval, ²Ancienne employée

La précision du système CRISPR-Cas9 permet d'envisager la correction de gènes dysfonctionnels impliqués dans de nombreuses maladies. En créant une cassure double brin au niveau de la séquence ciblée, la nucléase Cas9 active plusieurs voies de réparation de l'ADN compétitives. La réparation par jonction d'extrémités non homologues (NHEJ) est présente tout au long du cycle cellulaire et peut induire la formation de mutations alors que la réparation par recombinaison homologue (HDR) permet une modification précise de la séquence ciblée. Cependant cette dernière n'est active que lors des phases S et G2 du cycle cellulaire. La protéine SLBP (stem loop binding protein), qui interagit avec les ARNs messagers des histones, est fortement exprimée en phase S et dégradée lors des autres phases du cycle. Nous soumettons l'hypothèse que restreindre l'activité de Cas9 à la phase S via sa fusion au dégron de SLBP augmentera le taux de réparation par HDR. Nous avons caractérisé un dégron de SLBP avec un patron d'expression exclusif à la phase S et des analyses sont en cours afin de déterminer si la fusion entre ce dégron et la nucléase SpCas9 permettra d'obtenir un meilleur ratio de réparation par HDR. Le dégron SLBP pourrait être combiné au système d'analyse du cycle cellulaire Fucci ou permettre de restreindre l'expression d'une protéine à la phase S. La faible fréquence de réparation par HDR

est un obstacle majeur au développement de thérapies géniques et la technique développée ici pourrait permettre de remédier à ce problème.

28 - La perte de la fonction mitochondriale affecte le triage endosomale

Lilia Chikhi¹, Mathieu Ouellet¹, Julie Demers-Lamarche¹, Kiran Todkar¹, Marc Germain¹

¹Université du Québec à Trois-Rivières

En plus d'être le principal organe producteur d'énergie, la mitochondrie est un régulateur clés de plusieurs processus cellulaires. Nous avons récemment montré que la fonction mitochondriale régule la structure et l'activité des lysosomes, principale centre de recyclage cellulaire. Ici, nous montrons que les mitochondries régulent également d'autres composants du compartiment endocyttaire, soit la voie permettant à la cellule d'englober du matériel extracellulaire. En effet, de façon plus spécifique, grâce à des manipulations chimiques et génétiques, il est possible de constater que la perte de la fonction mitochondriale mène à un changement de l'endocytose et à une modification du tri du matériel endocyté dans la cellule. Ce matériel après avoir été ingéré par la cellule est normalement recyclé à la surface cellulaire par des vésicules, soit des endosomes de recyclage positifs aux marqueurs moléculaires Rab4 et Rab11. La modification de la quantité de matériel endocyté ainsi que le mauvais triage sont accompagnés d'altérations dans le mouvement des endosomes dans la cellule. Ces changements ont par ailleurs été diminués par des antioxydants. Enfin, nos résultats indiquent que les mitochondries régulent l'activité du compartiment endosomal. Ainsi, nos recherches montrent que les mitochondries ne sont pas seulement des machines productrices d'ATP, mais plutôt des organelles clés dans la voie de tri et de recyclage. Le lien entre les dysfonctionnements mitochondriaux et le système endosomal pourrait constituer un des mécanismes impliqué dans le développement des maladies neurodégénératives.

29 - Characterizing the role of SMN in motor neuron development and disease using zebrafish

Marilou Prévile¹, Kessen Patten¹, Charlotte Zaouter¹

¹INRS-Institut Armand Frappier

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a rare autosomal recessive neurodegenerative disease. It is the leading genetic cause of infant mortality for which there is currently no effective cure. SMA is characterized by a degeneration of lower alpha motoneurons of the spinal cord caused by the deletion of *SMN1* gene on chromosome 5q13 leading to muscle weakness and atrophy. Although SMN is ubiquitously expressed, the mechanism underlying the degeneration of specifically the motoneurons remains poorly understood. Morpholino oligonucleotides based knockdown are

commonly used in zebrafish to study SMA. However, the specificity of this technique is still controversial. Thus, our team aim to generate a more reliable and stable model to study SMA. We are currently in the process of generating our SMA *in vivo* zebrafish models. Fundamentally, we aim to define the genetic network of *smn* for a better understanding of the mechanisms of SMA pathogenesis. In parallel, we are also investigating the role of nitric oxide in the development of motor neurons. We have shown that elevating the nitric oxide levels in zebrafish embryos significantly reduced neuromuscular junctions. Ultimately, we aim at defining the effects of nitric oxide levels on important genes in motor neuron development including SMN1. With a better understanding of the genetic network in motoneuron development and disease, we hope our findings will give new insights about the motoneuron disease and find ways to develop new therapeutics.

30 - Effet de l'apolipoprotéine D en présence des lésions cérébrales induites par la streptozotocine

Vincent Hervé¹, Morgane Perrote¹, Eric Rassart², Charles Ramassamy¹

¹INRS-IAF, ²UQAM

La Maladie d'Alzheimer (MA) est associée à un déclin de la mémoire et des fonctions cognitives. Dans la MA, les apolipoprotéines E et J sont bien connus, l'expression de l'apoE diminue lors de la MA. En revanche, tout comme l'apoJ, l'expression de l'apolipoprotéine D (ApoD) est augmentée lors du vieillissement et dans la MA. Son rôle dans la MA est encore mal connu. Notre hypothèse est que l'ApoD joue un rôle important dans la neuroprotection et que son augmentation est un mécanisme compensatoire pour lutter contre la neurodégénérescence. Notre objectif consiste à étudier le rôle de l'ApoD dans la mémoire et l'apprentissage. Pour cela, nous réalisons des injections intracérébroventriculaire (icv) de streptozotocine (STZ) sur trois groupes de souris: des souris de type sauvages (*wild-type*), des souris ne possédant pas l'ApoD murine (ApoD-KO), des souris ne possédant qu'un seul allèle de l'ApoD murine (ApoD-HET) âgées de 8 mois. Cette injection est un modèle connu pour induire des altérations neuropathologiques et de mémoire spatiale chez la souris. La mémoire et l'apprentissage des souris sont évalués en effectuant deux tests comportementaux : le Y-Maze et la piscine de Morris. Nos analyses comportementales mettent en évidence des déficits cognitifs chez nos souris ApoD-KO ayant reçu la stz comparé à celle ayant reçu une injection contrôle. L'apoD pourrait jouer un rôle de protection de la mémoire dans le cadre d'un stress cérébrale. Les analyses biochimiques de type *western* de plusieurs marqueurs oxydatifs (ApoJ, Tau, P-Tau, protéines carbonylées, etc..) sont en cours sur plusieurs structures cérébrales.

31 - Caractérisation des effets thérapeutiques du facteur neurotrophique GDNF sur le système digestif de souris modèles pour la maladie de Hirschsprung

Nejia Lassoued¹, Rodolphe Soret¹, Alexis Yero Díaz¹, Mohammad-Ali Jenabian¹, Nicolas Pilon¹

¹Université du Québec à Montréal (UQAM)

La maladie de Hirschsprung (MH) se caractérise par l'absence de ganglions du système nerveux entérique dans le côlon. Pour éviter la mort par constipation et entérocolite, la seule stratégie applicable pour traiter la MH est l'ablation chirurgicale de la région affectée du côlon. Récemment, notre laboratoire a développé une stratégie alternative pour traiter la MH sans chirurgie. Cette approche de médecine régénérative consiste en des lavements coliques à base de GDNF, un puissant facteur neurotrophique. Le GDNF stimule la formation de ganglions neuraxiaux dans différents modèles de souris pour la MH, de même que dans des tissus de patients MH. De plus, nous avons découvert qu'environ 35 % des ganglions néoformés sont issus de cellules de Schwann.

Afin de poursuivre ce travail, nous cherchons à identifier les autres types cellulaires à l'origine de 65% des ganglions par un traçage cellulaire à l'aide du système génétique Cre/LoxP. Des cellules gliales entériques sont suspectées être une cible de GDNF. Pour confirmer ceci, trois lignées de souris triple-transgéniques avec expression de recombinaise Cre-ERT2 inducible par le tamoxifène ont été générées. Les études en cours visent à déterminer les doses optimales de tamoxifène. L'effet sur la formation de ganglions induits par GDNF est évalué par immunofluorescence.

Dans un 2^e temps, nous étudions également l'effet curatif de GDNF sur le système immunitaire du côlon. Les études en cours visent à déterminer la méthode optimale de dissociation cellulaire des côlons de souris et à évaluer différents marqueurs de cellules myéloïdes et lymphoïdes par cytométrie en flux.

32 - Elucidating the role of the serotonin receptor HTR2B in a zebrafish model for CHARGE syndrome

Maximilian Breuer¹, Priyanka Jamadagni¹, Kessen Patten¹

¹INRS-Institut Armand Frappier

CHARGE syndrome is a severe neurodevelopmental disorder that is most commonly caused by mutations in the ATP-dependent chromatin remodelling enzyme CHD7. To understand the function of CHD7, we generated a *chd7* mutant in zebrafish by CRISPR/Cas9 mediated mutagenesis. This model has proven highly efficient in replicating the characteristics observed in CHARGE syndrome.

Using an unbiased transcriptomic analysis (RNA-Seq), we identified a significant downregulation of the 5-hydroxytryptamine receptor 2b (*Htr2b*) in these *chd7* mutant zebrafish. Interestingly, this member of the serotonin receptor family is closely associated with behavioral defects including impulsiveness and aggressiveness, as well as developmental defects in heart and jaw development, which are characteristics observed in CHARGE syndrome.

To gain more insights in the role of *htr2b* in CHARGE syndrome pathogenesis, we assessed its function further in zebrafish. We found that *htr2b* is expressed in the jaw, heart and brain via whole-mount *in situ* hybridization. Htr2b inhibition via the specific inhibitor RS-12744 partially mimics the morphological phenotypes observed in *chd7* mutant fish namely the heart defects and abnormal jaw and swim bladder development. More specifically, the inhibition of *htr2b* results in defective development of the palatoquadrate in the jaw as determined by alcian blue staining. Furthermore, inhibition of *htr2b* causes a pericardial edema as well as failure to inflate the swim bladder, both characteristics were observed in the *chd7* mutant.

Altogether, our data show an implication of dysregulated HTR2B functions upon loss of function of CHD7 in CHARGE syndrome pathogenesis and suggest that HTR2B maybe a potential therapeutic target.

33 - Biophysical investigation of plasma membrane perturbations in amyloid-related diseases.

