

Faculté de médecine
Département de biochimie
et médecine moléculaire
Université 
de Montréal



LPB 2024

Rencontre scientifique Louis-Philippe Bouthillier

PROGRAMME / PROGRAM

ESTRIMONT SUITES & SPA - ORFORD – QUÉBEC
2 ET 3 MAI 2024



MOT DE BIENVENUE

C'est avec plaisir que nous vous souhaitons la bienvenue à cette édition 2024 de la rencontre Louis-Philippe-Bouthillier du Département de biochimie de l'Université de Montréal. Le professeur Louis-Philippe Bouthillier, biochimiste de grande qualité, est décédé le 22 juillet 1994 à l'âge de 81 ans. Après avoir obtenu un Ph.D. à l'Université du Wisconsin à Madison, il s'est joint au corps professoral du Département de biochimie de l'Université. Dès son arrivée, il a su attirer dans ses laboratoires de nombreux étudiants désireux de se familiariser avec les techniques et les procédures les plus avant-gardistes. Plusieurs d'entre eux ont par la suite entrepris des carrières remarquables dont le lancement a été en grande partie catalysé par la formation reçue chez Bouthillier.

Cette rencontre est maintenant devenue une tradition qui permet de rassembler tous les membres et intervenants en recherche de notre département et de permettre ainsi à chacun de bénéficier de ce forum privilégié pour prendre connaissance et discuter des différents projets de recherche.

Nous remercions tous les conférenciers et les présentateurs d'affiches d'avoir accepté de prendre de leur temps pour partager avec nous le fruit de leurs recherches des dernières années. Enfin, un remerciement sincère à tous les participants, qui assureront la qualité des interactions, garantes du succès de cet événement dont nous sommes fiers.

Bonne retraite!

Le comité organisateur

REMERCIEMENTS

Le comité organisateur tient à exprimer sa gratitude envers tous ceux et celles qui ont participé, de près ou de loin, à la préparation de cet événement. Leur aide et leurs encouragements ont été fort appréciés. Ceci inclut également nos partenaires financiers, regroupés à la fin de ce prospectus, sans qui, toute cette entreprise n'aurait pu être réalisée.

MERCI!

Votre comité organisateur

Malik Chaker-Margot	Audrey Noël
Pascale Legault	Benoit Bessette
Gerardo Ferbeyre	Emmanuel Bajon
Philippe Lampron	Yani Bouaziz
Elaine Meunier	Justina Chu

Conception du programme : *Philippe Lampron et Elaine Meunier*

JEUDI LE 2 MAI 2024

10h00
10:00 AM

ARRIVÉE DES PARTICIPANTS
ARRIVAL OF PARTICIPANTS

11h00
11:00 AM

CÉRÉMONIE D'OUVERTURE
OPENING CEREMONY
Pascale Legault, Directrice

SESSION - Boursiers Robert Cedergren 2022-2023
Modératrice: Pascale Legault

11h20
11:10 AM

Boursière – Programmes de bio-informatique
Isabel GAMACHE – Labo J. Hussin
Caractérisation génétique d'une interaction épistatique entre le pharmacogène ADCY9 et la cible thérapeutique CETP

11h40
11:10 AM

Boursière – Programmes de biochimie
Hebatallah SAMY SAAD – Labo P. Legault
The regulation of the let-7 miRNA biogenesis at the Dicer cleavage step

12h00
12:00 PM

LUNCH

SESSION 1

Biochimie et médecine moléculaire
Modérateur : Malik Chaker-Margot

13h20
1:20 PM

Laurence M. GAGNÉ – F. A. Mallette
Role of the oncometabolite R-2-Hydroxyglutarate in disruption of telomere integrity

13h40
1:40 PM

Thulaj MEHARWADE – Labo M. Malle Shahiah
NACC1 promotes totipotency by inducing both the coding gene and retrotransposon expression programs

14h00
1:50 PM

Marine GUELLE – Labo V. Archambault
PP2A-Tws déphosphoryle Map205 pour réguler Polo chez la drosophile

14h20
2:20 PM

Victor GIFE – Labo L. Hulea
Caractérisation du rôle de eIF4A dans l'adaptation métabolique des cellules de leucémie myéloïde aiguë résistantes à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées

14h40
2:40 PM

PAUSE COLLATION

15h10
3:10 PM

PRÉSENTATIONS RAPIDES - SPEED TALKS

Ana-Maria DUMAN – Labo G. Ferbeyre

Rôle de la protéine E3 ubiquitine ligase ASB14 dans la sénescence et le cancer du pancréas

Gilberto DURAN BISHOP – Labo M. Malleshaiah

Modeling of early embryogenesis using chemically induced totipotent cells

Mouna FERDEBOUH – Lab P. Chartrand

Impact de mutations pro-cancérigènes de POT1 sur le recrutement de la télomérase aux télomères

Chloé MATTA – Labo A. Serohijos

Déterminez le mécanisme génétique et moléculaire qui stimule l'évolution du consortium écologique à deux espèces

Justina CHU – Labo D. Zenklusen

Characterizing mechanisms of biogenesis, transport and maintenance of ribosomes

David HAMELIN – Labo J. Hussin

The HLA-dependant impact of SARS-CoV-2 mutations on cellular immunity and antigenic drift

Caroline CAPDEVIELLE – Labo F. A. Mallette

Characterization of metabolic rewiring and identification of potential therapeutic targets in CBFA2T3-GLIS2-dependent AMKL

16h30
4:30 PM

COMPÉTITION PAR AFFICHES organisée conjointement avec l'AECSBUM et l'AÉBINUM

POSTER COMPETITION organized jointly with AECSBUM and AEBINUM

19h30
7:30 PM

BANQUET

DINNER

20h30
8:30 PM

PRÉSENTATION SPÉCIALE – 60^e anniversaire du Département – Michel Bouvier

SPECIAL PRESENTATION – Department's 60th anniversary

21h00
9:00 PM

REMISE DE PRIX

AWARDS

21h30
9:30 PM

SOIRÉE, JEUX ET DANSE

PARTY, GAMES AND DANCING

VENDREDI LE 3 MAI 2024

7h30
7:30 AM

PETIT DÉJEUNER (pour les participants résidants à l'hôtel seulement)
BREAKFAST (only for participants residing at the hotel)

SESSION 2

Biochimie du cancer / Cancer Biochemistry

Modérateur : Gerardo Ferbeyre

9h00
9:00 AM

Marilyse GALLANT – Labo V. P. Lavallée

Caractérisation des cellules dendritique classique dans un contexte de leucémies myéloïdes aiguës

9h20
9:20 AM

Sylvie Mader – Labo S. Mader

Roles of transcription factors FOXA1 and FOXC1 in breast epithelial cell differentiation

9h40
10:00 AM

Léa KAUFMANN – Labo S. Lemieux

Utilisation de profils d'expression géniques pour la prédiction d'activité biologique de composés chimiques dans des cellules cancéreuses

10h00
10:20 AM

Paloma KALEGARI – Labo G. Ferbeyre

Induction of senescence in cancer cells followed by GPX4 inhibition, a one-two punch therapy in pancreatic cancer

10h20
10:20 AM

PAUSE CAFÉ

SESSION 3

Bio-informatique et évolution / Bioinformatics and Evolution

Modérateur : Adrian Serohijos

10h40
10:55 AM

Paul FRANÇOIS – Labo P. François

Biologie dans l'espace latent

11h00
11:15 AM

Nacer BOUKACEM – Labo P. François

Recovering hematopoietic differentiation using generalized Hopfield networks

11h20
11:35 AM

Samuel PRINCE-DROUIN – Labo B. F. Lang

Evolutionary events that unfolded over a billion years ago: the atypical genome architecture of the 'ancestral' protist *Andalucia godoyi*

11:40
11:55 AM

Mélanie LEMAIRE – Labo F. Major

Elucidate the essential structure of primary miRNA transcripts

12h00
12:00 PM

Melis GENCEL – Labo A. Serohijos

Intra- and inter-species interactions drive early phases of invasion in mice gut microbiota

12h20
12:20 PM

LUNCH

SESSION - Boursiers Robert Cedergren 2023-2024

Modératrice: Pascale Legault

13h10
1:10 PM **Boursier – Programmes de bio-informatique**

13h30
1:30 PM **Boursier – Programmes de biochimie**

SESSION 4

Biologie structurale / Structural biology

Modérateur : Jim Omichinski

13h50
1:50 PM **Sacha SVERZHINSKY – Labo J. Pascal**
Cryo-EM Analysis of PARP1 Complexes Reveals a Dynamic Assembly of Domains on DNA Damage

14h10
1:10 PM **Malik CHAKER-MARGOT – Labo M. Chaker-Margot**
Regulation of cytoskeletal remodeling by the protein Tiam1

14h30
2:30 PM **INTERVENTION SPÉCIALE - Comité Équité Diversité Inclusion**

14h45
2:45 PM **PAUSE CAFÉ**

SESSION 5

ARN / RNA

Modératrice : Pascale Legault

15h00
3:00 PM **Om MATTAGAJASINGH – Labo D. Zenklusen**
Single-molecule imaging suggests “HNRNP and SR proteins shape nascent/pre-mRNA landscape/topology.” Is this how they facilitate splicing?

15h20
3:20 PM **Roxana TARABUTA – Labo G. Burger**
Le joinosome, nouveau complexe d'épissage en trans de l'ARN

15h40
3:40 PM **Nazli KOCATUG – Labo P. Legault**
Protein-Protein Interaction Network Associated with let-7 microRNA Maturation

16h00
4:00 PM **Yani BOUAZIZ – Labo P. Chartrand**
Rôle de la protéine co-chaperone DNAJC21/JJJ1 dans la biogénèse de la télomérase

16h20
4:20 PM **MOT DE CLÔTURE / CLOSING WORD**
Gerardo Ferbeyre

16h30
4:30 PM **ACTIVITÉ – Randonnée Parc du Mont-Orford et souper Micro-Brasserie**
ACTIVITY – Mont-Orford Park hike and Micro-Brasserie dinner

SOYEZ DES NÔTRES POUR L'ÉDITION 2026 !

RÉSUMÉS / ABSTRACTS

Session - Boursiers Robert Cedergren 2022-2023

Isabel GAMACHE

Labo J. Hussin

Caractérisation génétique d'une interaction épistatique entre le pharmacogène ADCY9 et la cible thérapeutique CETP

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité pathologique à travers le monde, suscitant un fort intérêt dans le développement d'approches thérapeutiques. Notre projet vise à approfondir la compréhension du rôle du gène ADCY9 dans la réponse au médicament dalcetrapib, un modulateur de la protéine CETP, dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Des variants génétiques dans le gène ADCY9 modulent la réponse au médicament, mais le lien entre ces gènes est encore incompris. Notre premier objectif était d'analyser les pressions de sélections présentes dans le gène ADCY9 et de ses liens évolutifs avec le gène CETP. Notre deuxième objectif était de caractériser le gène CETP via des analyses d'expression, d'épissage alternatif et d'analyses d'associations phénotypiques. À l'aide d'analyses de génétique des populations, nous avons identifié une interaction sous sélection entre des mutations dans les gènes ADCY9 et CETP dans la population péruvienne, avec des différences entre les sexes. Cette interaction a un effet sur leur niveau d'expression, ainsi que sur des phénotypes cardiovasculaires et respiratoires, également avec des différences entre les sexes. Une de ces mutations se trouve proche d'un exon exclu pour une des formes du gène CETP. Un changement dans la proportion de ses isoformes est associé avec plusieurs phénotypes et l'interaction entre les gènes ADCY9 et CETP influence sa régulation génétique. Les résultats donnent des pistes sur les possibles mécanismes biologiques derrière l'association entre le médicament dalcetrapib et les maladies cardiovasculaires, et donc, permettront d'améliorer les futurs traitements visant ce gène.

Hebatallah SAMY SAAD

Labo P. Legault

The regulation of the let-7 miRNA biogenesis at the Dicer cleavage step

The regulation of the let-7 miRNA biogenesis at the Dicer cleavage step. Dépt. biochimie, Université de Montréal. The let-7 family of microRNAs (miRNAs) includes 13 members that are regulating developmental timing and tumor suppression. The biogenesis of a let-7 miRNA is controlled by different enzymes, including the Dicer enzyme which cleaves the precursors of let-7 (pre-let-7) to produce the mature form (let-7 miRNA). The let-7 miRNA will target a corresponding mRNA for silencing via the formation of the RNA-Induced Silencing Complex (RISC), which can be composed of Dicer, its cofactor (TRBP), an Argonaute protein and the miRNA. There are many proteins that affect Dicer activity, such as TRBP that enhances Dicer's activity and the Zika virus capsid protein that inhibits Dicer.

Although the let-7 family members are regulating crucial biological processes, the secondary structure of the pre-let-7 RNAs are not well investigated. So, it is not known how different pre-let-7 RNA structural features are affecting Dicer's activity, and thus affecting the maturation of let-7 miRNA. We hypothesized that different RNA structural features have different effects on Dicer activity. In aim 1, I determined the secondary structure of all pre-let-7 RNAs using SHAPE chemical probing and combined these results with other studies in the laboratory. This work revealed that the Dicer enzyme exhibits substrate promiscuity towards the let-7 substrates. In aim 2, we are studying the cryo-EM structure of Dicer in complex with some regulatory proteins.

Session 1

Laurence M. GAGNÉ

Labo F. A. Mallette

Role of the oncometabolite R-2-Hydroxyglutarate in disruption of telomere integrity

Tumor development results from a deregulation of cellular homeostasis leading to abnormal and anarchic cell growth. Telomere integrity is essential for cellular immortality, a hallmark of cancer cells. Telomeres are highly repetitive regions of DNA that are bound and assembled by the shelterin complex contributing to chromosome ends protection. Telomere shortening or loss leads to chromosome fusion and DNA damage promoting tumor progression. Telomeric chromatin is enriched in tri-methylation of histones H3K9 and H4K20. However, little is known about the regulation of these epigenetic marks at telomeres. Our preliminary results showed that the lysine demethylase KDM4A interacts with the shelterin complex and localizes to the telomeric chromatin. Thus, we hypothesize that KDM4A can regulate telomeric structure and function. KDM4A depletion or inhibition leads to telomere defects showing that KDM4A acts on their stability. Furthermore, we demonstrated that KDM4A inhibition by the oncometabolite R-2-hydroxyglutarate (R-2HG), which is produced by the mutated forms of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1/2) enzymes in gliomas, causes telomeric defects. Finally, our results suggest that telomeres damages cause by R-2HG and KDM4A depletion favor replicative defects of telomere that promote exchange in sister chromatin. This study will elucidate the role of methylation in telomeres regulation and improve our knowledge of the early events leading to gliomas related to the effect of genomic instability on telomeres. Glial tumors are often refractory to conventional treatments, making it necessary to discover new therapeutic avenues.