Mathew Sebastiao¹, Mathilde Fortier¹, Isabelle Marcotte^{1,2}, Steve Bourgault^{1,2}

¹Université du Québec à Montréal, ²PROTEO

The extracellular accumulation of proteins as amyloid fibrils is associated with numerous degenerative conditions and diseases, including a large class of orphan diseases known as amyloidoses. While the presence of amyloid was previously thought to directly result in cytotoxicity, it has now been demonstrated that the majority of the cell death results from pre-fibrillar and/or oligomeric intermediates and the process of fibril formation, which destabilise the plasma membrane. However, current research primarily uses synthetic lipid bilayers (liposomes) as model membranes, which lack the complexity of biological lipid bilayers. In this context, this project aims at investigating the formation of amyloid fibrils in the presence of plasma membrane vesicles compared to synthetic liposomes and at describing the process of membrane perturbations using the islet amyloid polypeptide (IAPP) as an amyloidogenic peptide model. Liposomes consistently accelerated amyloid formation whereas plasma membrane vesicles exhibited divergent effects, both slowing and accelerating fibril formation dependent on peptide:lipid ratio. Using red blood cells (RBCs) as plasma membrane vesicles, a permeability assay was developed to monitor hemoglobin efflux as a measure of membrane perturbations. IAPP induced hemolysis in RBCs at common experimental concentrations, however these biological membranes were more resistant than standard liposomes. Analysis of RBC membranes by transmission electron microscopy and phosphorus solid-state nuclear magnetic resonance showed intact vesicles at elevated IAPP concentrations. These results demonstrate the importance of membrane composition and complexity, suggesting that physiologically-

relevant membrane perturbations occur as localised pores and not as generalised destruction of the membrane, as observed for artificial lipid vesicles.

34 - Mutations in PIGB cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and a DOORS syndrome-like phenotype in some individuals

Yoshiko Murakami¹, Thi Tuyet Mai Nguyen², Nissan Baratang², Praveen K Raju², Alexej Knaus³, Gabriela Jones⁵, Sian Ellard⁴, Baiba Lace⁶, Justine Rousseau², Norbert F Ajeawung², Atsushi Kamei⁷, Manami Akasaka⁷, Nami Araya⁷, Gaku Minase⁸, Eriko Koshimizu⁸, Jenneke van den Ende⁹, Florian Erger¹⁰, Zita Krumina¹², Janine Altmüller¹¹, Jurgis Strautmanis¹³, Inna Inashkina¹⁴, Janis Stavusis¹⁴, Areeg El-Gharbawy¹⁵, Jessica Sebastian¹⁵, Ratna Dua Puri¹⁶, Samarth Kulshrestha¹⁶, Ishwar C Verma¹⁶, Esther M. Maier¹⁷, Tobias B Haack¹⁸, Anil Israni¹⁹, Julia Baptista⁴, Adam Gunning⁴, Jill A Rosenfeld²⁰, Pengfei Liu²⁰, Marieke Joosten²¹, María Eugenia Rocha²², Mais O. Hashem²³, Hesham M Aldhalaan²³, Fowzan S Alkuraya²³, Satoko Miyatake⁸, Naomichi Matsumoto⁸, Peter Krawitz³, Elsa Rossignol²⁴, Taroh Kinoshita¹, Philippe M Campeau^{2,25}

¹Yabumoto Department of Intractable Disease Research, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan., ²CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, Canada, H3T 1C5, ³Institute for Genomic Statistics and Bioinformatics, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany, ⁴Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Exeter, EX2 5DW, ⁵Clinical Genetics Department, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, ⁶Centre Hospitalier Universitaire de Québec, 2705 Boulevard Laurier, Ville de Québec, QC G1V 4G2, Canada, ⁷Department of Pediatrics, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Iwate 020-8505, Japan, ⁸Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan, ⁹Centrum Medische Genetica Antwerpen, 2650 EDEGEM, Belgium, ¹⁰Institute of Human Genetics, University Hospital of Cologne, and Center for Molecular Medicine, University of Cologne, 50931 Cologne, Germany, ¹¹Cologne Center for Genomics (CCG), University of Cologne, 50931 Cologne, Germany, ¹²Department of Biology and Microbiology, Riga Stradiņš University, Riga, LV, ¹³Children's Clinical University Hospital, Riga, LV-1004, Latvia, ¹⁴Latvian Biomedical Research and Study Centre, Ratsupites Str. 1 k-1, Riga LV-1067, Latvia, ¹⁵Department of Medical Genetics, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC, Pittsburgh, PA 15224, USA, ¹⁶Institute of Medical Genetics and genomics, Sir Ganga Ram Hospital, ENW Delhi, India 110060, ¹⁷Department of Inborn Errors of Metabolism, Dr. von Hauner Children's Hospital, 80337 Munich, Germany, ¹⁸Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tübingen, Tübingen, 72074, Germany, ¹⁹Department of Paediatric Neurology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, LE1 5WW,, UK, ²⁰Department of Molecular & Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX, ²¹Dept of Clinical Genetics, Erasmus MC, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands, ²²CENTOGENE AG, The Rare Disease Company, 18055 Rostock, Germany, ²³Department of Genetics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, 12713, Saudi Arabia, ²⁴Department of Pediatric Neurology, CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada, H3T 1C5,

²⁵Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine and University of Montreal, Montreal, QC, Canada, H3T 1C5

Proteins anchored to the cell surface via glycosylphosphatidylinositol (GPI) play various key roles in the human body, particularly in development and neurogenesis. As such, many developmental disorders are caused by mutations in genes involved in the GPI biosynthesis and remodeling pathway. We describe ten unrelated families with bi-allelic mutations in *PIGB*, a gene that encodes phosphatidylinositol glycan class B that transfers the third mannose to the GPI. Ten different *PIGB* variants were found in these individuals. Flow cytometric analysis of blood cells and fibroblasts from the affected individuals showed decreased cell surface presence of GPI anchored proteins. Most of the affected individuals have global developmental and/or intellectual delay, all had seizures, two had polymicrogyria, and four had a peripheral neuropathy. Eight children passed away at a young age. Some of them had a clinical diagnosis of DOORS syndrome (Deafness, Onychodystrophy, Osteodystrophy, mental Retardation, Seizures), a condition with sensorineural deafness, shortened terminal phalanges with small finger nail and toenails, intellectual disability, and seizures, which overlaps with the severe phenotypes associated with inherited GPI deficiency. However, the main causative gene for DOORS syndrome is *TBC1D24*, which is involved in synaptic-vesicle trafficking. Most individuals tested showed elevated alkaline phosphatase, which is a characteristic of the inherited GPI deficiency, but not DOORS syndrome. It is notable that some severely affected individuals showed 2-oxoglutaric aciduria, which can be seen in DOORS syndrome, suggesting that severe cases of inherited GPI deficiency and DOORS syndrome might share some molecular pathway disruptions.

35 - Development of stimuli-responsive platforms for the delivery of ruthenium-based drug candidates

Hoang-Van Tran¹, Mohammad Mehdi Haghdoust¹, Soumyashree Jena¹, Paul Tcherkawsky¹, Sylvain Poulet¹, Annie Castonguay¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada

Various stimuli-responsive strategies hold promise for the development of drug delivery systems that can efficiently overcome multiple obstacles in cancer treatment. Such systems facilitate the cellular uptake of therapeutic agents and/or allow them to more efficiently reach their intracellular biological targets within cancer cells. Although they have so far only scarcely been examined, thermo-responsive linkages based on Diels-Alder reactions have emerged as potential tools to provide the reversible conjugation of drug candidates to carrier/targeting agents. Retro Diels-Alder reactions are commonly performed at very high temperatures, but recent studies have shown that under certain conditions, the disassembly of Diels-Alder linkages can take place at lower and more biologically-relevant temperatures. Our group is interested in investigating whether this strategy could be exploited to achieve the slow release of metal-based drug candidates at physiological/pathological temperatures (37-42°C). Of particular interest are complexes based on ruthenium, which have attracted increasing attention in the

field of cancer therapy due to their ability to eradicate cancer cells. Improving their selectivity toward cancer cells would be highly desirable and would lead to drug candidates that induce fewer side effects. In this presentation, we will report the synthesis and the characterization of a series of furan-maleimide ruthenium adducts bearing cell-penetrating or targeting agents.

Moreover, we will report our preliminary results regarding their biological activity. This study can shed light on the potential applications of this type of linkages for the targeted delivery of metal-based drug candidates.

36 - Investigating the function of *C9orf72* in a zebrafish knock down model

Zoé Butti¹, Kessen Patten¹

¹INRS-Institut Armand Frappier

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects motoneurons leading to paralysis and death. To this day, no curative treatment exists. Understanding the physiopathological mechanisms could help to develop new efficient treatments. In 2011, an expansion of a repetition of a hexanucleotide (GGGGCC) in the first intron of the *C9orf72* gene has been discovered as involved in 10% of all ALS cases. Nevertheless, the role of this gene is not well characterized yet. Three theories have been postulated: the first one is that the repeats lead to a toxic gain of function at the RNA level, causing RNA foci in the cell nuclei. The second one is also a toxic gain of function at the protein level due to the formation of dipeptides in the cell cytoplasm. The third theory is that the repeats engenders a diminution of the transcription of *C9orf72* leading to haploinsufficiency. To investigate about this last theory, we developed a stable zebrafish line expressing synthetic micro-RNA to knockdown the expression of the endogenous *C9orf72*. We confirmed a reduction in the *C9orf72* protein level in our line and these fish also exhibit, motor deficits and die prematurely. We also found synaptic defects at the neuromuscular junctions and muscle atrophy in these fish. Altogether, our zebrafish *C9orf72* model replicates aspects of ALS. We will next investigate further the role of reduced *C9orf72* expression in ALS pathogenesis.

37 - Parkin overexpression attenuates muscle atrophy and rescues mitochondrial morphology in sepsis-induced skeletal muscle dysfunction

Jean-philippe Leduc-Gaudet^{1,2}, Felipe Eduardo Broering¹, Dominique Mayaki¹, Sabah NA Hussain¹, Gilles Gouspillou²

¹Meakins-Christie Laboratories, Department of Medicine and Division of Experimental Medicine, McGill University, Québec, Canada, ²Département de Sciences de l'activité physique, Faculté des Sciences, UQAM, Québec, Canada

Rationale: The accumulation of mitochondrial dysfunction is believed to contribute to skeletal muscle weakness and loss in severe sepsis. However, whether mitochondrial mitophagy, dynamics and morphology in skeletal muscle are altered in sepsis remain largely unexplored. Here, we aimed to (1) investigate the effects of sepsis on mitochondrial dynamics and morphology in skeletal muscle; and (2) evaluate the impact of parkin overexpression, a protein in charge of the removal of dysfunctional mitochondria, on muscle fiber size and mitochondrial morphology using a quantitative 2-dimensional transmission electron microscopy approach.

Methods: Parkin was overexpressed for 4 weeks in the gastrocnemius (GAS) muscles using intramuscular injections of Adeno-Associated Viruses (AAV). Sepsis was induced by cecal ligation and perforation (CLP).

Results: As expected, CLP resulted in a significant decrease in body weight 48 hours after surgery. Sepsis increased the expression of MuRF1 and Atrogen-1, suggesting increased protein degradation. In line with these findings, CLP mice displayed an increased abundance of small fibers, a clear sign of atrophy. Parkin overexpression attenuated myofiber atrophy in CLP mice and resulted in myofiber hypertrophy in Sham mice. Septic muscle displayed enlarged and more complex InterMyofibrillar (IMF) mitochondria. Interestingly, Parkin overexpression reduced the morphological complexity of IMF mitochondria in both Sham and CLP mice. Sepsis decreased the expression of TFAM, complex II and complex IV, while Parkin-overexpressing muscles were protected.