Thulaj MEHARWADE
Labo M. Malleshaiah

NACC1 promotes totipotency by inducing both the coding gene and retrotransposon expression programs

Embryonic stem cells (ESC) serve to understand the gene regulatory mechanisms of cell fate specification and model early embryonic development. ESCs can be reprogrammed to the least differentiated cell fate of all of development, represented by the totipotent stem cells. The transcriptional mechanisms regulating the totipotent cell state are poorly understood. In this study, we reveal that NACC1, a transcriptional regulator of ESCs, is also an important regulator of totipotent cells. We first identify NACC1 as a potential regulator from both single-cell protein and bulk transcriptome data, followed by validation of its function using CRISPR-mediated knock-out in combination with pluripotent-to-totipotent cell reprogramming conditions. Next, using a combination of genomic approaches to study the system's level changes in transcriptome, chromatin accessibility and genomic DNA binding, we reveal that NACC1 induces the expression of both the coding genes and retrotransposons to promote the totipotent cell state. Furthermore, we show that NACC1 regulates MERVL-int and MT2_Mm transposable elements to modulate the expression of the totipotency genes. Our data demonstrates how a key transcriptional regulator can modulate both the coding and retrotransposons to regulate a stem cell fate, with general significance to understanding cell fate specification and their transition in development and disease.

Marine GUELLE
Labo V. Archambault

PP2A-Tws déphosphoryle Map205 pour réguler Polo chez la drosophile

La mitose et la cytokinèse sont régulées par des événements de phosphorylation réversibles contrôlés par des protéines kinases et des phosphatases. La kinase Polo de la drosophile, tout comme son orthologue humain PLK1, joue plusieurs rôles dans ce processus. De multiples mécanismes de régulation contribuent à réguler l'activité, la localisation et les interactions de Polo/PLK1. Nous avons précédemment montré que la protéine associée aux microtubules Map205 interagit avec Polo pendant l'interphase et la cytokinèse, inhibant et séquestrant Polo sur les microtubules. Pendant la mitose, la phosphorylation de Map205 au niveau d'un site de kinase dépendante de la cycline permet à Polo de se dissocier de Map205, lorsque Polo doit remplir ses fonctions mitotiques. Comment l'interaction Polo/Map205 est restaurée pendant la sortie de la mitose est resté inconnu. Ici, nous montrons que PP2A-Tws/B55 est nécessaire pour déphosphoryler Map205, permettant à Polo d'interagir avec Map205 et de se localiser sur les microtubules pendant la cytokinèse. Ainsi, nous comprenons maintenant le cycle complet de régulation de Polo par Map205 et comment les kinases et les phosphatases y participent. Nos découvertes ont des implications pour le réseau plus large de la régulation du cycle cellulaire.

Victor GIFE
Labo L. Hulea

Caractérisation du rôle de eIF4A dans l'adaptation métabolique des cellules de leucémie myéloïde aiguë résistantes à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un cancer affectant les cellules progénitrices hématopoïétiques de la lignée myéloïde, les poussant à une prolifération et une différenciation anormale. Les seuls traitements actuels disponibles sont des chimiothérapies myéloablatives pour les patients sans comorbidités, comme la combinaison de cytarabine et daunorubicine. Cependant, la LAM rechute dans plus de la moitié des patients traités avec chimiothérapie et il y apparaît une résistance à ces traitements. Cette résistance aux traitements a été associée en partie avec une reprogrammation métabolique, qui pourrait s'expliquer par un changement de l'expression génique au niveau transcriptionnel/post-transcriptionnel apportant une plasticité métabolique (phosphorylation oxydative, glycolyse). Des études précédentes ont montré une réactivation de la voie mTORC1 suite aux traitements à la cytarabine, dans un modèle murin in vivo de LAM. La dérégulation de la traduction de l'ARNm est reconnue dans des nombreux cancers. eIF4F (eukaryotic initiation factor 4F) est un complexe protéique (composé de eIF4A, eIF4E et eIF4G), sous le contrôle de mTORC1, qui régule directement l'initiation de la traduction. eIF4A, la protéine hélicase de ce complexe, affiche un intérêt particulier comme cible potentielle pour combattre la résistance aux traitements dans la LAM. Nous proposons que les cellules leucémiques exposées à une chimiothérapie activent plusieurs voies métaboliques contrôlées par la traduction afin de s'adapter aux traitements. Nos données préliminaires montrent que l'inhibition spécifique de eIF4A avec des petites molécules (rocaglates) tuent spécifiquement les cellules LAM résistantes à la cytarabine in vitro et in vivo, et affectent le métabolisme bioénergétique et l'équilibre de métabolites intracellulaires.

Speed Talk

Ana-Maria DUMAN
Labo G. Ferbeyre

Rôle de la protéine E3 ubiquitine ligase ASB14 dans la sénescence et le cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est un des plus meurtriers au Canada, mais il reste peu compris. Il est alors nécessaire de s'y intéresser, surtout d'un point de vue moléculaire pour comprendre ses différents mécanismes comme la dégradation des protéines. Précédemment, le laboratoire a mis en évidence l'importance de la protéine ERK dans la dégradation des protéines associée à la sénescence (SAPD). Ceci est important puisqu'une majorité des cancers pancréatiques possède une mutation sur la protéine KRAS, augmentant l'activation d'ERK et de ses effecteurs. Le laboratoire a précédemment trouvé une E3 ubiquitine ligase, ASB14, qui pourrait jouer un rôle dans le cancer du pancréas. Les résultats montrent qu'ASB14 est exprimé fortement dans les cellules pancréatiques exocrines, mais faiblement dans les cellules cancéreuses. De plus, la localisation cytoplasmique est changée pour le noyau. Par conséquence, ASB14 ne reconnaît plus ses cibles afin de les ubiquitiner. La problématique de mon projet est d'identifier les cibles d'ASB14. L'hypothèse de mon projet est que ces cibles jouent des rôles dans différentes voies cellulaires qui impactées dans le cancer. Afin de pouvoir identifier ces cibles, la technologie BioE3 est utilisée. La biotine ligase BirA est fusionnée à ASB14 en N-terminal. De plus, un AviTag, fusionné à l'ubiquitine, est uniquement biotinylé par BirA. Cela augmente la spécificité des cibles. Ensuite, un essai pull-down à la streptavidine sera faite et une analyse par LC-MS/MS permettra d'obtenir les cibles d'ASB14.

Gilberto DURAN BISHOP
Labo M. Malleshaiah

Modeling of early embryogenesis using chemically induced totipotent cells

Totipotent cells (TCs) possess extraordinary potential, able to differentiate into any cell type, including embryonic and extra-embryonic tissues. Their role in mammalian embryo development, spanning from zygote to blastocyst, involves extensive transcriptomic and epigenomic reprogramming known as maternal to zygote transition. This reorganization enables the expression of key transcription factors crucial for forming three essential embryonic tissues: the epiblast, trophectoderm, and primitive endoderm. Efforts to model totipotency have faced challenges due to low efficiency and inconsistency in reprogramming methods, highlighting the need to study the mechanisms underlying TCs reprogramming to have a proper model to study developmental initiation. Alternatively, researchers have turned to stem cells self-assembly to create embryonic structures like blastoids, gastruloids, and embryos. However, the proof-of-concept whether a single reprogrammed totipotent cell can recapitulate early embryogenesis by generating structures with embryonic and extraembryonic compartments remains to be established. Malleshaiah's lab recently identified BMP signaling as key to inducing totipotency in mouse stem cells (ESCs), resulting in the development of chemically induced totipotent cells (CITCs). We have successfully generated a robust protocol to create blastoids and gastruloids from single CITCs, thus, modeling early embryonic development in vitro. Additionally, we characterized cellular heterogeneity and phenotypic changes to verify key developmental checkpoints that are known during mammalian development. Furthermore, single-cell RNA sequencing and mass spectrometry of histone modifications will elucidate the gene regulatory networks dynamics driving these crucial stages. This project will advance understanding of TCs reprogramming and embryonic development initiation, with implications for regenerative medicine, disease modeling, and developmental biology.

Chloé MATTA
Labo A. Serohijos

Déterminez le mécanisme génétique et moléculaire qui stimule l'évolution du consortium écologique à deux espèces

Le mécanisme génétique et moléculaire qui favorise l'évolution du consortium écologique à deux espèces repose sur un système de marquage chromosomique novateur pour suivre les lignées cellulaires dans la population. L'objectif est d'obtenir une résolution dans le suivi des lignées en ne séquençant que les régions de code-barres lors du séquençage NGS, sans informations sur les mutations ailleurs dans le génome qui pourraient affecter les fréquences des codes-barres. Les mutations bénéfiques commencent souvent à de faibles fréquences, d'où la nécessité d'isoler les lignées pour un code-barre spécifique et de les enrichir pour une séquence complète du génome, afin de suivre l'ordre temporel des mutations importantes. L'approche consiste à adapter une méthode d'isolement de lignée eucaryote aux bactéries pour relever le défi du marquage chromosomique de microorganismes. Les codes-barres d'ADN, conçus pour imiter les motifs d'ARN guide du système CRISPR-Cas9, servent de sites de recrutement pour un Cas9 inactif (dCas9) lié à un activateur transcriptionnel, le complexe Asia. Le système comprend trois éléments : la région du code-barre pour le recrutement du dCas9, un promoteur inactif en aval contrôlant l'expression d'un gène de résistance à la kanamycine, et un ARN guide antisens au code-barre d'une lignée spécifique. Le recrutement du complexe dCas9-Asia active l'expression de la kanamycine, permettant l'enrichissement des cellules porteuses du code-barre d'intérêt. Pour optimiser les codes-barres, l'auteur cherche à maximiser la performance des ARN guide. Le complexe dCas9-Asia a déjà démontré une activation génique jusqu'à 200 fois. Des expériences préliminaires ont intégré avec succès le complexe dCas9-Asia dans le chromosome d'E. coli, et l'efficacité de l'enrichissement des lignées est actuellement vérifiée. En cas de fuite d'expression du promoteur kanamycine, des promoteurs alternatifs seront testés et une étiquette de dégradation de la kanamycine pourrait être ajoutée pour réduire son abondance cellulaire. L'impact attendu de cette méthode est crucial pour obtenir des données plus spécifiques et fiables concernant l'évolution des lignées dans le consortium écologique. Elle permettra de différencier les mutations bénéfiques des passagères, particulièrement dans le contexte des interactions éco-évolutives à deux espèces. De plus, cette approche pourrait être appliquée à un large éventail de bactéries, car le facteur de transcription Asia est un phage commun. Enfin, la méthode offre des perspectives prometteuses pour la compréhension de la dynamique des populations microbiennes et des processus évolutifs associés dans des environnements complexes.

Justina CHU
Labo D. Zenklusen

Characterizing mechanisms of biogenesis, transport and maintenance of ribosomes

Ribosomes are key components for protein synthesis and, therefore, critical for cellular homeostasis. Many aspects of ribosome biology modulate their function. Some aspects apply to all cells (biogenesis, maintenance and possibly plasticity), whereas others are specific to only some cell types (localized translation in polarized cells). While many aspects of ribosome biology have been extensively studied, we still lack an understanding of the spatio-temporal dynamics of many processes that regulate ribosome biology. Here, we use live-cell single-molecule microscopy approaches to study different aspects of ribosome dynamics in the context of biogenesis, transport and maintenance. Using Halo-tagged fusions of different ribosomal proteins (RPs) as proxies to study ribosome biology, we first established imaging and image analysis approaches to distinguish non-ribosome associated RPs, ribosomal subunits and translating ribosomes. We found a significant pool of different non-ribosome-associated RPs in non-polarized cells, and we will use our methods to investigate the composition of a recently described cytoplasmic pool of free RPs. Moreover, in combination with biochemical assays, it will inform us about the dynamic of these processes and shed light on the transport mechanisms responsible for recruiting ribosomes to distal sites for localized translation. Additionally, we will present how we are using these tools to dissect the temporal progression of ribosome biogenesis, including transitions between different states during biogenesis, by measuring the temporality of incorporation of different RPs and residence times of biogenesis factors. Hence, with live-cell single-molecule approaches, we can contribute and incorporate temporal and dynamic knowledge into the field of ribosome biology.

David HAMELIN

Labo J. Hussin

The HLA-dependant impact of SARS-CoV-2 mutations on cellular immunity and antigenic drift

Introduction: Understanding the impact of SARS-CoV-2 evolution on T cell evasion in an HLA-dependant manner is crucial to identify human subgroups at risk of a reduced T cell response to SARS-CoV-2 variants. Here, we hypothesize that the HLA diversity in the human population leads to variations in T cell effectiveness against existing and emerging SARS-CoV-2 Variants of Concerns (VOCs). Methods/results: We developed a computational framework to track the diversification of SARS-CoV-2 T cell epitopes while assessing the impact of emerging variants on CD8+ epitope presentation, taking in consideration all 6 HLA class I alleles from a wide range of HLA-typed individuals (RECOVER-2, n = 576; UK Biobank, n = 488,221; Thousand Genomes Project, n. = 2,963). Briefly, the total number of known SARS-CoV-2 CD8+ T cell epitopes lost by every individual of the cohort due to major SARS-CoV-2 variants were predicted and projected onto a novel HLA map of all three cohorts. Preliminary data indicates that T cell epitopes have been diversifying throughout the pandemic, with Omicron sub-lineages resulting in the greatest diversification of epitopes. We find that a subset of individuals enriched in HLAs B07:02 and A03:01, are predicted to lose as many as 7 Spike protein epitopes due to Omicron mutations. Notably, T cell assays confirmed the loss of SPRRARSVA, an immunodominant epitope identified in 12 separate studies. Conclusion/Impact: These findings will enable the identification of human subgroups at risk of T cell evasion while shedding light on the viral-host dynamics.