Conclusions: The present study shows that sepsis alters mitochondrial morphology in skeletal muscles, an effect attenuated by Parkin overexpression. Our results also indicate that Parkin overexpression attenuates sepsis-induced myofiber atrophy.

38 - Rôle du récepteur nucléaire Nr2f1 dans la gliogenèse des cellules de la crête neurale

Baptiste CHARRIER¹, Nicolas Pilon¹

¹Université du Québec à Montréal

La lignée de souris *Spot* est un modèle pour le syndrome de Waardenburg de type 4 (**WS4**), une maladie génétique causée par une anomalie du développement des cellules de la crête neurale (**CCN**). Les souris *Spot* ont un phénotype très similaire à celui des personnes atteintes de WS4. Au sevrage, elles sont dépigmentées et présentent des défauts d'orientation spatiale ainsi qu'un mégacôlon aganglionnaire. Les analyses embryonnaires réalisées sur ces souris suggèrent une origine commune pour ces différents problèmes : un manque de cellules dérivées des CCN incluant les neurones et les cellules gliales du système nerveux entérique (**SNE**) ainsi que les mélanocytes de la peau et de l'oreille interne. La mutation *Spot* est localisée sur le chromosome 10 à proximité du gène *Nr2f1*. Dans les embryons *Spot*, nous avons observé que ce gène, ainsi que plusieurs gènes caractéristiques de cellules gliales (*Mpz*, *S100β*, *Plp1*) sont significativement surexprimés dans les CCN entérique (**CCNe**), qui sont les progéniteurs du SNE. En accord avec ces observations, nous avons pu observer que les CCNe des embryons *Spot* se différencient prématurément en cellules gliales au détriment des progéniteurs non différenciés. Le rôle de *Nr2f1* pendant le développement embryonnaire est encore mal compris mais nos observations avec la lignée *Spot* et nos résultats préliminaires suggèrent que *Nr2f1* jouerait à la fois un rôle instructif et permissif dans la gliogenèse des CCN, notamment en modulant l'effet de *Sox10*, un facteur de transcription impliqué à la fois dans le maintien des progéniteurs et dans la différenciation gliale.

39 - Quantitative analysis of bile acids to study effect of increased doses of acetaminophen in rat

Vivaldy Prinville¹, Leanne Ohlund¹, Lekha Sleno¹

¹UQAM

Bile acids play important roles in metabolism and overall liver health. It is known that bile acids are important biomarkers for liver function, and therefore should be effected by drug-induced hepatotoxicity. Acetaminophen is a very commonly drug to relieve pain and fever, however it is also the main cause of acute liver failure in North America. A targeted liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay was developed for the quantitative analysis of 47 bile acids, with 15 isotopically-labeled internal standards. Bile acid profiles in plasma was studied at four different dosing levels of acetaminophen in a rat model.

40 - La protéine Rev du virus de l'arthrite-encéphalite caprine : détermination des signaux de localisation et d'exportation nucléaire

Marlène Labrecque^{1,2}, Denis Archambault^{1,2}

¹Université du Québec à Montréal, ²Centre de recherche CERMO-FC

Le virus de l'arthrite-encéphalite caprine (VAEC) est un lentivirus qui induit une leucoencéphalite chez les chevreux et de l'arthrite chronique chez la chèvre adulte et a comme cellule cible le macrophage chez l'hôte infecté. Le génome du VAEC, comme celui de tous les lentivirus, contient des cadres de lecture ouverts codant pour des protéines de régulation telle que la protéine Rev. La protéine Rev est essentielle à la réplication virale en agissant au niveau du transport nucléo-cytoplasmique des ARNm viraux partiellement ou non épissés, codant entre autre pour les protéines structurales. Cette fonction de la protéine Rev nécessite la présence de domaines et signaux fonctionnels tels que le signal de localisation nucléaire (NLS) et le signal d'exportation nucléaire (NES). Puisqu'il est connu que la protéine Rev du VAEC se localise dans le cytoplasme, le noyau et le nucléole, l'objectif de l'étude était de localiser et caractériser les NLS et NES de cette protéine. Plusieurs mutants de la protéine Rev du VAEC (délétion et de substitution d'acides aminés) furent exprimés en fusion avec la protéine "Enhanced Green Fluorescent Protein" (EGFP) dans des cellules de ruminant, soit les cellules macrophagiques bovines (BoMac). Suite à l'acquisition d'images par microscopie confocale, la fluorescence fut quantifiée dans les différents compartiments cellulaires. Il fut démontré que l'exportation nucléaire de Rev du VAEC est dépendante de l'exportine CRM1 et que la séquence NES est située entre les acides aminés 89 à 101. De plus, la séquence NLS fut localisée entre les acides aminés 59 à 75.

41 - Implication de Galectine-1 dans le potentiel fusogénique de la protéine Syncytine-2 lorsqu'associée à la membrane cellulaire ou à des vésicules extracellulaires

Caroline Toudic^{1,2}, Maïke Maurer¹, Guillaume St-Pierre³, Amandine Vargas¹, Xavier Elisseff⁴, Gatién A. Lokossou⁵, Yong Xiao^{1,2}, Julie Lafond¹, Éric Rassart^{1,2}, Line Leduc⁶, Sachiko Sato³, Benoît Barbeau^{1,2}

¹Université du Québec à Montréal, ²Centre d'excellence en recherche sur les maladies orphelines- Fondation Courtois, ³Université Laval, ⁴Université McGill, ⁵Université d'Abomey,

⁶Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine

Syncytine-1 et -2, deux protéines fusogéniques exprimées par des séquences rétrovirales endogènes humaines (HERV), sont nécessaires au développement placentaire et semblent impliquées dans l'internalisation cellulaire de vésicules extracellulaires (VE). Nos récents résultats ont montré que Galectine-1, un facteur extracellulaire se liant aux β -galactosides,

favorise la liaison de Syncytine-2 à la surface cellulaire. L'objectif de cette étude était de déterminer l'impact de Galectine-1 sur les fonctions d'enveloppe de Syncytine-1, Syncytine-2 et EnvP(b) (autre protéine HERV) dans différents contextes cellulaires. En utilisant des virus pseudotypés, nous avons premièrement démontré, qu'en présence de Galectine-1 (en comparaison à Galectine-3: contrôle négatif), les virus Syncytine-2+ étaient plus infectieux envers les lignées COS-7, HeLa, HEK293T, HUVEC, U87-MG et Jurkat. Une interaction *in vitro* entre la sous-unité SU de Syncytine-2 et Galectine-1 a par la suite été confirmée par co-immunoprécipitation. Bien que la Galectine-1 démontrait aussi un impact positif sur la fusogénicité de EnvP(b), les virus Syncytine-1+ infectaient moins efficacement les cellules HEK293T en présence de Galectine-1, alors que ce facteur augmentait de manière surprenante l'infection des autres lignées cellulaires (hormis les cellules U87-MG). Galectine-3 avait cependant peu d'impact sur l'infectivité des virus testés. En utilisant des VE fluorescentes produites de cellules HEK293T, nous avons également observé que Syncytine-2 contribuait à leur internalisation par les cellules endothéliales HUVEC et que Galectine-1 semblait augmenter leur liaison à la surface cellulaire. Nos résultats ont ainsi identifié un nouveau facteur qui module la liaison et l'action fusogénique des protéines d'enveloppe HERV associées à la membrane cellulaire ou aux VE.

42 - MIG-6 C-term PLAC domain acts to dampen glp-1/Notch signalling in *C. elegans*

Pier-Olivier Martel¹, Julia Degrémonts², Patrick Narbonne¹

¹Département de Biologie Médicale, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada., ²Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Institut de Recherche en Immunologie et en Cancérologie (IRIC), Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Using the hermaphrodite nematode *C. elegans* as a model to understand stem cell proliferation, we aimed to isolate new recessive alleles for genes implicated in this process using an indirect tumorous readout. We combined *fog-1* to the thermosensitive *glp-1(ar202)* gain-of function allele, which prevents GSC differentiation at the restrictive temperature and induces the formation of germline tumours (Pepper *et al.* 2003). When these doubles are grown at the permissive temperature until late L4 stage, then upshifted to the restrictive temperature, they can form a number of oocytes that accumulate in the proximal gonad arms, but do not develop germline tumours due to the action of the homeostatic mechanism that signals to the GSCs (Narbonne *et al.* 2015). We screened in that background for animals that still formed germline tumours despite having accumulated oocytes. We picked a loss-of-function allele in the *mig-6* gene, which we called *qz2*. MIG-6 is a component of the extracellular matrix that is homologous to mammalian papilin, and has two isoforms. The *mig-6(qz2)* mutation specifically disrupts the C-terminal PLAC domain of the long MIG-6 isoform. We found that *mig-6(qz2)* greatly aggravates *glp-1(ar202)gf* phenotypes at the permissive temperature. Indeed, we observed an important decrease in brood size, a much higher embryonic and larval lethality, and the frequent formation of germline tumors in the *glp-1(ar202)gf; mig-6(qz2)* double mutant than in

either single mutant. Our data therefore suggest that the PLAC domain of the long MIG-6 isoform acts to functionally dampen *glp-1* signalling.

43 - Histamine induced intestinal motility: compensated by Vegetal Diamine Oxidase

Armelle Tchoumi Nerée¹, R. Soret², M. Koudoufio¹, L. Marcocci³, N. Pilon², M. A. Mateescu¹

¹Department of Chemistry, Université du Québec à Montréal; Research Chair in Enteric Dysfunctions Allerdys, Centres Pharmaqam and CERMO-FC, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Montréal, Québec H3C 3P8, Canada, ²Department of biological, Université du Québec à Montréal and Research Chair in Rare Genetic Diseases, CERMO-FC, UQAM, C.P. 8888, Montréal, Québec H3C 3P8, Canada, ³Department of Biochemical Sciences A. Rossi-Fanelli, Sapienza University of Rome, Italy

Exogenous histamine, when it is in excess, may generate various dysfunctions including intestinal motility deregulation. Some histamine receptor antagonist drugs generate side effects. Instead, we propose a vegetal diamine oxidase (DAO, also called histaminase), able to eliminate histamine. The main objective consisted to investigate *ex vivo*, the effect of vegetal DAO on smooth muscle contractions induced by histamine.

Experimentally, the distal colon of 4 weeks old mice were attached in an organ bath, filled with oxygenated Krebs solution and treated with histamine (0–100 µM). At efficient concentration of histamine (50 µM), the colons were treated with DAO or pyridoxal phosphate (PLP) or both of them. Then the effect of PLP on DAO activity and conformation was investigated by zymography and by circular dichroism (CD) spectroscopy, respectively.