Caroline CAPDEVIELLE

Labo F. A. Mallette

Characterization of metabolic rewiring and identification of potential therapeutic targets in CBFA2T3-GLIS2-dependent AMKL

The CBFA2T3-GLIS2 (CG2) fusion is associated with aggressive pediatric acute megakaryoblastic leukemia (AMKL). CBFA2T3 is expressed in hematopoietic cells and plays a role in stem cell maintenance and self-renewal. In contrast, GLIS2, a member of the GLI-family transcription factors, is not typically expressed in hematopoietic cells. Several studies highlighted the importance of metabolic adaptation for leukemic cell survival, revealing potential vulnerabilities that could be targeted therapeutically. However, the specific role of CG2 and its interactors in the metabolic alterations occurring in CG2-positive AMKL remains unexplored.

Transcriptomic analyses in CG2-driven mouse AMKL identified numerous genes related to pyruvate metabolism. These genes include all three subunits of pyruvate dehydrogenase complex and their regulators, such as Pdk2, as well as pyruvate carboxylase (PC). Analysis of steady-state metabolite levels by GC-MS showed an increase of pyruvate, aspartate and GABA. Consistently, inhibiting GLIS2 with GANT61 rescued CG2-dependent variations in these metabolite levels in CG2-positive human AMKL cells. Further investigations showed that CRISPR-Cas9-mediated knockdown of GLIS2 alters mitochondrial respiration and glycolysis. BioID-based interactome analysis also reveals potential transcriptional regulation of metabolic genes in CG2+ AMKL. Based on transcriptomic analyses, we decided to target PC and PDK2, to elucidate their functions in AMKL cell. Using shRNA, we observed a decrease of proliferation 7 days post-infection. In addition, treatment with AZD7545, an inhibitor of PDK activity, has a strong negative effect on proliferation.

We propose that CG2 induces metabolic rewiring of hematopoietic cells to promote leukemogenesis. These vulnerabilities, previously undescribed in AMKL cell lines, represent potential therapeutic targets to treat this dreadful disease.

Session 2

Marilyse GALLANT

Labo V. P. Lavallée

Caractérisation des cellules dendritiques classique dans un contexte de leucémies myéloïdes aiguës

La leucémie myéloblastique aigue (LMA) est le type de leucémie le plus commun chez l'adulte avec plus de 1500 cas diagnostiqués annuellement au Canada. Les LMA sont un groupe de maladies hétérogènes, tant entre les patients qu'au niveau cellulaire. L'OMS reconnaît de nombreux sous-types distincts définis par des fusion transcriptionnelles, mutations ou des changements de nombre de copies, qui chacun ont des caractéristiques cliniques et pathologiques distinctes. La venue des méthodes de séquençage d'ARN en cellules individuelles (scRNAseq) permet l'analyse du profil d'expression complet de patients à l'échelle cellulaire. Notre groupe, Leucégène, a récemment procédé à la caractérisation par scRNAseq d'une grande cohorte de patients, résultant en un jeu de données fortement supérieur et divers à tout ce qui a été publié à ce jour. Celui-ci a permis l'identification d'une surabondance de cellules dendritiques classique (cDC), des cellules présentatrices d'antigènes du système immunitaire, dans les sous-types de LMA causées par une inversion 16 ou un réarrangement MECOM. Ces analyses ont également révélé une grande diversité transcriptomique des cDC identifiés dans un environnement leucémique. Nous avons émis l'hypothèse que ces cDC sont importantes d'un point de vue clinique. Le projet vise à caractériser les cDC et à comprendre leur effet dans la LMA. Spécifiquement, nous déterminerons si les cDC proviennent des blastes leucémiques, leur effet sur la capacité de repopulation en xénogreffes et identifieront des biomarqueurs pertinents. Au global, ce projet portera une lumière nouvelle sur le microenvironnement des LMA et pourra identifier des vulnérabilités thérapeutiques potentiellement utiles.

Sylvie MADER
Labo S. Mader

Roles of transcription factors FOXA1 and FOXC1 in breast epithelial cell differentiation

Breast cancer includes three clinical subtypes, luminal tumors expressing the estrogen receptor (ER), HER2+ tumors amplified for the ERBB2 gene, and the triple-negative (TNBC) subtype expressing neither genes. Several molecular classifications have also been established by transcriptional profiling (PAM50, CIT). We observed that the differential RNA expression of the transcription factors (TF) FOXA1 and FOXC1 discriminates the luminal and molecular apocrine subtypes (HER2+ and a fraction of TNBC) from the basal subtype (majority of TNBC) in the CIT classification. Our hypothesis is that FOXA1 and FOXC1 regulate the differentiation of normal mammary epithelial cells and transcriptionally specify tumor subtypes. Our goals have been to characterize the expression of FOXA1 and FOXC1 in normal and tumor tissues and to determine their contributions to gene expression in each subtype. We observed by immunofluorescence a mutually exclusive expression of FOXA1 and FOXC1 in normal luminal cells, while ER is correlated with FOXA1. In tumor cell lines, FOXA1 suppresses gene signatures characteristic of myogenic differentiation. It induces ER expression in luminal (ER+) tumors, but its binding to ER regulatory sequences is lost in molecular apocrine (ER-) tumors. FOXC1 protein expression was observed in a subset of TNBC tumors in a pattern complementary to that of FOXA1, but no cross-regulation between the two factors could be observed in cancer cell lines. These data suggest that tumor subtypes retain gene expression programs of the original normal epithelial cells, which could select for specific genetic aberrations leading to tumorigenesis and shape the biology of the different subtypes.

Léa KAUFMANN
Labo S. Lemieux

Utilisation de profils d'expression géniques pour la prédiction d'activité biologique de composés chimiques dans des cellules cancéreuses

L'analyse de composés pour la mise au point de nouvelles thérapies médicamenteuses est un processus long et coûteux. La chimoinformatique a pour but de l'accélérer grâce à des prédictions basées sur la structure chimique du composé, mais elle ne tient pas compte des interactions biologiques. Notre hypothèse est que le profil transcriptomique d'une cellule traitée par un composé chimique est une meilleure représentation du composé que la structure de ce dernier pour la prédiction de son activité. Les cellules primaires étant souvent disponibles en très faible quantité et ayant une durée de vie limitée hors du corps humain, on ne peut pas cribler sur elles un grand nombre de composés. Le but de ce projet est de pouvoir prédire l'effet de composés chimiques non testés sur les cellules d'un patient afin d'accélérer le choix d'un traitement adapté. Nous utilisons le jeu de données LINCS du Broad Institute qui contient plus de 3 millions de profils transcriptomiques et le jeu de données ChemBank (Petri Seiler et al., 2008) qui contient 2 500 essais biologiques issus de criblage à haut-débit. Nous cherchons à prédire les résultats des essais à partir des profils transcriptomiques grâce à un modèle de type Deep Neural Network. Nous avons au préalable montré la faisabilité de prédire un gène d'une lignée cellulaire LINCS à partir des profils transcriptomiques d'une autre lignée. Notre travail permettra d'identifier in silico des composés qui seraient de bons candidats pour la phase pré-clinique de développement de médicaments contre certains cancers. coûteux. La chimoinformatique a pour but de l'accélérer grâce à des prédictions basées sur la structure chimique du composé, mais elle ne tient pas compte des interactions biologiques.

Paloma KALEGARI
Labo G. Ferbeyre

Induction of senescence in cancer cells followed by GPX4 inhibition, a one-two punch therapy in pancreatic cancer

Pancreatic cancer is an aggressive cancer which has limited therapies. One of the strategies for its treatment could be the reactivation of senescence in tumor cells making them susceptible to elimination by senolytic drugs, known as a "one-two punch" therapy. To find targets, we performed a CRISPR-Cas9 screening on Panc1 cell line expressing Δ RAF1-ER construct and we found GPX4 as a potential one. The results using CRISPR CAS9 sgRNA in pancreatic cell lines showed a decrease of cell viability with GPX4 inhibition, which is rescued by a ferroptosis inhibitor. Additionally, we have shown that there is an accumulation of lipid peroxides, a biomarker of ferroptosis, in the same conditions. This strategy has also been explored using FOLFIRINOX, a combination of drugs used in clinic for pancreatic cancer. Our results showed that FOLFIRINOX treatment in pancreatic cancer cells induces senescence, and these cells are more sensitive to GPX4 inhibition and ferroptosis.

Session 3

Paul FRANÇOIS
Labo P. François

Biologie dans l'espace latent

De nombreux phénomènes en biologie sont considérés comme trop compliqués ou trop contingents pour être capturés par des théories prédictives. Mais la théorie des systèmes complexes nous a appris que des lois simples peuvent émerger de l'interaction de composants à petite échelle. Alors que la biologie devient de plus en plus quantitative, on peut utiliser une combinaison de modélisation théorique avec des techniques simples d'apprentissage automatique pour construire des théories prédictives de dynamique biologique dans des espaces latents (abstraites). J'illustrerai cette approche sur quelques exemples simples.

Nacer BOUKACEM
Labo P. François

Recovering hematopoietic differentiation using generalized Hopfield networks

Networks in machine learning offer examples of complex high-dimensional dynamical systems reminiscent of biological systems. However, the underlying network architecture is often very complex and the dynamics poorly understood. In contrast, Generalized Hopfield networks permit a visualization of internal memories throughout training/learning. These networks have been shown to proceed through a variety of phase transitions, as the strength of network nonlinearity is increased. Moreover, in the nonlinear regime, their learning dynamics become intuitive and strongly resemble Waddington Differentiation. To further probe this similarity, we set the network task to cell type classification of scRNA-seq data and study the resulting training dynamics. Using the internal memories of the system, we are able to construct detailed differentiation trees (continuous and discrete), using only terminally differentiated cell data. We study the trees resulting from various scRNA-seq datasets, in a wide hyperparameter range. In the particular case of hematopoietic datasets, we observe results that are consistent to the known differentiation diagram.

Samuel PRINCE-DROUIN

Labo B. F. Lang

*Evolutionary events that unfolded over a billion years ago: the atypical genome architecture of the 'ancestral' protist *Andalucia godoyi**

Eukaryotes are chimeric organisms whose genes derive mostly from their ancestral archaeal-like ancestor, and an endosymbiotic α -proteobacterium that later evolved into the mitochondrion. Over the course of their evolution, ancestral eukaryotes have evolved unique features found in all modern eukaryotes (such as the nucleus, cytoskeleton, or mitochondria), whose origins remain largely elusive and a subject of controversy. To shed light on their evolution, we use comparative genomics approaches on slowly-evolving unicellular eucaryotes, the jakobids and malawimonads.

Unexpectedly, our preliminary analysis revealed the presence of four circular chromosomes in the nuclear genome of the deep-branching jakobid *Andalucia godoyi*. In contrast to previously published eukaryotic circular DNA elements that are either copies of genomic loci or selfish DNA, the circular chromosomes of *A. godoyi* are unique DNA segments, encode a wide range of proteins, and display strictly regulated inheritance. In this presentation, I will discuss our ongoing efforts to elucidate the evolutionary history of the intriguing *A. godoyi* circular chromosomes.

Mélanie LEMAIRE

Labo F. Major

Elucidate the essential structure of primary miRNA transcripts

Introduction: MicroRNAs (miRNAs) are important regulators of gene expression. During its biogenesis, the pri-miARN is cleaved by the microprocessor and additional RNA binding proteins (RBPs). A Single nucleotide polymorphism (SNP) in pri-miR-125a sequence blocks its maturation causing a still unsolved mystery. We hypothesize that SNP in pri-miRNA sequence can disrupt its structural dynamic preventing its interaction with RBP necessary for efficient processing. Method: Using bioinformatic tools, we showed a strong correlation between the structural dynamics of miR-125a variants and their maturation efficiency. We also predicted and confirmed, using Northern blots, the loss of maturation efficiency of other SNP-affected miRNA alleles. We are investigating if this loss could be due to altered interaction with the microprocessor or additional RBPs. We optimized RNA pull-down assays using in vitro synthesized pri-miRNA sequences as bait and HEK293 nuclear extracts. Using a Drosha antibody, we demonstrated that the SNP doesn't hinder the interaction with the microprocessor. The SNP-captured proteome is compared with the WT proteome using mass spectrometry (ongoing). Potential involvement of additional proteins in miRNA biogenesis will be tested in vivo by examining the impact of their over-expression or down-regulation on miRNA maturation efficiency using RT-qPCR. In parallel, we use a machine learning tool developed in our lab, D-ORB, to investigate if the SNP induces a gain of dynamic leading to less frequently exposed interaction motifs. In conclusion, these findings could improve our understanding of pri-miRNA structure, unveil new RBPs in their biogenesis, and aid in predicting the impact of genetic variations on maturation.

Melis GENCEL

Labo A. Serohijos

Intra- and inter-species interactions drive early phases of invasion in mice gut microbiota

The stability and dynamics of ecological communities are dictated by interaction networks typically quantified at the level of species. But how such networks are influenced by intra-species variation (ISV) is poorly understood. Here, we use ~500,000 chromosomal barcodes to track high-resolution intra-species clonal lineages of *Escherichia coli* invading mice gut with the increasing complexity of gut microbiome: germ-free, antibiotic-perturbed, and innate microbiota. By co-clustering the dynamics of intra-species clonal lineages and those of gut bacteria from 16S rRNA profiling, we show the emergence of complex time-dependent interactions between *E. coli* clones and resident gut bacteria. With a new approach, dynamic covariance mapping (DCM), we differentiate three phases of invasion in susceptible communities: 1) initial loss of community stability as *E. coli* enters; 2) recolonization of some gut bacteria; and 3) recovery of stability with *E. coli* coexisting with resident bacteria in a quasi-steady state. Comparison of the dynamics, stability and fitness from experimental replicates and different cohorts suggest that phase 1 is driven by mutations in *E. coli* before colonization, while phase 3 is by de novo mutations. Our results highlight the transient nature of interaction networks in microbiomes driven by the persistent coupling of ecological and evolutionary dynamics.

Session 4

Sacha SVERZHINSKY

Labo J. Pascal

Cryo-EM Analysis of PARP1 Complexes Reveals a Dynamic Assembly of Domains on DNA Damage

Poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) acts in the first moments following DNA damage to maintain genomic integrity. PARP1 uses the substrate NAD⁺ to make chains of poly(ADP-ribose) (PAR) on itself and target proteins to initiate the DNA damage response. PARP1 is a multi-domain protein where the domains remain independent of each other until PARP1 engages damaged DNA using its DNA-binding domains. This leads to activation of the catalytic portion where the ADP-ribosyl transferase (ART) domain becomes free to accept the substrate NAD⁺. Regulatory proteins Histone PARylation Factor 1 (HPF1) and Timeless can bind the ART domain to modulate catalytic activity. While there exist crystal structures of subsets of PARP1 domains in complex with DNA and regulatory proteins, a structure of the full complex containing full-length PARP1 has not yet been determined. We set out to use cryo-electron microscopy (cryo-EM) to study PARP1 complexes, as this technique can analyze dynamics and obtain high-resolution structures even upon dissociation of complexes into mixtures of sub-complexes. Using graphene supports, fast plunging and crosslinking, we overcame sample denaturation and preferred orientation to observe all the PARP1 domains with DNA and regulatory proteins. Including a PARP1 inhibitor was necessary to maintain DNA binding. We observed dynamics in DNA as it became bent by the DNA-binding domains. The ART domain showed high mobility relative to the rest of the particle and adopted conformations not previously seen nor predicted. This study expands our understanding of the PARP1 domain assembly and dynamics in the first moments of DNA damage detection.

Malik CHAKER-MARGOT

Labo M. Chaker-Margot

Regulation of cytoskeletal remodeling by the protein Tiam1

Small GTPases are a large family of proteins which function as molecular switches and are involved in a multitude of cellular processes. The Rac subfamily of small GTPases regulates actin cytoskeleton remodeling and promotes cell proliferation. For this reason, Rac activation is associated with cancer progression and particularly, the development of metastases. Like other small GTPases, Rac activation requires auxiliary proteins that act as guanine exchange factors (GEFs). These include Prex and Tiam, large multi-domain proteins that activate Rac via their DH-PH catalytic domain. Regulation of Prex and Tiam activity is governed by protein-protein interactions with signaling factors. Using cryo-electron microscopy and biophysical techniques, we aim to determine the role of these interactions in the regulation of Prex and Tiam, and thus the activation of Rac1 and cytoskeletal remodeling.

Session 5

Om MATTAGAJASINGH

Labo D. Zenklusen

Single-molecule imaging suggests "HNRNP and SR proteins shape nascent/pre-mRNA landscape/topology." Is this how they facilitate splicing?

Splicing is critical for processing RNA polymerase II transcripts. While many aspects of the splicing are well understood, it's unclear how long intronic sequences are structurally organized so that they do not interfere with splicing, transcription, or other nuclear processes. Various RNA-binding proteins, particularly hnRNP-family proteins, bind to introns; however, how these proteins contribute to the structural organization of introns during splicing is poorly understood. Moreover, many RNA-binding splicing factors, including SR proteins, accumulate in phase-separated nuclear compartments called nuclear speckles, yet the role of nuclear speckles in splicing is elusive. Here, we use different super-resolution microscopy approaches to study the structural organization of introns in cells and a possible role of how intronic RNP formation would facilitate splicing at speckle boundaries. First, exploring the structural organization of different long introns using smFISH, we show that introns form compact assemblies, suggesting introns assemble distinct topologic domains. Moreover, investigating the localization of nascent and post-transcriptional pre-mRNAs related to nuclear speckles, we show that introns are excluded from nuclear speckles but preferentially associate with the speckle periphery, whereas polyA mRNA exhibits strong speckle accumulation. Consistent with the idea that intronic RNPs are excluded from speckles, measuring the diffusion behaviour of hnRNP proteins using single-protein tracking suggests that intron-binding proteins do not enter speckles in their RNA-bound form but can enter as free proteins. Together, our data is consistent with a model that the formation of compact intronic topologies might contribute to splicing by facilitating the proximity of splice sites at speckle boundaries.

Roxana TARABUTA

Labo G. Burger

Le joinosome, nouveau complexe d'épissage en trans de l'ARN

Nous étudions un mode de traitement de l'ARN d'une complexité sans précédent chez le microeucaryote marin *Diplonema papillatum*. Ses gènes mitochondriaux sont fragmentés en 2 à 11 morceaux de 40 à 550 pb appelés modules, et chacun d'entre eux se trouve sur l'un des 81 chromosomes circulaires différents qui constituent le génome mitochondrial. Chaque module est transcrit individuellement pour être assemblé avec les autres modules du même gène dans le bon ordre, afin de former un ARNm contigu mature, par un mode de trans-épissage méconnu et différent de tous les mécanismes d'épissage décrits jusqu'à présent. Nous postulons qu'un complexe protéique, que nous avons nommé joinosome, assemble les modules d'ARN. Comme les modules portent des extrémités 3'PO4 et 5'OH (au lieu des 3'OH et 5'PO4 habituels), il est très probable qu'une ligase d'ARN de type RtcB, pouvant lier ce type d'extrémités, est la composante catalytique du joinosome. Parmi les 3 RtcB retrouvées chez *D. papillatum*, RtcB1 est la plus susceptible de faire partie du joinosome étant donné son signal d'import mitochondrial. La stratégie est d'utiliser RtcB1 comme appât pour isoler le joinosome par co-immunoprécipitation et spectrométrie de masse. Des analyses préliminaires ont permis d'identifier des protéines faisant potentiellement partie de ce complexe. Ces premiers résultats sur le joinosome servent de point de départ pour les futures investigations qui mèneront à l'élucidation de ses composantes et à la compréhension de ce mécanisme de trans-épissage inédit.

Nazli KOCATUG

Protein-Protein Interaction Network Associated with let-7 microRNA Maturation

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that regulate gene expression by blocking translation and/or promoting the degradation of mRNA. miRNA biogenesis is a highly regulated process that affects miRNA levels and thereby several cellular processes. Understanding the network of protein-protein interactions (PPI) involved in miRNA biogenesis is crucial for gaining insights into the regulatory mechanisms orchestrating miRNA levels. In the Legault lab, a novel method has been developed for identification of RNA-binding proteins by affinity-purification and mass spectrometry (AP-MS). This method was recently applied to the entire family of human let-7 miRNAs, which contain 12 members that function in development, differentiation, and tumor suppression. This AP-MS study has identified a list of proteins that interact with let-7 miRNA precursors, several of which likely play a role in miRNA biogenesis. However, the network of interactions within this list of proteins has not been characterized and several proteins known to participate in post-transcriptional miRNA biogenesis were not identified. Our main hypothesis is that the identified proteins are forming a relevant but incomplete subset within a larger PPI network. The primary objective of the project is to use computational approaches to expand the results of the AP-MS study; better define and characterize the PPI network regulating post-transcriptional let-7 biogenesis. Specifically, this study aims to first build an expanded PPI network as well as identify key interactors that likely regulate let-7 levels (Aim 1), and then identify novel protein complexes regulating let-7 levels and define the interfaces of key complexes by performing co-evolution analyzes of relevant PPIs within the expanded PPI network (Aim 2).

Yani BOUAZIZ

Labo P. Chartrand

Rôle de la protéine co-chaperone DNAJC21/JJJ1 dans la biogénèse de la télomérase

Le syndrome d'insuffisance médullaire 3 (BMFS3) est une maladie autosomique récessive qui est caractérisée par de l'insuffisance médullaire et de la pancytopénie à un jeune âge. Cette maladie est causée par une mutation ponctuelle K34E dans DNAJC21, une co-chaperone impliquée dans la biogénèse des ribosomes. Les patients atteints de BMFS3 sont dotés de télomères plus courts, soulevant la possibilité que la mutation K34E puisse affecter l'activité de la télomérase. Effectivement, plusieurs gènes impliqués dans la biogénèse des ribosomes sont aussi impliqués dans la maturation de la télomérase. La fonction de DNAJC21 reste peu connue, mais son homologue chez la levure Jjj1 joue un rôle dans le recyclage du complexe Arx1/Alb1, un facteur d'export nucléaire de la sous-unité ribosomique 60S. Nous proposons d'utiliser la levure *S. cerevisiae* afin d'étudier le rôle de Jjj1 et Arx1/Alb1 dans la biogénèse de la télomérase. De plus, nous cherchons à déterminer l'impact de la mutation K34E de DNAJC21 sur l'activité de la télomérase chez l'humain. Nos résultats montrent que la délétion de ARX1, ALB1, ou la mutation de JJJ1 bloquent l'export nucléaire de l'ARN de la télomérase. Nous avons identifié par co-immunoprécipitation que les protéines Arx1 et Alb1 interagissent avec l'ARN TLC1. Chez l'humain, nous avons détecté DNAJC21 parmi les interactants de l'ARN de télomérase humaine (hTR), suggérant que ce facteur serait associé avec la télomérase. Ce projet permettra de mieux comprendre le rôle de DNAJC21/JJJ1 dans le maintien des télomères et la pathogénèse de BMFS3.

PRÉSENTATIONS PAR AFFICHES / POSTERS

1	Davoud AMIRI MEHR Labo G. Ferbeyre	Ph.D.	<p>ETV4 Induced Senescence Transcriptome</p> <p>The ETV4 Induced Senescence Transcriptome refers to the distinct pattern of gene expression triggered by oncogenic stress, specifically influenced by the transcription factor ETV4. This transcriptome reflects alterations in cellular behavior, leading to changes in gene expression profiles indicative of a cellular response to stress. Interestingly, the levels of ETV4 exhibit notable changes across different stages of pancreatic lesions, suggesting their involvement in tumor progression. Understanding the dynamics of the ETV4-induced transcriptome provides insights into the molecular mechanisms underlying cancer development and progression, offering potential avenues for therapeutic intervention to modulate gene expression and impede cancer growth. ETV4 and RUNX1 is capable of increasing chromatin accessibility and committing cells to senescence. Finally, the clinical significance of these transcription factors was then validated in samples obtained from pancreatic cancer patients. We found that importantly down-regulated upon progression to adenocarcinoma.</p>
2	Emmanuel BAJON Département	Hors concours	<p>Instruments disponibles au département.</p> <p>Les membres du département ont à leur disposition plusieurs microscopes. Savez-vous lesquels sont les plus pertinents pour vos projets? Molécules individuelles, structure cellulaire, échantillons vivants, etc... les microscopes du département et du CIB permettent de mener des analyses de pointe tout autant que de documenter rapidement vos résultats. Super-résolution spatiale, temporelle, multicolore, ou acquisition à long terme, n'hésitez pas à venir discuter de vos idées ou de vos besoins!</p>
3	Jacob BEAULAC Labo B. F. Lang	B.Sc.	<p>Development of a novel tool rRNA gene modeling tool using profile HMMs and covariant models.</p> <p>Current limitations in eukaryotic gene finding and structural annotation are foremost due to the prevailing analytical procedures. The Blast search algorithm, while popular thanks to its unmatched execution speed, is also noted for its limited sensitivity. Therefore, the recent trend is to employ profile Hidden Markov Models (HMMs) and Covariance Models (CMs) for structural, non-(protein)-coding RNA genes. However, for intron-containing genes, available HMM and CM search tools only report distinct similarity matches, without piecing them together into a gene model with resolved intron-exon structure.</p> <p>We propose to develop a novel tool that resolves the intron-exon structure of genes encoding ribosomal RNAs (rRNAs), which occur frequently across nuclear and organellar genes of eukaryotes. We hypothesize that using HMMs together with CMs will allow to precisely predict gene and introns borders, which currently requires significant manual curation. Our initial focus will be the annotation of organelle genomes, many of which contain group I and II introns, which can be identified (but not precisely mapped) with software developed in our laboratory. Therefore, we propose to develop a Python tool to (i) identify gene borders via HMMs or CMs searches, (ii) precisely predict the exon/intron boundaries, and (iii) identify missing small exons that can be predicted from highly conserved portions of the HMM and CM models. The tool will be tested on an extensive dataset comprising ~500 broadly distributed mitochondrial genomes downloaded from NCBI.</p>
4	Yani BOUAZIZ Labo P. Chartrand	Ph.D.	<p>Rôle de la protéine co-chaperone DNAJC21/JJJ1 dans la biogénèse de la télomérase</p> <p>Le syndrome d'insuffisance médullaire 3 (BMFS3) est une maladie autosomique récessive qui est caractérisée par de l'insuffisance médullaire et de la pancytopenie à un jeune âge. Cette maladie est causée par une mutation ponctuelle K34E dans DNAJC21, une co-chaperone impliquée dans la biogénèse des ribosomes. Les patients atteints de BMFS3 sont dotés de télomères plus courts, soulevant la possibilité que la mutation K34E puisse affecter l'activité de la télomérase. Effectivement, plusieurs gènes impliqués dans la biogénèse des ribosomes sont aussi impliqués dans la maturation de la télomérase. La fonction de DNAJC21 reste peu connue, mais son homologue chez la levure Jjj1 joue un rôle dans le recyclage du complexe Arx1/Alb1, un facteur d'export nucléaire de la sous-unité ribosomique 60S. Nous proposons d'utiliser la levure <i>S. cerevisiae</i> afin d'étudier le rôle de Jjj1 et Arx1/Alb1 dans la biogénèse de la télomérase. De plus, nous cherchons à déterminer l'impact de la mutation K34E de DNAJC21 sur l'activité de la télomérase chez l'humain. Nos résultats montrent que la délétion de ARX1, ALB1, ou la mutation de JJJ1 bloquent l'export nucléaire de l'ARN de la télomérase. Nous avons identifié par co-immunoprécipitation que les protéines Arx1 et Alb1 interagissent avec l'ARN TLC1. Chez l'humain, nous avons détecté DNAJC21 parmi les interactants de l'ARN de télomérase humaine (hTR), suggérant que ce facteur serait associé avec la télomérase. Ce projet permettra de mieux comprendre le rôle de DNAJC21/JJJ1 dans le maintien des télomères et la pathogénèse de BMFS3.</p>
5	Karine BOULAY Labo F. A. Mallette	Hors concours	<p>Identification d'une nouvelle classe de composés permettant l'élimination ciblée des cellules sénescentes.</p> <p>La radiothérapie et la chimiothérapie ciblent les cellules prolifératives de façon non-spécifique, déclenchant la sénescence cellulaire dans les cellules normales et tumorales. La sénescence cellulaire consiste en une réponse générale au stress induite par divers stimuli tels que les dommages à l'ADN. Même si le programme sénescence bloque la prolifération de cellules</p>