Results confirmed that histamine enhanced the contraction of smooth muscle. It was interesting to note that the smooth muscle contraction was decreased by DAO. With DAO 1.25mg/mL, 50% of contraction intensity was decreased. This response was about two times higher than that of other commercial antihistamine drugs. Pyridoxal phosphate (PLP) plays a key role as antioxidant agent and diamine oxidase activity enhancer. In order to understand its action on DAO activity, the secondary conformation analysis was followed by CD. The results showed a slight increase of alpha helical conformation.

In conclusion, vegetal diamine oxidase was found to inhibit the contractile effect of histamine. In addition, the DAO activity was increased by PLP. Vegetal DAO appeared as a bioactive agent limiting histamine-related intestinal dysfunctions.

44 - CML levels in serum and extracellular vesicles differentiate early to moderate Alzheimer's disease

Mohamed Haddad^{1,2}, Morgane Perrotte^{1,2}, Sarra Landri^{1,2}, Aurelie Lepage³, Tamás Fülöp³, Charles Ramassamy^{1,2}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels,

³Department of Medicine, Geriatric Division, Research Center on Aging, Sherbrooke University

Background: Both advanced glycation end-products (AGEs) N-(1-carboxymethyl)-L-lysine (CML) and pentosidine were found in AD brain and were associated with the neuropathological hallmarks of AD. In AD patients, the circulating level of both AGEs remains unknown. Moreover, their levels in peripheral extracellular vesicles (EVs) and their association with AD remain to be determined. Finally, it is not known if neuronal cells can release AGEs via EVs and propagate AGEs.

Objectives: To determine the levels of circulating CML and pentosidine during the progression of AD. Moreover, their levels in circulating EVs were determined and their association with the clinical cognitive scores were analyzed. Finally, we have studied the possibility that neuronal cells eliminate and transfer these AGEs through EVs.

Methods: CML and pentosidine levels were measured in serum and in circulating EVs. Released-EVs from SK-N-SH neuronal cells were isolated and CML levels were also determined.

Results: The levels of CML in albumin-free serum proteins were higher in the early stage of AD while the levels of pentosidine remained unchanged. In contrast, the levels of CML in the EVs were lower in the moderate stage of AD. Interestingly, the levels of CML in serum were negatively correlated with the clinical cognitive scores MMSE and MoCA. For the first time, we were able to demonstrate that CML was present in EVs released from neuronal cells in culture.

Conclusion: Peripheral and circulating EVs levels of CML can differentiate early to moderate AD. In the brain, neuronal CML can propagate from cells-to-cells via EVs.

45 - Caractérisation du défaut de développement des mélanocytes dans le syndrome de Waardenburg-Shah

Grégoire Bonnamour^{1,2}, Nicolas Pilon^{1,2}

¹Laboratoire de génétique moléculaire et de développement, Département des Sciences Biologiques, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC H2X 3Y7, Canada, ²Centre d'Excellence en Recherche sur les Maladies Orphelines, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC H2X 3Y7, Canada

Le syndrome de Waardenburg de type 4 est une neurocristopathie qui touche 1/1 000 000 naissances. Les enfants atteints présentent un mégacolon aganglionnaire, des défauts de

pigmentation, ainsi que des troubles de l'oreille interne. Ces phénotypes sont tous présents dans la lignée de souris *Spot*, qui a été obtenue suite à un criblage génétique par mutagenèse insertionnelle. Alors qu'une différenciation précoce des cellules gliales a été identifiée comme étant à l'origine du mégacôlon aganglionnaire dans ce modèle, les causes des autres phénotypes n'ont pas été élucidées. Ceci est le but de cette étude.

Les mélanocytes sont directement impliqués dans la pigmentation de la peau et le fonctionnement de l'oreille interne. Ils sont issus de deux voies de migration mettant en jeu différents intermédiaires cellulaires, à savoir les mélanoblastes pour la voie dorso-latérale et les précurseurs de cellules de Schwann pour la voie ventrale. J'ai découvert que la dépigmentation des souris *Spot* est due à l'absence de mélanocyte autour de la base du poil. Ceci semble dû, au moins en partie, à un déséquilibre des voies de migration des mélanocytes en faveur de la voie ventrale. Ce déséquilibre pourrait aussi être responsable du nombre réduit de mélanocytes observé dans le vestibule (siège de l'équilibre), qui semblent provenir de la voie dorso-latérale, contrairement à ceux de la cochlée (siège de l'audition) qui sont toujours présents et semblent provenir de la voie ventrale. De manière intéressante, cette étude a aussi permis de découvrir une nouvelle sous-population de mélanocytes dans le follicule pileux.

46 - Wnt/Fzd6 signaling in hematopoietic stem cell emergency response

Trieu Hai Nguyen¹, Belma Melda Abidin¹, Krista Heinonen¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Hematopoietic stem cells (HSCs) are in charge of the lifelong production of all blood cell types. They are maintained in the bone marrow in a special microenvironment, called niche that regulates the HSCs response to environmental changes. Niche interacts with HSCs by secreting small molecules such as Wnt proteins to regulate HSCs response to bone marrow stress. We have previously shown that Fzd6, a receptor for non-canonical Wnt signaling, plays a pivotal role in regulating HSC expansion after transplant and long-term maintenance. Now we sought to better understand the molecular and cellular mechanisms by which Fzd6 regulates HSCs. We used the model of LPS-induced stress hematopoiesis, where we injected LPS in wildtype (WT) or Fzd6 knockout (KO) mice, and analyzed spleen and bone marrow three consecutive days post-injection. We observed a significantly higher frequency of LSK (Lin-Sca1+cKit+), and HSC-like (LSKCD150+) progenitor cells in WT mice as compared to KO mice. The defect in HSC expansion observed in Fzd6 KO mice was intrinsic to hematopoietic cells and was not due to an inefficient inflammatory response to LPS. Fzd6-deficient HSPCs were more strongly activated, but their differentiation and mobilization to peripheral blood were impaired. KO macrophages further contributed to HSPC loss by secreting myelosuppressive MIP-1 α and KO HSPCs underwent cell death. These studies suggest that Fzd6 has a protective effect in the bone marrow to prevent an overactivation of the inflammatory response in the context of systemic infections. We further propose that mobilization may promote HSPC survival during bone marrow inflammation.

47 - Deciphering the role of SOX2-ABCG2-TWIST1 axis in imparting stemness and chemoresistance to breast cancer stem cells

Pritha Mukherjee¹, Dr. Arnab Gupta², Teacher. Urmi Chatterji¹

¹Cancer Research Laboratory, Department of Zoology, University of Calcutta, 35 Ballygunge Circular Road, Kolkata – 700 019, ²Saroj Gupta Cancer Care and Research Institute

Background: Metastasis and relapse remain major threats to breast cancer patients despite several advances in cancer treatment, implicating the persistent presence of chemoresistant cancer stem cells (CSCs) in tumors after successful chemotherapy.

Objective: Identify putative genes responsible for chemoresistance of breast CSCs (brCSCs) and modulate them to enhance chemosensitivity of the CSC population.

Methods: CSCs were sorted using aldefluor assay. Expression of pluripotency and chemoresistance markers were confirmed in CSC population. Microarray analysis identified differentially expressed genes unique to chemo-treated brCSCs. Further downstream studies after SOX2 modulation in mammospheres were carried out.

Results: Chemo-treated patient samples and paclitaxel treated MDA-MB-231 cells showed enriched ALDE⁺ population. Microarray confirmed high expression of *SOX2* and *TWIST1* in chemo-treated brCSCs with increased *ABCG2*. Silencing *SOX2* inhibited primary and secondary mammosphere formation, reduced pluripotency, drug efflux pump, increased chemosensitivity and resulted in compact epithelial clusters. *SOX2* silencing prompted migratory arrest of Pax treated MDA-MB-231 in post-chemo conditions by down regulating *Vimentin*, *Snail*, *Slug*, *hZeb1*, and up regulating *E-cadherin*. Expression of *Twist* was unaltered suggesting its major contribution in maintaining stem-like nature and chemoresistance of brCSCs than being a controller of EMT. However, silencing *Sox2* in mammospheres was accompanied by down regulation of *Twist1* that was sustained even after drug removal.

Conclusion: This study has demonstrated that Sox2-ABCG2-Twist1 axis plays a key role in regulating chemoresistance and tumorigenicity in triple negative brCSCs. Therefore, obliterating Sox2-Twist1 expression specifically in brCSCs before or during chemotherapy is a possible approach to eliminate the brCSC population within a tumor.

48 - Regulation of E-cadherin turnover by Arhgap29/RGA-7 in *Caenorhabditis elegans*

Barbara Da Rocha¹, Steve Bourgault¹, Sarah Jenna¹

¹UQAM

In the last decade, mutations of Arhgap29 gene have been associated with the multifactorial syndrome, cleft lip and/or palate (CL/P). This birth defect has an incidence of 1:1000 worldwide. The syndromic form (SCL/P) is associated with facial malformation, morbidity and psychological distress whereas the nonsyndromic (NSCL/P) form presents no apparent malformation. A recent study underlined a role for Arhgap29 in embryonic survival and craniofacial development, using an Arhgap29 loss of function murine model associated with NSCL/P.

Key development processes such as morphogenesis and epithelia formation imply cell migration, remodeling and creation of cell-cell junctions. They are modulated by sensing of mechanical stimuli using adherens junctions. Known as mechanosensors and located at epithelial apical membrane, they control junction remodeling in response to applied tugging forces and impact the turnover of E-cadherin. How this turnover is control at molecular level is poorly understood.

Using a *C. elegans* model at late stages of epithelial morphogenesis, the ventral enclosure, we show that the ortholog of Arhgap29, RGA-7 controls the accumulation and the clustering of E-cadherin (HMR-1) during junction expansion. It also suggests that RGA-7 controls E-cadherin turnover by inhibiting the exocytotic/recycling pathway in a mechanosensitive manner.

RGA-7 F-BAR domain has been shown to control RHO-1 activation upon membrane stretching during spermatheca contraction. We show that this domain is also required to control E-cadherin accumulation between clusters upon tugging force at cell-cell junction of hypodermal cells in embryos.

Those results may give an insight of Arhgap29 potential role in abnormal oral epithelial adhesions in NSCL/P.