			<p>transformées, la sécrétion par les cellules sénescences de cytokines pro-inflammatoires, de facteurs de croissance et de métalloprotéases est nuisible pour les tissus environnants. La persistance de ces cellules favorise l'inflammation et contribue aux effets secondaires associés à la thérapie tels que la dysfonction cardiaque et l'apparition de cancers secondaires. L'accumulation de cellules sénescences stimule également l'angiogenèse et les processus métastatiques. Ainsi, l'utilisation de souris transgéniques a permis de montrer que l'induction ciblée de la mort de cellules sénescences réduit les effets indésirables de la chimiothérapie. L'élimination de cellules sénescences est ardue puisque qu'elles expriment de façon soutenue des protéines anti-apoptotiques. Nous avons identifié une nouvelle famille de composés qui diminue les niveaux de ces protéines anti-apoptotiques, provoquant ainsi la mort des cellules sénescences, avec un impact minimal sur les cellules normales prolifératives et quiescentes. Nous souhaitons maintenant caractériser en profondeur l'activité de ces composés et valider leur potentiel in vivo dans des modèles de sénescence cellulaire induite par la thérapie. Nous espérons ultimement que notre étude montrera le potentiel d'utiliser ces composés en combinaison avec les traitements administrés en clinique afin d'augmenter l'efficacité de la thérapie anti-tumorale, tout en réduisant le fardeau des effets secondaires sur les patients.</p>
6	Xavier CASTELLANOS-GIROUARD Labo. S. Michnick	M.Sc.	<p>Integrating quantitative protein networks and genetic interaction networks Genetic and protein-protein interaction networks have proved among the most important tools of inference for gene function, yet it remains a mystery how these two networks are related to each other. Here we demonstrate that the overall topologies of GINs and PINs significantly overlap in two topological features: Modules, in which genes are organized by common function and connectors, which link modules to each other. Reduction of this overlapping network by choosing only those modules that can be connected via a single connector gene/protein shortest path reveals a fundamental RNA homeostasis circuit connected by a small number of common connectors. We further show that there is a deep relationship between the topological organization of GI and PPI networks, where strengths of genetic interactions between two genes (epistasis) correlate with ratios of total protein abundances and binding constants of their gene product proteins and their interactions with each other. Finally, we observe that functional divergence and redundancy in paralogs are reflected in the binding strength of their interactions. Our results suggest that a significant portion of GINs can be predicted from PINs and vice versa.</p>
7	Simon CHASLES Labo F. Major	Ph.D.	<p>Échantillonnage de Gibbs pour la prédiction de structures de duplexes d'ARN Le problème de prédiction de structures d'ARN consiste à déterminer l'ensemble des paires de bases d'une séquence d'ARN. Le problème de formation de duplex ARN-ARN est un cas spécial où deux séquences se rencontrent "face-à-face". Les méthodes classiques de prédiction de structures d'ARN se basent sur la thermodynamique pour formuler un programme dynamique capable de déterminer une structure d'énergie libre minimale (MFE) à l'aide de contributions énergétiques expérimentales. Avec la distribution de Boltzmann, ces énergies peuvent être interprétées en termes de probabilités d'appariement. Ici, nous utilisons les énergies en termes de probabilités pour simuler le comportement de repliement d'un duplex ARN-ARN. En s'inspirant du modèle d'Ising, on applique l'échantillonnage de Gibbs pour simuler l'apparition et la disparition de paires de bases pour déterminer une structure globale. Bien que le modèle soit coûteux en temps, des performances plus qu'acceptables sont obtenues sur un jeu de données de duplex ARN-ARN provenant de la Protein Data Bank.</p>
8	Justina CHU Labo D. Zenklusen	Ph.D.	<p>Characterizing mechanisms of biogenesis, transport and maintenance of ribosomes Ribosomes are key components for protein synthesis and, therefore, critical for cellular homeostasis. Many aspects of ribosome biology modulate their function. Some aspects apply to all cells (biogenesis, maintenance and possibly plasticity), whereas others are specific to only some cell types (localized translation in polarized cells). While many aspects of ribosome biology have been extensively studied, we still lack an understanding of the spatio-temporal dynamics of many processes that regulate ribosome biology. Here, we use live-cell single-molecule microscopy approaches to study different aspects of ribosome dynamics in the context of biogenesis, transport and maintenance. Using Halo-tagged fusions of different ribosomal proteins (RPs) as proxies to study ribosome biology, we first established imaging and image analysis approaches to distinguish non-ribosome associated RPs, ribosomal subunits and translating ribosomes. We found a significant pool of different non-ribosome-associated RPs in non-polarized cells, and we will use our methods to investigate the composition of a recently described cytoplasmic pool of free RPs. Moreover, in combination with biochemical assays, it will inform us about the dynamic of these processes and shed light on the transport mechanisms responsible for recruiting ribosomes to distal sites for localized translation. Additionally, we will present how we are using these tools to dissect the temporal progression of ribosome biogenesis, including transitions between different states during biogenesis, by measuring the temporality of incorporation of different RPs and residence times of biogenesis factors. Hence, with live-cell single-molecule approaches, we can contribute and incorporate temporal and dynamic knowledge into the field of ribosome biology.</p>
9	Normand CYR Département	Hors concours	<p>Structural Biology Platform The study of the spatial organization of biological molecules allows scientists to better understand structure-function relationships involved in a plethora of biological processes. This includes the investigation of mechanisms responsible for the onset and development of various pathologies and the design of novel molecules capable of disrupting such mechanisms. The</p>

			<p>creation of the Structural Biology Platform at the Université de Montréal was completed in 2018 following substantial funding from the Canadian Foundation for Innovation. It now supplies state-of-the-art research equipment to answer structural biology questions for the scientific community. The platform is equipped with three high-field NMR spectrometers (500 MHz, 600 MHz with a cryoprobe, and 700 MHz) with Bruker NEO consoles. The platform also includes a biological small-angle X-ray scattering (SAXS) system designed by SAXSLAB/Xenocs and coupled to an Excillum Metaljet X-ray source. This SAXS system uses liquid handling robotics and automated sample loading for high-throughput analysis and can be coupled to an inline chromatography system for SEC-SAXS applications. A structural bioinformatics platform is also in place to allow users to efficiently analyze their data and accomplish resource-intensive computational tasks. Other biophysical tools, including a size-exclusion chromatography coupled with multi-angle light scattering (SEC-MALS) system, an isothermal titration calorimetry (ITC) system, and robots for preparing crystal trays, complement the platform.</p>
10	<p>Gerardo Raul DIEZ RODRIGUEZ Labo G. Ferbeyre</p>	M.Sc.	<p>The S6K Inhibitors new hope against pancreatic cancer Cellular senescence is a cell state triggered by stressful insults and certain physiological processes, characterized by a prolonged and generally irreversible cell-cycle arrest with secretory features, macromolecular damage, and altered metabolism. Although the senescence cell-cycle arrest is generally irreversible, cell-cycle re-entry can occur under certain circumstances, particularly in tumor cells (Gorgoulis et al., 2019). Activating the program of senescence in tumor cells seems an attractive approach to cancer treatment. This response to chemotherapy is induced by a wide variety of anticancer agents, even under the conditions of minimal cytotoxicity (Roninson, 2003). This is the case of FOLFIRINOX (5-fluorouracil [5-FU], oxaliplatin, irinotecan, and leucovorin) a powerful senescence inducer which has had a very good response in the treatment of pancreatic cancer (Conroy et al., 2022; Conroy et al., 2018; Zhang et al., 2021). However, some cells escape from the senescent program and become more aggressive. Recent studies developed in the laboratory of Dr. Ferbeyre reveal that the S6K protein could be involved in the escape of tumor cells from the cellular senescence processes induced by FOLFIRINOX. And even more importantly, they discovered that an inhibitor of this protein allows us to recover sensitivity to FOLFIRINOX, at least in in vitro studies.</p>
11	<p>Ana-Maria DUMAN Labo G. Ferbeyre</p>	M.Sc.	<p>Rôle de la protéine E3 ubiquitine ligase ASB14 dans la sénescence et le cancer du pancréas Le cancer du pancréas est un des plus meurtriers au Canada, mais il reste peu compris. Il est alors nécessaire de s'y intéresser, surtout d'un point de vue moléculaire pour comprendre ses différents mécanismes comme la dégradation des protéines. Précédemment, le laboratoire a mis en évidence l'importance de la protéine ERK dans la dégradation des protéines associée à la sénescence (SAPD). Ceci est important puisqu'une majorité des cancers pancréatiques possède une mutation sur la protéine KRAS, augmentant l'activation d'ERK et de ses effecteurs. Le laboratoire a précédemment trouvé une E3 ubiquitine ligase, ASB14, qui pourrait jouer un rôle dans le cancer du pancréas. Les résultats montrent qu'ASB14 est exprimé fortement dans les cellules pancréatiques exocrines, mais faiblement dans les cellules cancéreuses. De plus, la localisation cytoplasmique est changée pour le noyau. Par conséquent, ASB14 ne reconnaît plus ses cibles afin de les ubiquitiner. La problématique de mon projet est d'identifier les cibles d'ASB14. L'hypothèse de mon projet est que ces cibles jouent des rôles dans différentes voies cellulaires qui impactées dans le cancer. Afin de pouvoir identifier ces cibles, la technologie BioE3 est utilisée. La biotine ligase BirA est fusionnée à ASB14 en N-terminal. De plus, un AviTag, fusionné à l'ubiquitine, est uniquement biotinylé par BirA. Cela augmente la spécificité des cibles. Ensuite, un essai pull-down à la streptavidine sera faite et une analyse par LC-MS/MS permettra d'obtenir les cibles d'ASB14.</p>
12	<p>Gilberto DURAN BISHOP Labo M. Malleshaiah</p>	Ph.D.	<p>Modeling of early embryogenesis using chemically induced totipotent cells Totipotent cells (TCs) possess extraordinary potential, able to differentiate into any cell type, including embryonic and extra-embryonic tissues. Their role in mammalian embryo development, spanning from zygote to blastocyst, involves extensive transcriptomic and epigenomic reprogramming known as maternal to zygote transition. This reorganization enables the expression of key transcription factors crucial for forming three essential embryonic tissues: the epiblast, trophoctoderm, and primitive endoderm. Efforts to model totipotency have faced challenges due to low efficiency and inconsistency in reprogramming methods, highlighting the need to study the mechanisms underlying TCs reprogramming to have a proper model to study developmental initiation. Alternatively, researchers have turned to stem cells self-assembly to create embryonic structures like blastoids, gastruloids, and embryoids. However, the proof-of-concept whether a single reprogrammed totipotent cell can recapitulate early embryogenesis by generating structures with embryonic and extraembryonic compartments remains to be established. Malleshaiah's lab recently identified BMP signaling as key to inducing totipotency in mouse stem cells (ESCs), resulting in the development of chemically induced totipotent cells (CiTCs). We have successfully generated a robust protocol to create blastoids and gastruloids from single CiTCs, thus, modeling early embryonic development in vitro. Additionally, we characterized cellular heterogeneity and phenotypic changes to verify key developmental checkpoints that are known during mammalian development. Furthermore, single-cell RNA sequencing and mass spectrometry of histone modifications will elucidate the gene regulatory networks dynamics driving these crucial stages. This project will advance understanding of TCs reprogramming and embryonic development initiation, with implications for regenerative medicine, disease modeling, and developmental biology.</p>

13	Virginie EMOND-FRASER Labo V. Archambault	M.Sc.	Cellular and molecular functions of phosphatases during mitosis in Drosophila Mitosis involves complex molecular mechanisms that are conserved across species. Reversible protein phosphorylation controls most intracellular events during mitosis. The roles of mitotic kinases have been extensively characterized. In contrast, we still know little about the functions of mitotic phosphatases, even though they are just as crucial. Understanding the specific functions of mitotic phosphatases and assessing the therapeutic potential of their inhibition has been slowed by the lack of selective chemical inhibitors of these enzymes. The aim of this project is to gain a better understanding of the molecular functions of phosphatases in mitosis. In recent years, genetic and functional genomics studies have determined that, of all the phosphatases, three Phosphoprotein Phosphatases (PP1, PP2A and PP4) are particularly essential for mitosis. Each of these PPPs is required in specific ways for kinetochore and spindle assembly and function, and mitotic and nuclear reformation. Each PPP uses regulatory protein subunits that confer substrate specificity. To achieve this, these subunits bind short sequences called Short Linear Motifs (SLiM) to their substrates. We hypothesize that inhibition of PPP-SLiM interactions could allow us to selectively interfere with the functions of PPPs to reveal their precise functions during mitosis. Using Drosophila embryos, we found that mitotic problems occurred following injections of peptides formed of SLiMs repeats. In addition, it caused the relocation of PPPs during mitosis. The results of this project will lead to a fundamental understanding of the roles of PPPs in mitosis, and the possible cellular impacts of their dysregulation in cancers.
14	Mouna FERDEBOUH Labo P. Chartrand	Ph.D.	Impact de mutations pro-cancérigènes de POT1 sur le recrutement de la télomérase aux télomères. La longueur des télomères est maintenue par une enzyme spécialisée appelée télomérase. Dans les cellules somatiques, l'expression de la télomérase diminue, laissant les télomères de plus en plus courts. Les cellules entrent alors en sénescence, caractéristique du vieillissement. Dans 90% des cancers, la télomérase est réactivée et rallonge les télomères, rendant ainsi les cellules immortelles. L'homéostasie des télomères est modulée par le complexe shelterin qui comprend la protéine POT1 qui lie l'extrémité simple-brin des télomères et contrôle l'activité de la télomérase et de la kinase ATR. Or, des mutations de POT1 ont été répertoriées dans plusieurs cancers, causant une élongation anormale des télomères, selon un mécanisme encore inconnu. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux mutants K90E, Y223C et D224N dont la mutation se situe au niveau du domaine de liaison de POT1 à l'ARN télomérique. Notre équipe a développé une approche d'imagerie de molécules uniques de l'ARN de la télomérase hTR, qui permet d'observer les particules de hTR et le complexe télomérase par microscopie à fluorescence en temps réel afin de quantifier la colocalisation de la télomérase aux télomères. Nous avons ainsi pu montrer que POT1 contrôle l'accès et la dynamique de la télomérase aux télomères. En effet, nos résultats montrent que certains mutants pro-cancérigènes de POT1 favorisent l'accès de la télomérase aux télomères et permettent des interactions de plus longue durée. La suite de cette étude permettra de mieux comprendre l'impact des mutations de POT1 dans l'homéostasie des télomères et l'immortalisation cellulaire.
15	Léonie FRIGON Labo J. Pascal	Ph.D.	Analyse structurale et fonctionnelle de la région d'homologie à PARP1 de PARP4/vault PARP PARP4 est une protéine qui se retrouve au niveau de l'organelle vault et qui effectue des modifications post-traductionnelles. Son rôle cellulaire précis n'est pas déterminé et il existe très peu de connaissances sur sa structure et son mécanisme de régulation. La comparaison des séquences avec d'autres PARP indique que la région catalytique de PARP4 contient un domaine hélicoïdal (HD). Le HD est un domaine autorégulateur présent dans les PARP 1, 2 et 3, qui agit pour bloquer la liaison du substrat NAD ⁺ au site catalytique. La délétion du HD dans les PARP supprime son mécanisme d'auto-inhibition et conduit à la synthèse constitutive des modifications d'ADP-ribose. Nous avons supprimé le HD de PARP4, et observé un changement modeste de l'activité catalytique, suggérant que ce HD ne remplit pas une fonction auto-inhibitrice. Par cristallographie aux rayons X, nous avons déterminé la structure du domaine catalytique de PARP4 et confirmé la présence d'un HD ; cependant, la structure du HD est distincte de celle trouvée chez les autres PARP. Le HD de PARP4 adopte une conformation ouverte qui permet l'accès du NAD ⁺ au site catalytique, fournissant une base structurale pour l'absence apparente d'un rôle auto-inhibiteur. Des études en cours examinent l'impact que d'autres domaines de PARP4 pourraient avoir sur la régulation de l'activité catalytique, avec l'objectif global de fournir des informations structurales et fonctionnelles qui contribuent à l'étude des fonctions de PARP4.
16	David GAGNÉ-LEROUX Labo A. Serohijos	M.Sc.	Doblin : un paquet R pour l'extraction des principales tendances des trajectoires évolutives L'évolution d'un système biologique peut être quantifiée en analysant la façon dont l'abondance de chaque composant du système change au fil du temps. Par exemple, dans une communauté bactérienne, des séries temporelles de l'abondance de chaque lignée cellulaire reflètent « l'aptitude biologique » de chaque cellule, la force des interactions entre cellules ainsi que la réponse de la communauté aux perturbations environnementales. Cependant, l'analyse de ces données à haute résolution et haute densité est complexe. Pour résoudre ce problème, nous avons développé un nouvel outil informatique appelé Doblin (Dominant barcode lineages isolation) permettant l'extraction des comportements dominants des séries temporelles d'abondance cellulaire provenant de données de codage à barres chromosomique. Tout d'abord, afin de valider l'efficacité de Doblin, sa précision a été évaluée sur des données de simulation. Cette étape a démontré que Doblin est en mesure de distinguer les clones ayant une « aptitude biologique » différente. Ensuite, nous avons appliqué Doblin à des données expérimentales

			<p>provenant d'évolutions d'E. coli sous antibiotiques et d'E. coli envahissant le microbiome intestinal de souris. Les résultats ont démontré que Doblin peut extraire les tendances des lignées clonales dominantes d'E. coli dans ces communautés microbiennes complexes. Enfin, nous montrons que les résultats obtenus avec Doblin sont cohérents avec la Décomposition en Valeurs Singulières (SVD), une approche non-biaisée de réduction de la dimension des données. Dans l'ensemble, la combinaison de Doblin et de SVD offre un cadre fiable pour l'analyse de données biologiques provenant de séries temporelles à haute densité et haute résolution.</p>
17	Marilyse GALLANT Labo V. P. Lavallée	M.Sc.	<p>Caractérisation des cellules dendritique classique dans un contexte de leucémies myéloïdes aiguës</p> <p>La leucémie myéloblastique aigue (LMA) est le type de leucémie le plus commun chez l'adulte avec plus de 1500 cas diagnostiqués annuellement au Canada. Les LMA sont un groupe de maladies hétérogènes, tant entre les patients qu'au niveau cellulaire. L'OMS reconnaît de nombreux sous-types distincts définis par des fusion transcriptionnelles, mutations ou des changements de nombre de copies, qui chacun ont des caractéristiques cliniques et pathologiques distinctes. La venue des méthodes de séquençage d'ARN en cellules individuelles (scRNAseq) permet l'analyse du profil d'expression complet de patients à l'échelle cellulaire. Notre groupe, Leucégène, a récemment procédé à la caractérisation par scRNAseq d'une grande cohorte de patients, résultant en un jeu de données fortement supérieur et divers à tout ce qui a été publié à ce jour. Celui-ci a permis l'identification d'une surabondance de cellules dendritiques classique (cDC), des cellules présentatrices d'antigènes du système immunitaire, dans les sous-types de LMA causées par une inversion 16 ou un réarrangement MECOM. Ces analyses ont également révélé une grande diversité transcriptomique des cDC identifiés dans un environnement leucémique. Nous avons émis l'hypothèse que ces cDC sont importantes d'un point de vue clinique. Le projet vise à caractériser les cDC et à comprendre leur effet dans la LMA. Spécifiquement, nous déterminerons si les cDC proviennent des blastes leucémiques, leur effet sur la capacité de repopulation en xéno greffes et identifieront des biomarqueurs pertinents. Au global, ce projet portera une lumière nouvelle sur le microenvironnement des LMA et pourra identifier des vulnérabilités thérapeutiques potentiellement utiles.</p>
18	William GAUTHIER-NAUD Labo P. Legault	Ph.D.	<p>Maturation des microARN ciblant l'α-synucléine dans la maladie de Parkinson.</p> <p>Les microARN (miR) constituent une classe importante de petits ARN non codants qui jouent un rôle clé dans la régulation de l'expression des gènes. Ils ciblent des séquences complémentaires d'ARNm, entraînant une inhibition de la traduction. Dans le système nerveux, les miR sont connus pour jouer un rôle dans le développement et le fonctionnement des cellules neuronales. Plusieurs études ont associé des profils d'expression modifiés de miR à des troubles neurodégénératifs. Dans la maladie de Parkinson (MP), une diminution des niveaux de certains miRs qui ciblent l'ARNm de l'α-synucléine (α-syn), corrèle avec une augmentation des niveaux d'α-syn. Étant donné que l'accumulation et l'agrégation de la protéine α-syn sont considérées comme un contributeur majeur à la vulnérabilité des neurones et à la pathogenèse associées à la MP, il est important de comprendre comment les niveaux de miR ciblant l'α-syn sont régulés. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que certaines protéines interagissent avec les formes immatures de miR α-syn pour réguler leurs niveaux et jouent ainsi un rôle essentiel dans le contrôle des niveaux d'α-syn dans les neurones. Notre objectif principal est de mieux comprendre le réseau de protéines impliquées dans la régulation des miRs régulant les niveaux d'α-syn dans les neurones, permettant ainsi d'ouvrir de nouvelles avenues thérapeutiques pour la MP.</p>
19	Melis GENCEL Labo A. Serohijos	Ph.D.	<p>Intra- and inter-species interactions drive early phases of invasion in mice gut microbiota</p> <p>The stability and dynamics of ecological communities are dictated by interaction networks typically quantified at the level of species. But how such networks are influenced by intra-species variation (ISV) is poorly understood. Here, we use ~500,000 chromosomal barcodes to track high-resolution intra-species clonal lineages of Escherichia coli invading mice gut with the increasing complexity of gut microbiome: germ-free, antibiotic-perturbed, and innate microbiota. By co-clustering the dynamics of intra-species clonal lineages and those of gut bacteria from 16S rRNA profiling, we show the emergence of complex time-dependent interactions between E. coli clones and resident gut bacteria. With a new approach, dynamic covariance mapping (DCM), we differentiate three phases of invasion in susceptible communities: 1) initial loss of community stability as E. coli enters; 2) recolonization of some gut bacteria; and 3) recovery of stability with E. coli coexisting with resident bacteria in a quasi-steady state. Comparison of the dynamics, stability and fitness from experimental replicates and different cohorts suggest that phase 1 is driven by mutations in E. coli before colonization, while phase 3 is by de novo mutations. Our results highlight the transient nature of interaction networks in microbiomes driven by the persistent coupling of ecological and evolutionary dynamics.</p>
20	Veronica GUEYE Labo F. A. Mallette	Ph.D.	<p>Étude des mécanismes de régulation de la SUMOylation dans la leucémie mégacaryoblastique aiguë (LMKA) pédiatrique induite par CBFA2T3-GLIS2</p> <p>La leucémie mégacaryoblastique aiguë (LMA) est un cancer du sang rare touchant surtout les enfants, causé par des mutations génétiques qui dérèglent le développement et la division des cellules de la moelle osseuse. Chez les patients atteints LMKA, un sous-type de LMA, la fusion des gènes CBFA2T3 et GLIS2 est la plus fréquente, générant la protéine chimérique CBFA2T3-GLIS2 (CG2). Cette protéine joue un rôle crucial dans l'initiation de la leucémie en favorisant le maintien d'un état immature des cellules sanguines. Nous avons montré qu'une inhibition de CG2 diminue</p>

			<p>la prolifération cellulaire et facilite en partie la différenciation des cellules leucémiques. Cependant, les thérapies actuelles ne parviennent pas à éradiquer complètement la maladie ou à assurer une survie à moyen et longs termes, en partie parce que les mécanismes précis par lesquels CG2 favorise la leucémie restent mal compris. Notre équipe a progressé dans la compréhension de ces mécanismes, notamment en identifiant les interactions protéiques de CG2 grâce à une technique de marquage à la biotine. Cette approche a révélé des partenaires d'interaction potentiels et des voies biologiques impliquées, comme la SUMOylation, une modification post-traductionnelle. Une analyse systémique de ces données révèle que CG2 interagit avec des enzymes impliquées directement dans la génération de protéines sumoylées ainsi qu'avec de nombreuses protéines connues pour être SUMOylées. Nous hypothétisons que CG2 pourrait être SUMOylée et/ou affecter la SUMOylation de son interactome. Objectif : Explorer le rôle de CG2 dans la SUMOylation et son impact sur le développement de stratégies thérapeutiques innovantes.</p>
21	<p>David HAMELIN Labo J. Hussin</p>	<p>M.Sc.</p>	<p>The HLA-dependant impact of SARS-CoV-2 mutations on cellular immunity and antigenic drift Introduction: Understanding the impact of SARS-COV-2 evolution on T cell evasion in an HLA-dependant manner is crucial to identify human subgroups at risk of a reduced T cell response to SARS-CoV-2 variants. Here, we hypothesize that the HLA diversity in the human population leads to variations in T cell effectiveness against existing and emerging SARS-COV-2 Variants of Concerns (VOCs). Methods/results: We developed a computational framework to track the diversification of SARS-CoV-2 T cell epitopes while assessing the impact of emerging variants on CD8+ epitope presentation, taking in consideration all 6 HLA class I alleles from a wide range of HLA-typed individuals (RECOVER-2, n = 576; UK Biobank, n = 488,221; Thousand Genomes Project, n. = 2,963). Briefly, the total number of known SARS-CoV-2 CD8+ T cell epitopes lost by every individual of the cohort due to major SARS-CoV-2 variants were predicted and projected onto a novel HLA map of all three cohorts. Preliminary data indicates that T cell epitopes have been diversifying throughout the pandemic, with Omicron sub-lineages resulting in the greatest diversification of epitopes. We find that a subset of individuals enriched in HLAs B07:02 and A03:01, are predicted to lose as many as 7 Spike protein epitopes due to Omicron mutations. Notably, T cell assays confirmed the loss of SPRRARSVA, an immunodominant epitope identified in 12 separate studies. Conclusion/Impact: These findings will enable the identification of human subgroups at risk of T cell evasion while shedding light on the viral-host dynamics.</p>
22	<p>Bahareh HEIDARI Labo F. Major</p>	<p>Ph.D.</p>	<p>From Mesenchymal Maintenance to Epithelial Restoration: A synmiR Approach to Modulate EMT in Breast Cancer Cells The Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) is a critical process in cancer metastasis, particularly in breast cancer. SNAI, ZEB, and TWIST families of transcription factors (TFs) are the main inducers of EMT. Conversely, TFs associated with the luminal subtype of breast cancer including GRHL2, FOXA1 and GATA3 can contribute to suppress EMT. Combinatorial RNA-interference technology using combination of multiple small hairpin RNA to silence multiple target genes simultaneously has emerged as a promising approach to enhance therapeutic effects in complex diseases like cancer. We hypothesize the simultaneous modulation of multiple EMT factors through the application of synthetic multitarget miRNAs (synmiR) would be effective to suppress EMT. Our research focuses on identifying mesenchymal maintaining factors in claudin low breast cancer cell lines and testing synmiRs against these factors. Analyzing the RNA- and miRNA-seq data from MDAMB231 cells overexpressing GRHL2, which represented the induction of EMT reverse transition, and a meta-transcriptome dataset of 55 breast cancer cell lines, we identified CREB5 (a TF), CCDC80, PRR16 and SELPLG (ECM-associated proteins), and CFL2 (a structural protein) as potential mesenchymal maintaining factors in MDAMB231 cells showing a positive correlation with mesenchymal levels. Given the published contribution of these proteins in cancer cells migration and invasion, we will perform knockdown experiments on these genes to assess their impact on changing gene expression signature suggesting EMT inhibition. Upon validation of their efficacy, they will be targeted using synmiRs which are designed with the 'MiRDesign' algorithm developed by Dr. Major's team to investigate if synmiRs are effective in EMT inhibition. The goal of this research is to develop effective therapeutic strategies for blocking EMT in breast cancer, potentially leading to the discovery of new target genes for interference.</p>
23	<p>Léa KAUFMANN Labo S. Lemieux</p>	<p>Ph.D</p>	<p>Utilisation de profils d'expression géniques pour la prédiction d'activité biologique de composés chimiques dans des cellules cancéreuses L'analyse de composés pour la mise au point de nouvelles thérapies médicamenteuses est un processus long et coûteux. La chimoinformatique a pour but de l'accélérer grâce à des prédictions basées sur la structure chimique du composé, mais elle ne tient pas compte des interactions biologiques. Notre hypothèse est que le profil transcriptomique d'une cellule traitée par un composé chimique est une meilleure représentation du composé que la structure de ce dernier pour la prédiction de son activité. Les cellules primaires étant souvent disponibles en très faible quantité et ayant une durée de vie limitée hors du corps humain, on ne peut pas cribler sur elles un grand nombre de composés. Le but de ce projet est de pouvoir prédire l'effet de composés chimiques non testés sur les cellules d'un patient afin d'accélérer le choix d'un traitement adapté. Nous utilisons le jeu de données LINCS du Broad Institute qui contient plus de 3 millions de profils transcriptomiques et le jeu de données ChemBank (Petri Seiler et al., 2008) qui contient 2 500 essais biologiques issus de criblage à haut-débit. Nous cherchons à prédire les résultats des essais à partir des profils transcriptomiques grâce à un modèle de type Deep Neural</p>