49 - Development of antibiotics with a high selectivity for *N. gonorrhoeae* and *N. meningitidis*

R. Vidal¹, M. Lebughe¹, E. Bernet¹, G. Golbaghi¹, M. Haghdoost¹, F. Veyrier¹, A. Castonguay¹

¹INRS - Institut Armand-Frappier, Laval, Quebec, Canada

There is a need to develop novel avenues to selectively treat bacteria that are becoming increasingly resistant to currently used antibiotics. For instance, vaccines and antibiotics are currently minimally preventing a devastating global epidemic but unfortunately, some bacterial strains are rapidly evolving to escape those two types of human interventions. Notably,

Neisseria gonorrhoeae a sexually transmitted infection considered as an emerging public health threat. In collaboration with microbiologists from our institute, we recently found that organoborates are highly effective at selectively inhibiting the growth and at killing *Neisseria gonorrhea* and *Neisseria meningitidis*. The aim of our study is then to develop novel a new family of antibiotics with a comparable or higher activity than currently used therapeutics for the treatment of infections caused by the two above-mentioned pathogenic bacteria from the *Neisseria* family but importantly, that do not alter the activity of other bacteria (including non pathogenic *Neisseria*) that constitute the normal flora in healthy individuals and contribute to prevent other potential infections. In this presentation, strategies adopted for the preparation of a variety of organoborates will be reported. Moreover, results from their preliminary structure-activity screening against the two pathogens of interest will be discussed, including the influence of their respective lipophilicity on their ability to internalize bacteria, as determined by logP determination and ICP-MS experiments. Results emerging from this study could lead to the development of novel strategies for the design of highly selective treatments for these pathogens that are becoming serious human threats.

50 - Comparison of reverse phase and ion exchange fractionation strategies for 2D-LC-MS/MS based liver proteomics

Maxime Sansoucy¹, Felix Friedrich¹, Lekha Sleno¹

¹UQAM

Ion exchange chromatography is often used to pre-fractionate complex proteomics samples due to its complementarity to the online reverse phase LC-MS separation of peptides. Reverse phase (RP) fractionation has the advantage of using more MS-friendly mobiles phases, without the need of high salt concentrations as in strong-cation exchange chromatography (SCX). The aim of this study was to compare the results of different separation and fraction concatenation strategies for overall proteome coverage in S9 liver fraction samples using 2D-LC-HRMS/MS.

Rat liver S9 fraction was solubilized with urea/thiourea in ammonium bicarbonate buffer. Following reductive alkylation, samples were digested with trypsin and pepsin, and fractionated by RP or SCX chromatography. Two or three non-contiguous fractions were combined and fractions were analyzed by RP-LC-HRMS/MS with data-dependent acquisition.

Data was compared using LC elution profiles, and proteomics database search results. Overall intensities of total ion chromatograms were comparable for all strategies. We have used both ProteinPilot and MaxQuant to process the raw data to compare the workflows and results. From processed data, we compared each fractionation or strategy based on total number of proteins (1% FDR), peptides and average sequence coverage.

51 - Synthèse de dérivés iminosucres du Kdo comme agents antibactériens potentiels contre *Burkholderia pseudomallei*

Oscar Javier Gamboa Marin¹, Gokulakrishnan Ravicoularamin¹, Nassima Ameer¹, Paul Gormand¹, Charles Gauthier¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

La mélioïdose est une maladie hautement infectieuse causée par la bactérie à Gram-négatif *Burkholderia pseudomallei*. Cette maladie se trouve principalement dans les régions tropicales du sud-est de l'Asie et du nord de l'Australie. Elle peut se transmettre non seulement par contact direct avec l'eau et le sol contaminés par la bactérie, mais également par inhalation de poussières et de gouttelettes d'eau. De surcroît, cette bactérie est considérée comme un agent potentiel du bioterrorisme et comme arme biologique. Étant donné qu'il s'agit d'une maladie hautement négligée par les organismes de contrôle en santé publique (dont l'Organisation Mondiale de la Santé) et son haut taux de mortalité (environ 50 %), il est nécessaire de trouver des alternatives thérapeutiques visant à prévenir et traiter la mélioïdose.

Le projet de recherche est centré sur la synthèse de dérivés iminosucres de l'acide 3-désoxy-d-manno-oct-2-ulosonique (Kdo) comme inhibiteurs potentiels de la biosynthèse de l'exopolysaccharide, un composant du biofilm de *Burkholderia pseudomallei*, connu pour être un important facteur de virulence hautement conservé même dans les souches multi-résistantes. Les iminosucres sont des molécules reconnues pour être des inhibiteurs des glycosidases et glycosyltransférases bactériennes. En partant d'une molécule commercialement disponible comme le D-mannose, nous avons visé la synthèse totale du β -iminoKdo en 11 étapes. Une réaction de cyclisation intramoléculaire en tandem Wittig/addition de Michael est en cours de développement afin d'accéder à cette nouvelle classe de composés. Ce projet pourrait ultimement mener à la découverte de nouvelles molécules permettant de traiter la mélioïdose.

52 - Connectivité: caractéristique du réseau mitochondrial régulée par les protéines de fission

Justine Desrochers-Goyette¹, Hema Saranya Ilamathi¹, Matthew A Lines^{2,3}, Marc Germain¹

¹Université du Québec à Trois-Rivières, ²Hospital of Eastern Ontario Research Institute.,

³University of Ottawa

Les mitochondries jouent un rôle clé dans plusieurs processus cellulaires, notamment la production d'énergie, l'apoptose, la différenciation cellulaire, le métabolisme des biomolécules, la régulation du calcium et la signalisation des ROS. Afin de remplir ces fonctions, les mitochondries réorganisent la structure de son réseau par le processus de fission et de fusion. La caractérisation des réseaux mitochondriaux ayant été limitée en raison du manque d'outils informatiques appropriés, nous avons développé un algorithme (Momito) permettant de quantifier la longueur mitochondriale et la connectivité à partir d'images confocales. En utilisant cet algorithme, nous avons identifié des changements uniques dans le réseau mitochondrial en

réponse à la privation de nutriments. Les cellules développées en l'absence d'acides aminés contiennent des réseaux mitochondriaux plus longs et plus connectés. En revanche, les cellules développées en l'absence de glucose ont plus de mitochondries connectées, mais aucune modification de la longueur mitochondriale. Pour aborder le mécanisme par lequel cela se produit, nous nous sommes d'abord concentrés sur DRP1, une protéine cytosolique recrutée dans les mitochondries pour provoquer la fission. Les cellules développées en l'absence de glucose présentaient une protéine DRP1 réduite sur les mitochondries, ce qui suggère un rôle pour DRP1 dans la régulation de la connectivité. Nous avons donc utilisé plusieurs approches pour moduler l'activité de DRP1. Nos résultats suggèrent que plusieurs voies sont impliquées dans la régulation de la connectivité mitochondriale.

53 - Modélisation des besoins psychosociaux des patients atteints d'une maladie rare ou orpheline et de leur réseau social.

Marie-Eve Rioux¹, Cécile Bardon¹, Nicolas Pilon²

¹Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, ²CERMO-FC, Université du Québec à Montréal

Plus de 7000 maladies rares ou orphelines existent (Orphanet, 2019), touchant près de 500 000 québécois (RQMO, 2018). La compréhension des mécanismes biologiques et le développement de traitements sont au cœur des recherches sur le sujet. Ces maladies demeurent incurables pour la plupart et souvent associée à une fin de vie précoce (INESS, 2011). Vivre avec une maladie rare ou orpheline présente des défis majeurs partagés par les patients, leurs familles, leurs proches et les professionnels de la santé qui les accompagnent. Ces défis incluent les difficultés diagnostic, le manque de connaissances, l'accès difficile aux traitements, et le manque de soutien psychosocial (Lamoril et al., 2007).

Une collaboration unique et innovante s'est formée avec une équipe du département de psychologie et le premier Centre d'excellence en recherche sur les maladies orphelines – Fondation Courtois (CERMO-FC, 2018) au Canada, afin de mieux comprendre 1) les besoins psychosociaux de cette population et 2) de recenser les programmes existants pour élaborer ou adapter un programme de soutien psychosocial au contexte québécois. Une recension réaliste des écrits (Wong et al., 2013) et quelques entretiens semi-dirigés auprès des différents acteurs et partenaires du CERMO-FC ont été réalisés. Une modélisation des résultats de cette exploration sera présentée.

54 - Rôles des glycosaminoglycanes dans l'auto-assemblage et la toxicité de polypeptides associés aux amyloïdoses

Noé Quittot¹, Mathilde Fortier¹, Mathew Sebastiao¹, Phuong Trang Nguyen¹, Steve Bourgault¹

¹Université du Québec à Montréal

L'amyloïdose est un vaste groupe de maladies, dont un nombre important demeurent orphelines, ayant pour caractéristique commune le dépôt tissulaire de protéines insolubles sous forme de fibres amyloïdes. Communément à ces pathologies, la mort cellulaire et la dégénérescence tissulaire seraient principalement induites par des intermédiaires de la cascade amyloïdogénique et non par la déposition des fibres amyloïdes. En outre, de nombreuses macromolécules biologiques peuvent moduler l'auto-assemblage des polypeptides amyloïdogéniques, et pourraient ultimement, modifier leur toxicité. Par exemple, les glycosaminoglycanes (GAGs) se retrouvent universellement associés aux dépôts amyloïdes pathologiques et accélèrent *in vitro* l'auto-assemblage des polypeptides amyloïdogéniques. Cependant, leurs rôles dans les mécanismes de cytotoxicité associées à l'auto-assemblage de polypeptides amyloïdogéniques restent à élucider. Dans ce contexte, ce projet vise à étudier l'impact de la présence des GAGs dans un environnement complexe membranaire sur la cytotoxicité associée au mauvais repliement de polypeptides amyloïdogéniques. Ainsi, le peptide islet amyloid polypeptide (IAPP), dont le dépôt pancréatique est associé au diabète de type II, sera utilisé comme polypeptide amyloïdogénique modèle. Deux modèles cellulaires, l'un présentant des GAGs à la surface membranaire et l'autre en étant dépourvu, permettront d'évaluer l'implication des GAGs dans la cytotoxicité associée à l'auto-assemblage de l'IAPP. D'autre part, des vésicules géantes seront formées à partir de la membrane plasmique des deux types cellulaires pour évaluer biophysiquement la contribution des GAGs dans l'auto-assemblage en environnement biologique complexe. Les nouvelles connaissances apportées par ce projet permettront une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à la base des amyloïdoses.

55 - Exocytosis of mitochondrial proteins requires mitochondria-derived vesicles

Kiran Todkar¹, Lilia Chikhi¹, Marc Germain¹

¹Groupe de Recherche en Signalisation Cellulaire, Département de Biologie Médicale, Université du Québec à Trois-Rivières

Recently, Cell-Cell communication has emerged as an important tool in understanding disease mechanisms, and a therapeutic target. Specifically, cells secrete a range of extracellular vesicles (EV), that act as communication devices by transferring proteins, DNA and RNA between cells. Several studies have reported that mitochondrial proteins accumulate in these vesicles, but their role or mechanism through which this occurs remain poorly understood. Here we show that mitochondria derived vesicles (MDVs) play an important role in the selective release of mitochondrial proteins in EVs.

MDVs are small vesicles that carry specific mitochondrial cargo destined to be degraded in peroxisomes and lysosomes. MDVs are also involved in immune regulation through MHC I antigen presentation, which requires the protein Snx9. We demonstrate that Snx9 is also involved in the inclusion of some mitochondrial proteins in EVs. Specifically, knockdown of Snx9 inhibited the formation of MDVs positive for the mitochondrial matrix protein mtHSP70, and

their release as EVs. In contrast, MDVs and EVs positive for the outer mitochondrial membrane TOM20 were not affected, demonstrating the selective, MDV-dependent incorporation of mitochondrial cargo in EVs. Importantly, deletion of OPA1, an inner membrane protein required for mitochondrial fusion and maintenance of cristae structure, selectively caused loss of MDVs and prevented the exocytosis of inner membrane proteins.

Our findings indicate that MDVs selectively target mitochondrial proteins towards EV formation in a process that is dependent on the presence of Snx9 and OPA1. These results could thus provide important insight into the mechanisms regulating cell to cell communication by EVs.

56 - Étude des mécanismes de régulation de FAM172A, une protéine associée au syndrome CHARGE qui joue un rôle clé dans le contrôle de l'épissage alternatif co-transcriptionnel.

Sephora Sallis¹, Benoit Grondin¹, Nicolas Pilon¹

¹Université du Québec à Montréal

Le syndrome CHARGE est une maladie génétique rare qui touche environ une naissance sur 10 000 et dont la cause principale est une mutation du gène encodant le remodeleur de la chromatine CHD7. Cette maladie fait partie de la grande famille des neurocristopathies, soit des maladies ayant des problèmes avec les cellules de la crête neurale (CCN).

Le laboratoire Pilon a récemment mis en évidence *FAM172A* comme nouveau gène candidat pour ce syndrome. Ces travaux ont notamment révélé que la protéine FAM172A régule certains événements clés d'épissage alternatif co-transcriptionnel. Cette régulation se fait via une interaction avec Argonaute 2 (AGO2), de même qu'avec des facteurs de la chromatine (dont CHD7) et des facteurs d'épissage. Cette étude a permis d'émettre l'hypothèse qu'une dérégulation de l'épissage alternatif, et une perturbation du paysage transcriptionnelle spécifique aux CCN, correspond au mécanisme pathogénique commun du syndrome CHARGE, indépendamment du gène muté.

Mon projet vise maintenant à mieux comprendre le rôle et les mécanismes de régulation de FAM172A. Ces travaux se basent sur des analyses bio-informatiques prédisant de nombreux domaines fonctionnels, tels qu'un motif sérine hydrolase et un site de phosphorylation par la Caséine Kinase 2 (CK2). L'impact de ces deux motifs sur la fonction de FAM172A sera notamment analysé à travers son interaction avec d'autres protéines, sa localisation subcellulaire, et son implication dans les événements d'épissage alternatif co-transcriptionnel. Ces réponses nous permettront ainsi de mieux cerner le mécanisme pathogénique responsable du syndrome CHARGE.

57 - Effet anti-tumoral de la mélatonine dans le choriocarcinome placentaire : rôle du stress oxydatif.

Fatma Kharrat^{1,2}, Cathy Vaillancourt^{1,2,3}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, ²CINBIOSE, ³CERMO-FC

La mélatonine exerce son pouvoir antioxydant dans les cellules trophoblastiques placentaires par lesquelles elle est produite. En revanche, elle induit la mort des cellules tumorales placentaires. **Notre hypothèse** est que la mélatonine augmente le stress oxydatif dans les cellules tumorales entraînant leur apoptose. **Objectifs:** Dans les cellules de choriocarcinome, BeWo, déterminer l'effet de la mélatonine sur (1)-le taux d'espèces réactives de l'oxygène (EROs); (2)-l'expression de l'enzyme oxydante (xanthine oxydase (XO)) et antioxydantes (superoxydes dismutases-SODs, glutathionne peroxydase-GPx et la catalase-CAT); (3)-la peroxydation des lipides et la carbonylation des protéines. **Méthodes:** Les cellules BeWo maintenues en normoxie (8% O₂) ou soumises à un stress par une hypoxie (0,5% O₂)-réoxygénation (8% O₂) ont été traitées à la mélatonine (0–1mM). Les niveaux des EROs ont été analysés par Carboxy-DCFDA et l'expression des enzymes par immunobuvardage. La peroxydation lipidique a été analysée par le test TBARS et la carbonylation des protéines par fluorimétrie. **Résultats:** La mélatonine à 1mM augmente significativement le taux des EROs en normoxie (P<0,01) et en H/R (P < 0,05). Le taux protéique de XO, générateur d'EROs, est augmenté par un traitement à la mélatonine en normoxie, ainsi que les taux de SODs (1µM; P<0,05), GPx (1µM/1nM, P<0,05) et CAT (1µM, P<0,01) comparés au véhicule contrôle. La mélatonine a engendré l'augmentation significative de la carbonylation des protéines, mais aucune différence significative n'a été observée au niveau de la peroxydation lipidique. **Conclusion:** Nos résultats démontrent que la mélatonine augmente le stress oxydatif dans les cellules BeWo suggérant une activité anti-tumorale pour cette indolamine.

58 - Effets du dimorphisme sexuel et de l'âge gestationnel sur l'expression des gènes placentaires impliqués dans la voie de réponse au stress et système sérotoninergique

Celia Brochen^{1,2}, Joey St-Pierre¹, Josée Poirier³, Stéphane paquin⁴, Catherine Herba^{3,5}, Cathy Vaillancourt¹

¹INRS-Centre Armand Frappier Santé Biotechnologie et CERMO-FC, ²Université de Tours, ³CHU-Ste-Justine, ⁴Université de Montréal, ⁵Université du Québec à Montréal

Le placenta humain régule la production et le transfert au fœtus des glucocorticoïdes maternels. Une interaction entre cette voie de réponse au stress et le système sérotoninergique placentaire a été décrit. Ces deux systèmes jouent un rôle crucial dans le bon déroulement de la grossesse et le développement du fœtus. Le but de cette étude est de déterminer si le 1) sexe du fœtus et/ou 2) l'âge gestationnel affecte les systèmes sérotonine et glucocorticoïde placentaires. Les placentas (n=92) analysés dans cette étude proviennent de la biobanque

placentaire de l'étude 3D (Découvrir, Développer, Devenir). Le taux d'ARNm des gènes impliqués dans la réponse à la sérotonine (HTR2A, HTR2B, TPH2, MAOA) et aux glucocorticoïdes (HSD11B1, HSD11B2, NR3C1 α , NR3C1 β et CRH) a été déterminé par RT-qPCR. La régression linéaire hiérarchique a été utilisée pour déterminer l'impact du sexe et de l'âge gestationnel sur l'expression des gènes. Une interaction a été observée entre les gènes NR3C1 α et HTR2A; HTR2A et HSD11B2; TPH2 et NR3C1 α ; HTR2A et MAOA ainsi qu'entre TPH2 et MAOA. Parmi ces analyses, cinq interactions inverses en fonction du sexe du fœtus et aucune avec l'âge gestationnel ont été démontrées. Pour chacune de ces interactions, une corrélation positive entre les gènes était observable pour les fœtus fille et négative pour les garçons. Nos résultats démontrent un dimorphisme sexuel pour les gènes des systèmes sérotonine et glucocorticoïde placentaires. Des corrélations et des interactions entre les deux systèmes ont également été mises en évidence.

59 - Peptide assemblies as a novel self-adjuvanted nanovaccine platform

Ximena Zottig^{1,2,3}, Al Halifa Soultan^{1,2,3}, Margaryta Babych^{1,2,3}, Jessica Dion¹, Laurie Gauthier^{1,2,3}, Denis Archambault¹, Steve Bourgault^{1,2,3}

¹Université du Québec à Montréal, ²PROTEO, ³CERMO-FC

Peptide self-assembly has recently gained increasing attention for the design and the medical applications of nanoparticles and soft functional biomaterials. Among peptide-based nanostructures, cross- β -sheet assemblies (CBSA) are particularly appealing owing to their mechanical strength, resistance to enzymatic degradation and immunomodulatory effect. In this regard, we are currently developing CBSA as a novel nanovaccine platform. First, we demonstrated that a cross- β -sheet self-assembling sequence (I₁₀) can be functionalized with an immunogenic epitope (M2e) and self-assemble into filaments. The M2e epitope derived from the extracellular domain of influenza A ion channel membrane matrix protein was attached to β -sheet forming sequence via a flexible spacer by standard solid-phase synthesis strategies. The resulting epitope-functionalized filaments elicited a robust immune response against M2e epitope in mice. Nevertheless, the polymorphism and polydispersity associated with the process of CBSA formation could be ultimately detrimental for their clinical translation as the immune response is sensitive to the nanoparticle properties. Therefore, we implemented an innovative approach to engineer CBSA nanoparticles with specific sizes, shapes and morphologies. Among these assemblies, nanorods were particularly interesting because of their unique morphology and their remarkable low polydispersity. The resulting M2e-functionalized nanorods were cytocompatible and elicited a strong immune response against the M2e epitope in mice even without the addition of adjuvants. Protection and survival of mice infected with the influenza A virus are being investigated. This study highlights that CBSA constitute a promising platform for the design of synthetic adjuvant-free nanovaccines, uncovering a new avenue for traditional vaccination and activation immunotherapies.

60 - Régulation des récepteurs AMPA par la phosphorylation et l'ubiquitination

Layal El Cheikh-Hussein¹, Marc P. Lussier¹

¹Université du Québec à Montréal

Les récepteurs ionotropiques de glutamate, α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate receptor (AMPA), médient la majorité de la neurotransmission excitatrice rapide dans le système nerveux central. L'implication des AMPARs dans les mécanismes cellulaires comme la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire est bien établie. L'expression synaptique des AMPARs, des tétramères composés des sous-unités GluA1-4, est contrôlée par plusieurs facteurs comme l'endocytose, le recyclage, ainsi que la dégradation lysosomale. Plusieurs études récentes ont montré l'importance des MPT, telles que la phosphorylation et l'ubiquitination, dans la régulation de ces récepteurs synaptiques. Au cours des dernières années, le système de l'ubiquitine a été décrit comme l'un des mécanismes qui gouverne l'excitabilité et la neurotransmission synaptique. D'une part, l'ubiquitination entraîne l'ajout covalent d'une ubiquitine, sur un résidu lysine du substrat. Plusieurs unités d'ubiquitine peuvent former des chaînes; par exemple des chaînes d'ubiquitines K48, qui régulent principalement la dégradation protéosomale, ou alors des chaînes K63 qui contrôlent l'endocytose et le routage de protéines membranaires. D'autre part, les sous unités GluA 1-4 peuvent être phosphorylés par différentes kinases comme la PKC, la PKA et la CaMKII. Or, le rôle de la phosphorylation et son effet sur l'ubiquitination et la régulation des AMPAR sont encore peu connus. Le but de ces recherches est de décortiquer l'interrelation entre la phosphorylation et l'ubiquitination afin de mieux comprendre leurs rôles dans la régulation des récepteurs AMPA. Plus particulièrement, le projet évalue l'effet de l'activité de la protéine kinase C et de la *protéine d'interaction avec PKC* (PICK1) sur l'ubiquitination et le routage intracellulaire des sous-unités GluA2.