			Network. Nous avons au préalable montré la faisabilité de prédire un gène d'une lignée cellulaire LINC5 à partir des profils transcriptomiques d'une autre lignée. Notre travail permettra d'identifier in silico des composés qui seraient de bons candidats pour la phase pré-clinique de développement de médicaments contre certains cancers.
24	Nazli KOCATUG Labo P. Legault	Ph.D.	Protein-Protein Interaction Network Associated with let-7 microRNA Maturation MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that regulate gene expression by blocking translation and/or promoting the degradation of mRNA. miRNA biogenesis is a highly regulated process that affects miRNA levels and thereby several cellular processes. Understanding the network of protein-protein interactions (PPI) involved in miRNA biogenesis is crucial for gaining insights into the regulatory mechanisms orchestrating miRNA levels. In the Legault lab, a novel method has been developed for identification of RNA-binding proteins by affinity-purification and mass spectrometry (AP-MS). This method was recently applied to the entire family of human let-7 miRNAs, which contain 12 members that function in development, differentiation, and tumor suppression. This AP-MS study has identified a list of proteins that interact with let-7 miRNA precursors, several of which likely play a role in miRNA biogenesis. However, the network of interactions within this list of proteins has not been characterized and several proteins known to participate in post-transcriptional miRNA biogenesis were not identified. Our main hypothesis is that the identified proteins are forming a relevant but incomplete subset within a larger PPI network. The primary objective of the project is to use computational approaches to expand the results of the AP-MS study; better define and characterize the PPI network regulating post-transcriptional let-7 biogenesis. Specifically, this study aims to first build an expanded PPI network as well as identify key interactors that likely regulate let-7 levels (Aim 1), and then identify novel protein complexes regulating let-7 levels and define the interfaces of key complexes by performing co-evolution analyzes of relevant PPIs within the expanded PPI network (Aim 2).
25	Audrey LANGLOIS Labo G. Ferbeyre	M.Sc.	Rôle du métabolisme du fer dans l'élimination des cellules cancéreuses sénescences pancréatiques Le cancer du pancréas est l'un des cancers les plus meurtriers. Un des traitements conventionnels est le FOLFIRINOX, une combinaison d'agents chimio thérapeutique qui peut induire la sénescence des cellules cancéreuses. Cette thérapie fonctionne bien, mais la plupart des patients développent une résistance. Le laboratoire a induit la sénescence par FOLFIRINOX dans 2 lignées cellulaires cancéreuses pancréatiques et a démontré un échappement de cellules post-traitement. Une thérapie one-two punch a ensuite été proposée pour éliminer de façon sélective les cellules pancréatiques cancéreuses induites en sénescence. La combinaison du FOLFIRINOX, suivi d'inhibiteur de GPX4 a mené à la mort par ferroptose. Des résultats de notre laboratoire démontrent une plus grande accumulation de fer libre après traitement au FOLFIRINOX. Cela rendrait les cellules sénescences plus susceptibles à la ferroptose. L'enjeu du projet de maîtrise est de cerner le mécanisme moléculaire pouvant expliquer cette sensibilité à l'inhibition de GPX4 dans nos lignées sénescences. Je m'intéresse donc au métabolisme du fer dans la thérapie one-two punch. Des immunofluorescences permettront de quantifier et de localiser des protéines clé du métabolisme du fer et d'évaluer les niveaux de ROS et de fer libre mitochondrial. Une meilleure compréhension du mécanisme moléculaire permettra d'optimiser la thérapie one-two punch proposée. De plus, cette stratégie sénolytique a été approuvée en pré-clinique. Une xénogreffe de cellules cancéreuses pancréatiques, préalablement traitées au FOLFIRINOX, a été réalisée sur des souris immunodéficientes. Plusieurs injections d'inhibiteur de GPX4 ont été administrées. Cette étude a pour but de démontrer la réduction de la résistance chimio thérapeutique.
26	Frédéric LANGLOIS Labo M. Prentki	M.Sc.	Rôle de la glycérol-3-phosphate phosphatase des adipocytes bruns et blancs dans la situation normale et de nutri-stress Le diabète de type 2 (T2D) et l'obésité sont souvent associés à un excès d'apport de glucose et d'acides gras, ce qui conduit à l'obésité et de l'inflammation, perturbe la fonction sécrétrice d'insuline des cellules bêta-pancréatiques et diminue la réponse à l'insuline des tissus périphériques (foie, muscle, tissu adipeux). Ceci cause une mauvaise utilisation du glucose présent dans le sang par un phénomène appelé « résistance à l'insuline ». Étant donné les effets néfastes des nutriments en excès, il est important de mieux comprendre quels sont les mécanismes utilisés par les cellules pour éliminer cet excès. L'équipe du Dr Prentki a démontré la présence d'une enzyme glycérol 3-phosphate phosphatase (G3PP), alors inconnue chez les mammifères, pouvant directement transformer le glycérol-3-phosphate (Gro3P) dérivant du glucose en glycérol. Cette enzyme pourrait agir comme une machine à détoxifier le glucose en excès en produisant du glycérol, lequel est peu toxique même lorsqu'il est abondant. Le laboratoire Prentki a étudié cette enzyme dans le foie ainsi que les cellules bêta et a montré son importance dans le métabolisme. En revanche, son rôle dans le tissu adipeux blanc qui stocke les graisses, et dans le tissu adipeux brun qui produit de la chaleur, est méconnu. Les résultats attendus de cette étude sont importants, car ils permettront de déterminer si la G3PP, via son rôle dans l'utilisation du glucose et des acides gras, est une nouvelle cible thérapeutique intéressante et entièrement nouvelle pour l'obésité et le T2D.
27	Mélanie LEMAIRE Labo F. Major	Ph.D.	Elucidate the essential structure of primary miRNA transcripts Introduction: MicroRNAs (miRNAs) are important regulators of gene expression. During its biogenesis, the pri-miARN is cleaved by the microprocessor and additional RNA binding proteins

(RBPs). A Single nucleotide polymorphism (SNP) in pri-miR-125a sequence blocks its maturation causing a still unsolved mystery. We hypothesize that SNP in pri-miRNA sequence can disrupt its structural dynamic preventing its interaction with RBP necessary for efficient processing. Method: Using bioinformatic tools, we showed a strong correlation between the structural dynamics of miR-125a variants and their maturation efficiency. We also predicted and confirmed, using Northern blots, the loss of maturation efficiency of other SNP-affected miRNA alleles. We are investigating if this loss could be due to altered interaction with the microprocessor or additional RBPs. We optimized RNA pull-down assays using in vitro synthesized pri-miRNA sequences as bait and HEK293 nuclear extracts. Using a Drosha antibody, we demonstrated that the SNP doesn't hinder the interaction with the microprocessor. The SNP-captured proteome is compared with the WT proteome using mass spectrometry (ongoing). Potential involvement of additional proteins in miRNA biogenesis will be tested in vivo by examining the impact of their over-expression or down-regulation on miRNA maturation efficiency using RT-qPCR. In parallel, we use a machine learning tool developed in our lab, D-ORB, to investigate if the SNP induces a gain of dynamic leading to less frequently exposed interaction motifs. In conclusion, these findings could improve our understanding of pri-miRNA structure, unveil new RBPs in their biogenesis, and aid in predicting the impact of genetic variations on maturation.

28	Chloé MATTA Labo S. Serohijos	M.Sc.	<p>Déterminez le mécanisme génétique et moléculaire qui stimule l'évolution du consortium écologique à deux espèces</p> <p>Le mécanisme génétique et moléculaire qui favorise l'évolution du consortium écologique à deux espèces repose sur un système de marquage chromosomique novateur pour suivre les lignées cellulaires dans la population. L'objectif est d'obtenir une résolution dans le suivi des lignées en ne séquençant que les régions de code-barres lors du séquençage NGS, sans informations sur les mutations ailleurs dans le génome qui pourraient affecter les fréquences des codes-barres. Les mutations bénéfiques commencent souvent à de faibles fréquences, d'où la nécessité d'isoler les lignées pour un code-barre spécifique et de les enrichir pour une séquence complète du génome, afin de suivre l'ordre temporel des mutations importantes.</p> <p>L'approche consiste à adapter une méthode d'isolement de lignée eucaryote aux bactéries pour relever le défi du marquage chromosomique de microorganismes. Les codes-barres d'ADN, conçus pour imiter les motifs d'ARN guide du système CRISPR-Cas9, servent de sites de recrutement pour un Cas9 inactif (dCas9) lié à un activateur transcriptionnel, le complexe Asia. Le système comprend trois éléments : la région du code-barre pour le recrutement du dCas9, un promoteur inactif en aval contrôlant l'expression d'un gène de résistance à la kanamycine, et un ARN guide antisens au code-barre d'une lignée spécifique. Le recrutement du complexe dCas9-Asia active l'expression de la kanamycine, permettant l'enrichissement des cellules porteuses du code-barre d'intérêt. Pour optimiser les codes-barres, l'auteur cherche à maximiser la performance des ARN guide. Le complexe dCas9-Asia a déjà démontré une activation génique jusqu'à 200 fois. Des expériences préliminaires ont intégré avec succès le complexe dCas9-Asia dans le chromosome d'E. coli, et l'efficacité de l'enrichissement des lignées est actuellement vérifiée. En cas de fuite d'expression du promoteur kanamycine, des promoteurs alternatifs seront testés et une étiquette de dégradation de la kanamycine pourrait être ajoutée pour réduire son abondance cellulaire. L'impact attendu de cette méthode est crucial pour obtenir des données plus spécifiques et fiables concernant l'évolution des lignées dans le consortium écologique. Elle permettra de différencier les mutations bénéfiques des passagères, particulièrement dans le contexte des interactions éco-évolutives à deux espèces. De plus, cette approche pourrait être appliquée à un large éventail de bactéries, car le facteur de transcription Asia est un phage commun. Enfin, la méthode offre des perspectives prometteuses pour la compréhension de la dynamique des populations microbiennes et des processus évolutifs associés dans des environnements complexes.</p>
29	Thulaj MEHARWADE Labo M. Malleshaiah	Postdoc	<p>NACC1 promotes totipotency by inducing both the coding gene and retrotransposon expression programs</p> <p>Embryonic stem cells (ESC) serve to understand the gene regulatory mechanisms of cell fate specification and model early embryonic development. ESCs can be reprogrammed to the least differentiated cell fate of all of development, represented by the totipotent stem cells. The transcriptional mechanisms regulating the totipotent cell state are poorly understood. In this study, we reveal that NACC1, a transcriptional regulator of ESCs, is also an important regulator of totipotent cells. We first identify NACC1 as a potential regulator from both single-cell protein and bulk transcriptome data, followed by validation of its function using CRISPR-mediated knock-out in combination with pluripotent-to-totipotent cell reprogramming conditions. Next, using a combination of genomic approaches to study the system's level changes in transcriptome, chromatin accessibility and genomic DNA binding, we reveal that NACC1 induces the expression of both the coding genes and retrotransposons to promote the totipotent cell state. Furthermore, we show that NACC1 regulates MERVL-int and MT2_Mm transposable elements to modulate the expression of the totipotency genes. Our data demonstrates how a key transcriptional regulator can modulate both the coding and retrotransposons to regulate a stem cell fate, with general significance to understanding cell fate specification and their transition in development and disease.</p>
30	Saad MENGGAD Labo G. Ferbeyre	Ph.D.	<p>Functional and molecular implications linking senescence and epigenetic remodeling</p> <p>Introduction : Récemment, nous avons identifié un nouveau réseau de facteurs de transcription qui contrôle l'entrée en sénescence des cellules primaires en réponse à l'oncogène RAS. Parmi</p>

ces facteurs, ETV4 et RUNX1 sont les plus puissants pour induire la sénescence. De plus, leurs niveaux d'expression disparaissent lors de la progression des tumeurs pancréatiques du stade bénin au stade malin chez les patients. Nos résultats suggèrent également que l'ouverture de la chromatine, est liée à l'engagement des cellules vers la sénescence. Matériels et méthodes : Pour mieux étudier le lien entre la chromatine et l'entrée en sénescence, nous effectuerons des ChIP-Seq contre ETV4, RUNX1 et l'histone H3 acétylé en K9 et K27 (marques de chromatine active). Nous réaliserons également des RNA-Seq sous la surexpression de ETV4 et RUNX1 pour d'identifier les régions de la chromatine accessibles, exprimées et requises pour entrer en sénescence. De plus, nous procéderons à une validation plus approfondie des régions chromatinienne distinctes ouvertes à l'aide du système CRISPR/dCas9. Les principales découvertes liant l'ouverture de la chromatine à l'induction de la sénescence seront étudiées dans des lignées cellulaires primaires et cancéreuses, des modèles murins ainsi que dans des échantillons cliniques pour bien identifier la voie épigénétique menant à la sénescence. Résultats et discussion : Nous espérons que ces données permettront d'identifier la voie épigénétique menant à la sénescence et dans la fois dans les fibroblastes humains primaires et dans les cellules épithéliales pancréatiques normales et cancéreuses. Nous soupçonnons que l'action des TFs sur le génome non codant est un aspect clé de la sénescence.