61 - Intervention par surexpression d'Apolipoprotéine D dans la maladie de Krabbe

Frederik Desmarais¹, Gaetan Ravaut¹, Rassart Eric¹, Karl-F. Bergeron¹, Catherine Mounier¹

¹UQÀM, ²Université du Québec à Montréal, ³UQAM

La maladie rare de Krabbe est une leucodystrophie induisant la dégénérescence du tissu neural. Cette maladie est causée par l'accumulation d'une espèce lipidique (la psychosine) dans le tissu neural menant à la démyélinisation des axones. Dans cette maladie, l'apolipoprotéine D (ApoD) est surexprimée dans les zones de neurodégénérescences. L'ApoD est connue pour ses capacités de neuroprotection, de transport lipidique et d'accélération de la remyélinisation. Des données récentes indiquent que l'ApoD serait aussi impliquée dans un mécanisme de transport lipidique neuro-hépatique qui pourrait permettre de limiter l'accumulation excessive de certains lipides dans le cerveau. **Objectifs:** Déterminer si une surexpression neurale d'ApoD pourrait améliorer la longévité de souris atteintes de la maladie Krabbe. **Méthodes:** Une surexpression d'ApoD a

été induite dans un modèle de souris Krabbe, dit *Twitcher* (*Twf/Twf*), par croisement avec une lignée de souris transgéniques surexprimant l'ApoD (*hApoD/+*) dans leurs tissus neuraux. Des courbes de survies ont ensuite été générées. **Résultats** : La surexpression d'ApoD ne permet pas d'augmenter la longévité des souris *Twitcher*. Toutefois, une latence dans la mortalité et un retard dans l'apparition des symptômes des souris *Twf/Twf*, *hApoD/+* comparativement aux souris *Twf/Twf* a été observée. **Conclusion** : Une surexpression d'ApoD ne permettrait pas de traiter à long terme les patients atteints de la maladie de Krabbe, mais pourrait aider à retarder les symptômes. Ces résultats s'inscrivent dans un contexte où il n'existe toujours pas de traitement clinique pour la maladie de Krabbe. Une stratégie d'intervention ciblant l'ApoD pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie des patients.

62 - Rôle de Wnt4 dans le métabolisme des macrophages

Mouna Tlili¹, Krista Heinonen¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont maintenues à l'intérieure de la moelle osseuse. Afin de pouvoir déterminer leurs comportements, elles ont besoin d'être associées à plusieurs cellules, dont les macrophages. Les macrophages jouent un rôle clé dans la prolifération et l'auto-renouvellement des CSH. Parmi les protéines régulant les CSH, la famille des glycoprotéines Wnts se distingue particulièrement. En effet, nos résultats préliminaires ont montré que Wnt4 est fortement exprimée dans les macrophages. En vue de mieux comprendre le rôle de Wnt4 sur le métabolisme des macrophages, nous avons généré des souris déficientes en Wnt4 dans les macrophages (KO). La mesure de la production d'ATP et de lactate par luminescence a montré une augmentation d'ATP mais une diminution de lactate. Ceci suggère que les KO n'utilisent pas la glycolyse. Par conséquent, ces résultats nous ont mené à investiguer la respiration mitochondriale. Un marquage des mitochondries par immunofluorescence (IF) ne montre pas de changements phénotypiques dans les KO. Cependant, une diminution de l'expression d'un marqueur membranaire de l'autophagosome (LC3II) et une augmentation de l'activité lysosomale suggèrent que l'autophagie intervient pour produire de l'énergie par les mitochondries. Dans l'optique de confirmer l'augmentation de l'activité mitochondriale, nous avons évalué le niveau de la consommation d'oxygène (OCR) par la technologie du Seahorse. Nous avons observé une OCR plus élevée dans les KO. En somme, ces données suggèrent que l'absence de Wnt4 dans les macrophages induit une activité mitochondriale plus importante ce qui corrèle avec un profil anti-inflammatoire des macrophages, connus pour engendrer l'auto-renouvellement des CSH.

63 - Epigenetic assessment of FoxP3 to determine the different origins of human regulatory T-cells (Tregs) in health and diseases: implication for immunotherapies

Tao Shi¹, Omar Farnos¹, Sharada Swaminathan¹, Alexis Yero Díaz¹, Mohammad-Ali Jenabian¹

¹Department of Biological Sciences, University of Quebec at Montreal (UQAM), Montreal, Quebec, Canada

Tregs are immunosuppressive T-cells essential for maintaining immune homeostasis and preventing autoimmune diseases. Tregs could either originate within the thymus which prevent autoimmunity or in the periphery from naïve CD4 T-cells during inflammations. Demethylation of *foxp3*, the master transcription factor of Tregs, is required for stable FoxP3 expression and subsequent suppressive functions of Tregs. FoxP3 is regulated by six non-coding regions, controlling either the thymic (CNS2), peripheral (CNS1) origin of Tregs, or overall phenotype stability (CNS0/CNS3). Abnormal DNA methylation in CD4 T-cells is linked to autoimmune disorders as well as cardiovascular diseases. PBMCs were collected from healthy male subjects or HIV⁺ individuals with different clinical outcomes. Bisulfite conversion followed by nested-PCRs of each region were performed on genomic DNA of purified CD4⁺ T-cells or sorted Tregs. The *foxp3* methylation status was assessed by NGS using the Illumina MiSeq platform (>3000 sequences/sample), and results were validated in parallel by flow cytometry using T-cell markers corresponding to recent thymic emigrants (CD31) or thymic Tregs (Helios). In FACS-sorted Tregs (CD25⁺FoxP3⁺), low methylation level is observed in several regulatory regions including CNS2, whereas the same regions are hypermethylated in CD4⁺ naïve cells (CD25⁻FoxP3⁻). The percentage of recent thymic emigrants (CD31⁺CD4⁺) correlates significantly with proximal promoter/CNS1 methylation level, suggesting a lower Treg potential in the periphery through methylation-controlled mechanisms. Moreover, an inverse correlation between tTregs percentage (Helios⁺CD25^{high}CD127^{low}FoxP3⁺) and CNS0/CNS3 methylation also indicate higher phenotype stability among Treg of thymic origin. However, more data are needed within FACS-sorted Treg population to corroborate above observations.

64 - AP-1 mediated trafficking of the lysosomal vitamin B12 transporter ABCD4

Etienne Sauvageau¹, Mohammad Mehdi Hagdoost¹, Annie Castonguay¹, Stéphane Lefrançois^{1,2}

¹1. Centre INRS-Institut Armand-Frappier, INRS, Laval, Canada, ²2. Department of anatomy and cell biology, McGill University, Montreal, Canada

MEDNIK syndrome, a rare genetic disease characterized by mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis and keratoderma, is caused by mutations in the AP1S1 gene encoding for the σ 1A subunit of the clathrin adaptor complex AP-1. This heterotetrameric clathrin adaptor complex is involved in recruiting cargo proteins and initiating the formation of transport vesicles between the TGN and endosomes-lysosomes. Cytosolic AP-1

is recruited by the small GTPase Arf1 to the membranes of the TGN where it interacts with transmembrane proteins while also recruiting clathrin and inducing the formation of clathrin-coated vesicles (CCVs). Although defective trafficking of the ATP7A copper pump contributes to the pathogenic mechanism of MEDNIK syndrome, the complexity of the disease is probably explained by aberrant trafficking of other proteins requiring AP-1 function. Mutations in the lysosomal transmembrane protein ABCD4 block vitamin B12 transport to the cytosol and cause a disease sharing clinical manifestations (neuropathy, hypotonia) with MEDNIK syndrome. Using bioluminescence resonance energy transfer (BRET), we found that ABCD4 interacts with AP-1 in living cells. BRET experiments in an Arf1-KO CRISPR generated HEK293T cell line display reduced levels of interaction between ABCD4 and AP-1. Moreover, ABCD4 accumulates in the Golgi apparatus in a γ -KO CRISPR generated cell line as determined by fluorescence microscopy. Finally, fluorescence microscopy experiments using bodipy-conjugated vitamin B₁₂ show lysosomal accumulation of vitamin B12 in fibroblasts isolated from a MEDNIK patient. These results suggest that ABCD4 transport to the lysosomes requires AP-1 and that aberrant vitamin B₁₂ metabolism could contribute to MEDNIK syndrome pathogenicity.

65 - Development of human thymic regulatory T-cells (Tregs)

Sharada Swaminathan¹, Omar Farnos-Villar¹, Tao Shi¹, Gyaandeo Maharajh², Tatiana Scorza¹, Jonathan Angel³, Mohammad-Ali Jenabian¹

¹Department of Biological Sciences and BioMed Research Centre, University of Quebec at Montreal (UQAM), Montreal, Quebec, Canada., ²Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada., ³Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada.

Tregs are immunosuppressive T-cells expressing the master transcription factor FoxP3 that controls their differentiation and suppressive functions. Studies in mice have shown that TGF- β , an anti-inflammatory cytokine, partly regulates FoxP3 expression by Tregs in the thymus and contributes to Treg development in secondary lymphoid tissues, notably in the gut. However, the mechanisms underlying Treg development within the human thymus remain unclear. Using fresh human thymic tissues obtained from pediatric patients undergoing corrective cardiac surgeries, *ex-vivo* phenotypic characterization of thymocytes was performed by flow cytometry and *foxp3* epigenetic status was assessed using MiSeq. TGF- β treatment of human thymocytes was performed in an *in vitro* co-culture model with OP9-DL1 cells expressing Notch ligand. *Ex-vivo* phenotypic characterization of thymocytes revealed that 99% of CD4+FoxP3+ thymocytes expressed the transcription factor Helios, a debated thymic Treg marker. The master transcription factor of Th17 cells, ROR γ t, was not co-expressed with FoxP3 in the thymic CD4 T-cells, indicating that ROR γ t expression by thymocytes is associated with their maturation than Th17 differentiation. More than 51% of Tregs and CD4+FoxP3- non-Tregs within thymus expressed CD45RO, possibly indicating strong self-reactivity. Only about 3% of Tregs expressed the inflammatory marker CCR6 and 2% expressed gut homing markers Integrin- β 7 and CCR9, suggesting their thymic re-circulation. CD3^{high} thymocytes had highest FoxP3 expression and demethylation of the CNS1 region regulating *foxp3*. As expected, TGF- β treatment of thymocytes induced CD127 expression. The *ex-vivo* phenotypic and epigenetic characterization

of human thymic Tregs performed in this study might help in understanding their role in juvenile autoimmune diseases.

66 - IMPACT OF DIET-DERIVED POLYPHENOL EGCG ON NEUROTENSIN RESPONSE UPON HL-60 PROMYELOCYTIC LEUKEMIA CELLS ACQUISITION OF A MACROPHAGE-LIKE PHENOTYPE

Tiziana Dao², Syim Salahuddin³, Mohammad-Ali Jenabian³, Borhane Annabi^{1,2}

¹Département de pharmacologie et physiologie, UDEM, ²Laboratoire d'Oncologie Moléculaire, Département de Chimie, Centre de recherche CERMO-FC, Université du Québec à Montréal,

³Département des Sciences Biologiques, Centre de recherche CERMO-FC, Université du Québec à Montréal

Background : Differential expression of the neurotensin (NTS)/neurotensin receptor (NTSR) axis in chronic B cell leukemia was recently reported to regulate B cell proliferation and prosurvival signaling. Whether such NTS/NTSR axis is expressed and is functional in alternate acute myeloid leukemia (AML) is unknown and could represent a potential target for future therapeutic modalities.

Methods : In this study, analysis of NTS, NTSR1, NTSR2, and NTSR3 expression in acute myeloid leukemia (AML) patients using Kaplan-Meier plots specifically highlighted NTS and NTSR3 as poor clinical prognosis biomarkers. NTSR3 gene and protein expression was also explored in undifferentiated and upon phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-mediated differentiation of HL-60 suspension cells, an acute promyelocytic leukemia subset cell line model from AML, into CD11b⁺/CD14⁻ adherent macrophages.

Results : We found that high level of gene, total protein, and cell surface expression of NTSR3 correlated with increased NTS internalization, matrix metalloproteinase-9 expression, and basal macrophage cell migration. Whereas NTS dose-dependently enhanced undifferentiated HL-60 cells chemotaxis, it rather inhibited cell migration in differentiated macrophages through decreased Erk, MEK and Src signaling pathways. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a diet-derived polyphenol with anti-inflammatory and chemopreventive properties, prevented PMA-induced CD11b expression, NTS internalization and NTSR3-induced expression.

Conclusions : Our study specifically evidences differential expression of NTSR3 as well as functional response to NTS observed upon promyelomonocytic HL-60 differentiation into macrophages. More importantly, targeting of the signaling mechanisms involved in the acquisition of such phenotype appears altered by the anti-cancer properties of EGCG.

67 - Copper complexes for biomedical applications: chemical features and neuron compatibility

Mariela Gomez Perez^{1,2}, Ladan Esmaeili^{1,2}, Maziar Jafari¹, Joanne Paquin¹, Pompilia Ispas-Szabo^{1,2}, Joshua Byers¹, Mircea Alexandru Mateescu^{1,2}

¹Department of Chemistry, Université du Québec à Montréal, ²Research Center CERMO-FC, UQAM

Metal ions are involved in a wide range of biological intra and extracellular functions. Copper(II) coordinated with amino acid is essential to the function of many proteins and complexed with Histidine, as $[\text{Cu}(\text{His})_2]$, can treat the neurodegenerative Menkes disease. This study was aimed to coordinate copper with four small ligands (L-Serine, L-Histidine, Urea and Biuret) and evaluate stability, antioxidant activity and neuronal compatibility of the resulting complexes.

Complexes were synthesized with CuCl_2 and their structural features were analysed and their stability was evaluated in different physiological-like solutions. The antioxidant capacity was measured using DPPH (1,1-diphenyl-2,2-picrylhydrazyl) and DPD (N,N-diethyl-p-phenylenediamine) methods. Neuronal compatibility was assessed through cell viability measurements by the Neutral Red uptake assay. The complexes were in the form of $[\text{Cu}(\text{ligand})_2]$ and exhibited tridentate (L-Histidine), bidentate (L-Serine and Biuret) or monodentate (Urea) coordination with copper. All complexes and their ligands had antioxidant capacity, the $[\text{Cu}(\text{His})_2\text{Cl}_2]$ complex being the most potent. Contrarily to $[\text{Cu}(\text{Urea})_2\text{Cl}_2]$ and $[\text{Cu}(\text{Biuret})_2\text{Cl}_2]$, the $[\text{Cu}(\text{Ser})_2]$ and $[\text{Cu}(\text{His})_2\text{Cl}_2]$ complexes were stable in different media including water, physiological saline and intestinal-like solutions.

Copper complexes with amino acids, urea and biuret may act as radical scavengers. The $[\text{Cu}(\text{His})_2\text{Cl}_2]$ and $[\text{Cu}(\text{Ser})_2]$ exhibited both the strongest antioxidant activity and highest cell viability of P19 neurons. The copper complexes influence cell viability in function of the ligand. These findings open new perspectives for the use of these copper complexes as therapeutic agents. The understanding of the system of absorption and transmembrane transport of copper(II) complexes will allow to develop new pharmaceutical forms.

68 - NOTCH1 signaling induces pathological vascular permeability in diabetic retinopathy

Malika Oubaha^{2,3}, Khalil Miloudi^{1,3}, Catherine Ménard^{2,3}, Agnieszka Dejda³, Vera Guber³, Gael Cagnone⁴, Jean-Sebastien Joyal⁴, Frédérick A. Mallette⁵, Katie Bentley⁷, Jean-Philippe Gratton⁶, Bruno Larivée^{3,5}, Przemyslaw Sapieha^{1,2,3}

¹Department of Neurology-Neurosurgery, McGill University, Montreal, ²Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Centre, University of Montreal, Montreal, ³Department of Ophthalmology, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Centre, University of Montreal, Montreal, ⁴Departments of Pediatrics, Ophthalmology, and Pharmacology, Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine Research Center, Montréal, ⁵Department of Medicine, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Centre, University of Montreal, Montreal, ⁶Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, ⁷Department of Immunology, Genetics and Pathology, Vascular Biology, Uppsala University, 751 85 Uppsala, Sweden

Diabetic macular edema is a major complication of diabetes resulting in loss of central vision. Although heightened vessel leakiness has been linked to glial and neuronal-derived factors, relatively little is known on the mechanisms by which mature endothelial cells exit from a quiescent state and compromise barrier function. Here we report that endothelial NOTCH1 signaling in mature diabetic retinas contributes to increased vascular permeability. By providing both human and mouse data, we show that NOTCH1 ligands JAGGED1 and DELTA LIKE-4 are up-regulated secondary to hyperglycemia and activate both canonical and rapid noncanonical NOTCH1 pathways that ultimately disrupt endothelial adherens junctions in diabetic retinas by causing dissociation of vascular endothelial-cadherin from β -catenin. We further demonstrate that neutralization of NOTCH1 ligands prevents diabetes-induced retinal edema. Collectively, these results identify a fundamental process in diabetes-mediated vascular permeability and provide translational rational for targeting the NOTCH pathway (primarily JAGGED1) in conditions characterized by compromised vascular barrier function.

Liste des participants

AGUDELO	Daniel	DESROCHERS-	Justine
ALMEIDA	Hayda	GOYETTE	
ARCHAMBAULT	Denis	DESSE	Virginie
ARPIN	Dominic	DIMA	Raphael
BABYCH	Margaryta	DOYON	Yannick
BAH TAHÉ	Marianne	DROUIN	Simon
BARBEAU	Benoit	DULAC	Maude
BEAUD	Hermance	DURINGER	Alexis
BÉLANGER	Catherine	EL CHEIKH HUSSEIN	Layal
BEN KHEDHER	Mohamed Raâfet	ESMAEL	Mostafa
BÉNARD	Claire	FAURE	Christophe
BERGERON	Karl-Frédéric	FLIPO	Denis
BERTHOUX	Lionel	FORTIER	Gabrielle
BONNAMOUR	Grégoire	GAGNON	Alexandre
BOUCHER-LAFLEUR	Anne-Marie	GAMBOA MARIN	Oscar Javier
BOUHACIDA	Nassim	GASSER	Gilles
BOURGAULT	Steve	GATTI	Priya
BOURRET	Geneviève	GAUTHIER	Charles
BREUER	Maximilian	GAUTHIER	Laurie
BROCHEN	Celia	GEIB	Timon
B-SIMARD	Félix-Antoine	GERMAIN	Marc
BUENO	Bianca	GHILARDUCCI	Kim
BUTTI	Zoé	GODIN	Elizabeth
CABANA	Valerie	GOLBAGHI	Golara
CAMPEAU	Philippe	GOMEZ PEREZ	Mariela
CAPPADOCIA	Laurent	GONÇALVES FRASCO	Charlotte
CARDINAL	Tatiana	GOUSPILLOU	Gilles
CASTONGUAY	Annie	GRONDIN	Benoit
CERDEIRA	Victoria	GUESMI	Amal
CHAN	Hwai-Chien	GUIARD	Juliette
CHARRIER	Baptiste	HADDAD	Mohamed
CHARRON	Guillaume	HEINONEN	Krista
CHIKHI	Lilia	HERVÉ	Vincent
COCHE	Malou	ILAMATHI	Hema Saranya
COLLINS	Meagan	JAMADAGNI	Priyanka
CÔTÉ-CYR	Mélanie	JENABIAN	Mohammad-Ali
DA ROCHA	Barbara	JUTRAS-CARIGNAN	Antoine
DAO	Tiziana	KHALFI	Soumia
DELAIRE	Eléonore	KHARRAT	Fatma
DESMARAIS	Frederik	KIANI	Golrokh

KIBAR	Zoha	RAMASSAMY	Charles
KIM	Hyunyun	RAVAUT	Gaetan
KOURRICH	Said	REMITA	Amine
LABRECQUE	Marlène	REYNAUD	Olivier
LANDRI	Sarra	RIAL	Sabri Ahmed
LAPIERRE	Normand	RIOUX	Marie-Eve
LAPRISE	Catherine	RIVEST	Jean-François
LASSOUED	Nejia	ROUSSEAU	Justine
LAVOIE	Paméla	SADEKI	Ines Ferial
LE CORVEC	Victoria	SALLIS	Sephora
LE ROCH	Adrien	SANSOUCY	Maxime
LEBATTEUX	Dylan	SAUVAGEAU	Etienne
LEDUC	Elizabeth	SCORZA	Tatiana
LEDUC-GAUDET	Jean-Philippe	SEBASTIAO	Mathew
LÉGIOT	Alexandre	SHI	Tao
LEPINE	Maggy	SICARD	Audrey-Ann
LUSSIER	Marc	SLEIMAN	Sophie
MARTEL	Pier-Olivier	SOROKINE	Marina
MÉLIN	Léa	SOUCHKOVA	Ouliana
MERLET	Laura	ST-LOUIS	Philippe
MODICA	Graziana	SWAMINATHAN	Sharada
MORET	Axelle	TCHOUMI NEREE	Armelle
MOUNIER	Catherine	TLILI	Mouna
MUKHERJEE	Pritha	TODKAR	Kiran
NADOUR	Malika	TRAN	Hoang-Van
NGUYEN	Phuong Trang	VELIMIROVIC	Minja
NGUYEN	Thi Tuyet Mai	VIDAL	Robin
NGUYEN	Trieu Hai	WU	Chao-Jung
NORTH	Chloé	YASA	Seda
OHLUND	Leanne	YERO DIAZ	Alexis
OUBAHA	Malika	ZIMMERMANN	Lucie
OUSJI	Ons	ZOTTIG	Ximena
PATTEN	Kessen		
PELLETIER	Frédérique		
PERRON-DESHAIES	Genève		
PILON	Nicolas		
PRÉVILLE	Marilou		
PRINVILLE	Vivaldy		
QUITTOT	Noé		
RAGHURAM	Smrithi		