31	Pault Yeison MINAYA FERRUZO Labo F. A. Mallette	Ph.D.	<p>Establishing a new class of senolytics to improve conventional cancer therapies</p> <p>Chemotherapeutic drugs can trigger various cell fate such as apoptosis, but also induce cellular senescence. Senescence contributes to various adverse side effects of chemotherapy that can impair a patient's quality of life. Senescent cells, which accumulate following the use of drugs in therapy induced senescence, initially prevent the progression of the tumor. However, if not cleared, senescent cells can promote inflammation and contribute to adverse therapy effects, such as fatigue and relapse. Recent studies have shown that the clearance of senescent cells can prolong health span and lifespan and reduce chemotherapy's detrimental effects. Our group has identified that rocglate derivatives display senolytic activity, inducing apoptosis in senescent cells while sparing non-transformed proliferating and quiescent cells. Rocglates, which target mRNA translation, have shown promise in treating MYC-driven lymphomas and other cancer types. We hypothesize that rocglate compounds can prevent the adverse effects of chemotherapies triggered by the accumulation of senescent cells. Preliminary results from in vitro studies using normal human fibroblast IMR-90 and in vivo murine models treated with doxorubicin suggest that rocglates can induce apoptosis in senescent cells, and potentially reducing features of cell senescence. We are currently investigating the molecular pathways underlying rocglates' senolytic activity and assessing their therapeutic potential in reducing the accumulation of senescent cells. Our future plans include evaluating the synergistic effects of rocglates and DNA damaging agents in a cancer model. We anticipate that our findings will provide a foundation for using rocglates as senolytics to enhance anticancer therapies and improve patients' quality of life.</p>
32	Simon PAQUETTE Labo J. Hussin	M.Sc.	<p>Étude d'association pangénomique sur lipides de la cohorte Miracle</p> <p>Les études d'association pangénomique (GWAS) appliquées aux métabolites sont capables d'identifier des loci pertinents pour les maladies, même lorsque des variants rares sont impliqués. La capacité des GWAS à découvrir des loci fournit un cadre pour explorer la base moléculaire des conditions de santé. En particulier, en analysant la sous-classe lipidique, nous pouvons caractériser des loci spécifiques aux maladies cardio-métaboliques. Notre projet se porte sur la lipidomique au sein de la cohorte MIRACLE, une cohorte de 275 individus enrichis en insuffisance cardiaque. En caractérisant la structure populationnelle de la cohorte et les profils lipidomiques des patients, il est possible par la suite de mettre ces données en relation pour effectuer un GWAS lipidique. Ainsi, nous avons identifié 131 variants génétiques, présents près ou à même 69 gènes et dont 16 entités lipidiques pourraient être d'intérêt. De plus, en utilisant des outils tels que mGWAS-Explorer, les informations sur les voies lipidiques connues et des méta-analyses, il pourrait être possible de confirmer des relations causales potentielles entre les gènes, les lipides et les maladies cardio-métaboliques pour révéler des informations biologiques au sein des individus.</p>
33	Nicolas POUDEROUS Labo G. Ferbeyre	Ph.D.	<p>Exploration du rôle des facteurs impliqués dans la ribogénèse sur la régulation du cycle cellulaire et l'induction de la sénescence pour traiter les cancers du pancréas et du sein</p> <p>Dans notre société actuelle, le cancer est une des maladies les plus meurtrières à l'échelle globale. En 2020, environ 10 millions de personnes en sont mortes. Jusqu'à maintenant, la recherche a permis de mieux comprendre le comportement des cellules cancéreuses et de mettre au point des stratégies thérapeutiques de plus en plus sophistiquées. Néanmoins, encore aujourd'hui, les mécanismes cellulaires et la prolifération des cellules cancéreuses demeurent toujours un défi. Dans ce contexte, le laboratoire du professeur Gerardo Ferbeyre vise à développer de nouveaux outils pour éliminer ces cellules indésirables. Les recherches de ce dernier visent à induire la sénescence cellulaire (un état où la prolifération est arrêtée) chez les cellules tumorales pour ensuite faciliter leur élimination par un traitement aux sénolytiques. Récemment, les recherches du professeur Gerardo Ferbeyre ont permis d'établir un lien entre la ribogénèse et l'arrêt du cycle cellulaire en G1/S, conduisant à l'induction de la sénescence cellulaire. Plus précisément, lorsque la ribogénèse se retrouve diminuée, une accumulation des protéines ribosomales est constatée, comme par exemple RPL22 et RPS14. Ces protéines vont ainsi pouvoir lier la cycline D/CDK4 et éviter la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb) permettant la séquestration des facteurs de transcriptions E2F et arrêter la prolifération</p>

			<p>cellulaire. L'action de RPL22 permet également la stabilisation du gène suppresseur de tumeur p53, induisant l'arrêt du cycle cellulaire en G1. La découverte du lien entre les protéines ribosomales et la pRb est cruciale, car dans la plupart des cancers, des mutations affectent p53 compliquant son exploitation à des fins thérapeutiques. Ainsi, le but de ma recherche est de déterminer si d'autres facteurs impliqués dans la biogénèse des ribosomes, telles que d'autres protéines ribosomales, des petits ARNs nucléolaires (snoARN) ou des ARNs non codants, peuvent influencer l'activité des différentes cyclines CDK aux différents points de contrôle (pas uniquement G1/S), et ainsi induire la sénescence cellulaire. Tout ceci dans le but d'élargir la liste de potentielles cibles thérapeutiques afin d'arrêter la prolifération des cellules tumorales et de faciliter leur élimination antérieure par l'utilisation de sénolytiques.</p>
34	Bryan QUESNEL Labo G. Ferbeyre	M.Sc.	<p>L'induction de la sénescence par un déficit de ribogénèse</p> <p>La sénescence est un état cellulaire physiologique/pathologique qui se caractérise par un arrêt soutenu de la prolifération et des modifications physiologiques. Plusieurs stimuli peuvent entraîner la sénescence et sont déjà répertoriés, cependant, il a été récemment démontré que diminuer la biogénèse des ribosomes peut induire la sénescence. Ce phénomène reste encore assez méconnu et des questions subsistent quant aux mécanismes en jeu. Par l'intermédiaire de la protéine RSL1D1, notre laboratoire a été capable d'induire une sénescence in vitro et un phénotype pro gériatrique dans un modèle in vivo. Fort de ces résultats, nous souhaitons poursuivre notre modèle afin d'explorer les mécanismes cellulaires responsables de l'entrée en sénescence, ce qui pourrait fournir des perspectives intéressantes pour des recherches futures dans des domaines très variés.</p>
35	Maxime ROUSSEL Labo B. F. Lang	B.Sc.	<p>Identification of evolutionary conserved genes encoding small proteins or structured RNAs in the 'primitive' protist <i>Reclinomonas americana</i></p> <p>Recent genome analyses have revealed a notable deficiency in current analysis methodologies, particularly in the identification of genes encoding non-coding RNAs (ncRNAs) and small proteins (fewer than 100 amino acids). This oversight is exemplified by approximately four million unidentified transcripts in humans that possess evolutionarily conserved sequences or RNA structures at short evolutionary range. Yet, most studies focusing on these gene classes have been conducted in rapidly evolving organisms with either expanded or reduced genomes. This rapid evolution tends to obscure evolutionary signals, making the identification of genetic elements conserved in a broad range of eukaryotes challenging. Consequently, our research group examines slowly evolving unicellular eukaryotes, which share cellular structures and lifestyles akin to early eukaryotic life forms. We hypothesize that the genome of the jakobid <i>Reclinomonas americana</i>, a protist considered 'primitive', may encode yet-undiscovered ncRNAs and small proteins that are conserved across eukaryotes and that they can be more easily recognized in this ancestral genome. In this project, our aim is to identify conserved small RNAs that may function as either ncRNAs or small proteins in the genome of four closely related strains of <i>R. americana</i>. Using nanopore direct RNA sequencing technology, a comprehensive transcriptomic profile will be generated for the strain <i>R. americana</i> NZ. Transcripts that do not align with predicted genes will be compared against the genomes of three other <i>R. americana</i> strains to identify novel, conserved ncRNA or small-ORF encoding genes.</p>
36	Sarah ST-AMAND Labo L. Hulea	Ph.D.	<p>La leucémie aiguë mégacaryoblastique associée à la fusion CBFA2T3-GLIS2 est sensible l'anti-helminthe pyvrium</p> <p>Introduction : La leucémie mégacaryoblastique aiguë (LMCA) présente dans ≈20 % des cas une fusion des gènes CBFA2T3-GLIS2 (CG2). Cette fusion crée un profil transcriptionnel particulier et différent des autres LMCA. Nous avons montré que l'expression anormale de GLIS2 est un moteur de la leucémie. Le pyvrium est un anti-helminthe approuvé pour l'utilisation clinique. Il a déjà été démontré que le pyvrium dégrade la famille des GLI via un mécanisme CK1α dépendant. GLIS2 a une séquence hautement similaire aux GLI.</p> <p>Étant donné ces similarités et l'implication de GLIS2 dans la LMCA, notre hypothèse est que le pyvrium pourrait induire la dégradation de GLIS2 et permettre l'élimination des cellules de LMCA. Méthodes : Nous avons traité 3 lignées différentes de LMCA CG2+ avec du pyvrium. Nous avons évalué la prolifération cellulaire (compte cellulaire), l'apoptose (cytométrie en flux) et la dégradation de GLIS2 et CG2 (Western Blot). Nous avons également évalué l'expression d'ARNm et de protéines régulés par CG2. Résultats : Le pyvrium induit la dégradation de CG2 et GLIS2. Les cellules CG2+ sont sensibles au pyvrium et entrent en apoptose après 2 jours de traitement (EC50 entre 0,24 et 1,52 µM). Le programme transcriptionnel CG2 dépendant semble affecté par le traitement au pyvrium. Conclusion et perspectives : Le pyvrium pourrait être un bon agent thérapeutique pour la LMCA CG2+. Nous allons identifier le mécanisme moléculaire par lequel CG2 et GLIS2 sont dégradés suite au traitement avec le pyvrium.</p>
37	William TAMBURRI Labo P. Chartrand	M.Sc.	<p>The Role of Nucleolar Protein Nsr1 in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Telomerase Biogenesis</p> <p>Telomeres are repeated buffer sequences of DNA at chromosomal extremities which erode every cell cycle. Short telomeres compromise their protective capping function to invoke the DNA damage response which induces cell cycle arrest and promotes senescence. The telomere lengthening enzyme telomerase is erroneously reexpressed in 85% of cancers and bypasses this tumor suppression mechanism to achieve replicative immortality. The intracellular journey telomerase undergoes to promote its assembly during biogenesis is poorly understood at present. We hypothesize the nucleolar protein Nsr1, the yeast homologue to human nucleolin, is responsible for the critical final step of telomerase biogenesis in mediating the nucleolar export</p>

of the mature telomerase holoenzyme to the nucleoplasm where it lengthens telomeres. Fluorescence in situ hybridization data and preliminary live cell imaging data suggest Nsr1 deletion results in the nucleolar enrichment of the RNA scaffold of telomerase (TLC1), and the latter provides an avenue for investigation of the dynamics of TLC1 RNA in absence of Nsr1. Future experimentation seeks to support the role of the novel polyphosphorylation post-translational modification of Nsr1 via inositol phosphate metabolism as a key regulator of telomere homeostasis and telomerase biogenesis using live cell imaging. Further understanding of the biogenesis of this critical enzyme at the level of Nsr1 in yeast may unravel a role for nucleolin in telomerase biogenesis in human cells.

38 **Romain VILLOT**
Labo F. A. Mallette

Postdoc

Exploring the role of cholesterol metabolism in retinopathies: regulation of the senescence-associated secretory phenotype

Ischemic retinopathies such as diabetic retinopathy are leading causes of blindness in developed countries. The breakdown of vascular beds in these ischemic conditions prevents nutrient and oxygen delivery and leads to a constellation of biochemical changes that compromise cellular function. Neurons that are the most closely associated with degenerated vasculature such as retinal ganglion cells in ischemic retinopathies only modestly trigger apoptosis but rather enter a state of cellular senescence, a stress response in which the cells remain viable but with altered and compromised function. Senescent cells secrete numerous inflammatory cytokines, a phenomenon called the senescence-associated secretory phenotype (SASP), which alters the tissue microenvironment and promotes senescence in surrounding cells. We recently demonstrated that limiting the SASP displays beneficial effects on reparative vascular regeneration upon ischemic stress. However, the molecular mechanisms underlying regulation of the SASP under such conditions remain to be elucidated. We have obtained compelling data suggesting that a metabolic enzyme (cholesterol 25-hydroxylase, CH25H) implicated in cholesterol oxidation is upregulated upon ischemic stress and promotes cellular senescence as well as the SASP. We observed that 25-hydroxycholesterol (25HC) product by CH25H triggers cellular senescence at least by stimulating mTOR pathway by indirect transcriptional events. Thus, we proposed a mechanism by which ischemic stress and other senescence-inducing stresses conduct to CH25H expression and increase 25HC levels. The mTOR stimulation by 25-HC promotes the production of cytokines of the SASP that could favored the senescence spread in retinal aera and aggravate the progression of this disease.

NOS PARTENAIRES FINANCIERS

Faculté de médecine
Département de biochimie
et médecine moléculaire

Université 
de Montréal



FAECUM



AÉCSBUM

AÉBINUM



cytiva

NOS PARTENAIRES FINANCIERS

