

# Un été ensoleillé avec prévision de science



## Stages d'été 2018

au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Explorez  
Découvrez  
Réseautez

- Bourses de 350 \$/semaine
  - Proximité du Campus
  - Découverte d'intérêts
  - Réseau de contacts
  - Tremplin vers les cycles supérieurs
- 

Visitez le [recherche.chusj.org](http://recherche.chusj.org)

Étudiants > Stages et recrutement d'étudiants > Programme de stages d'été



**CHU Sainte-Justine**

Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université   
de Montréal



## Programme de stage d'initiation à la recherche biomédicale du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine – Été 2018

No.	Chercheur	Titre du projet
1	Anne Gallagher	Étude du LAngage chez le Nourrisson (ÉLAN)
2	Sonia Cellot	Identification de biomarqueurs en leucémie pédiatrique
3	Geneviève Du Pont-Thibodeau	Incidence de l'anémie au congé de soins intensifs chez les enfants avec cardiopathie congénitale et son impact sur leur développement neurocognitif
4	Laurence Ducharme-Crevier	L'impact de l'implantation d'un « PAD bundle » aux soins intensifs pédiatriques
5	Marie-Lyne Nault	Pied cavovarus chez les joueurs de soccer selon l'âge et le niveau.
6	Nicolas Dumont	Les lipoxines : une nouvelle avenue thérapeutique pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne
7	Philippe Campeau	Involvement of TBC1D24 in resistance to oxidative stress
8	Philippe Campeau	Characterization of fibronectin mutations leading to scoliosis
9	Philippe Campeau	Identification des protéines neuronales ayant une ancre glycolipidique GPI impliquées dans l'épilepsie
10	Philippe Campeau	Identification grâce à un criblage CRISPR-Cas9 de gènes impliqués dans le transport des protéines avec ancre GPI impliquées dans l'épilepsie
11	Sylvie Le May	Gestion de la douleur aiguë et procédurale chez l'enfant
12	Serge McGraw	Rétablissement de Dérèglements Épigénétiques dans les Cellules Embryonnaires par Édition de l'Épigénome
13	Serge McGraw	Impact d'une exposition embryonnaire à l'alcool sur la programmation de la méthylation de l'ADN
14	Ala Birca	Informatisation d'une grille d'examen neurologique
15	Mélanie Henderson	Le rôle du stress oxydatif dans les maladies cardiovasculaires chez les jeunes diabétiques de type 1 : l'étude CARDEA
16	André Tremblay	Régulation transcriptionnelle du métabolisme énergétique par les récepteurs nucléaires
17	Gilles Hickson	Mécanismes moléculaires de la division cellulaire
18	Jean-Sébastien Joyal	Rôle du métabolisme des cétones dans la prolifération pathologique vasculaire
19	Jean-Sébastien Joyal	Lipids and autophagy in age-related macular degeneration
20	Francine Ducharme	Établissement des valeurs de références de résistance pulmonaire chez l'enfant

## Étude du LAngage chez le Nourrisson (ÉLAN)

---



Centre de recherche  
CHU Sainte-Justine  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

**Numéro de l'offre de stage : No. 1**

### Équipe de recherche

Anne Gallagher, Ph.D., neuropsychologue

Laboratoire d'Imagerie Optique en Neurodéveloppement (LIONlab)

Axe : Cerveau et développement de l'enfant

### Coordonnées

[lionlab.info@gmail.com](mailto:lionlab.info@gmail.com)

### Description du projet

Le langage est une fonction communicative essentielle à l'humain. Plusieurs études ont établi que les fonctions langagières réceptives et expressives sont prises en charge de façon dominante par l'hémisphère cérébral gauche, principalement dans le gyrus frontal inférieur (aire de Broca) et le gyrus temporal supérieur (aire de Wernicke). Toutefois, malgré plusieurs études sur le traitement du langage chez de jeunes enfants, l'origine de la latéralisation hémisphérique du langage et les patrons développementaux des réseaux cérébraux langagiers restent méconnus, dus aux nombreuses limitations méthodologiques qu'implique ce type de recherche. Ainsi, aucune étude longitudinale ne s'est encore penchée sur la trajectoire développementale des réseaux cérébraux langagiers durant les premières années suivant la naissance. L'objectif de cette étude est d'identifier les patrons développementaux de connectivité neuronale associés aux réseaux langagiers et d'étudier la relation entre certains patrons spécifiques et le développement des habiletés langagières. Pour ce faire, nous utiliserons la connectivité fonctionnelle au repos en spectroscopie proche infrarouge (fcNIRS) ainsi que des épreuves neuropsychologiques chez des enfants neurotypiques. Les participants seront vus à 0, 3, 6, 12, 18, 24 et 36 mois. Cette étude permettra de mieux comprendre l'établissement typique des réseaux cérébraux langagiers et des fonctions langagières chez les bébés et les jeunes enfants.

### Mots clés

Langage, développement, petite enfance, réseaux cérébraux, spectroscopie proche infrarouge, NIRS, connectivité fonctionnelle.

---



Centre de recherche  
**CHU Sainte-Justine**  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

# Identification de biomarqueurs en leucémie pédiatrique

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 2**

## Équipe de recherche

Dr. Sonia Cellot, MD-PhD  
Axe maladies immunitaires et cancer

## Coordonnées

sonia.cellot@gmail.com

## Description du projet

La leucémie du jeune enfant est une maladie hautement hétérogène. Certains sous-groupes de leucémie demeurent associés à de très faibles taux de guérison, comme c'est le cas pour la leucémie aiguë mégakaryoblastique (AMKL). Au laboratoire, nous avons généré des modèles synthétiques d'AMKL en surexprimant des oncogènes dans des cellules primitives de sang de cordon. Grâce à ces modèles, nous avons pu identifier des nouveaux biomarqueurs pour les AMKL, ce qui permettra d'améliorer le diagnostic et potentiellement le traitement de la leucémie. Un de ces biomarqueurs est un récepteur de surface. Le projet consistera à identifier des anticorps spécifiques à ce récepteur afin d'identifier plus facilement les cellules leucémiques. Il faudra cribler une cinquantaine d'anticorps qui sont déjà générés en laboratoire. Cette partie du projet permettra à l'étudiant d'acquérir de très bonnes connaissances en cytométrie de flux. En parallèle, l'étudiant pourra aussi utiliser des techniques de biologie moléculaire pour tester l'impact fonctionnel de ce récepteur dans une lignée leucémique. L'étudiant(e) sera supervisé(e) par un associé de recherche, conjointement avec le superviseur du laboratoire.

## Mots clés

Leucémie pédiatrique, biomarqueurs, modèles humains de leucémie, oncogènes, anticorps monoclonaux, cytométrie de flux, biologie moléculaire.

---

# Incidence de l'anémie au congé de soins intensifs chez les enfants avec cardiopathie congénitale et son impact sur leur développement neurocognitif

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 3**

## Équipe de recherche

Dr. Geneviève Du Pont-Thibodeau

Dr. Laurence Ducharme-Crevier, Dr. Karen Harrington, Dr. Ala Birca, Dr. Guillaume Emeriaud, Dr. Jacques Lacroix

Axe de recherche : Maladies infectieuses et soins aigus

## Coordonnées

geneviedpt@gmail.com

## Description du projet

Malgré les avancées remarquables dans la prise en charge des patients avec cardiopathie congénitale, plusieurs demeurent à risque de séquelles neurologiques importantes à long terme. L'incidence et la persistance d'anémie chez les patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque pourrait potentiellement contribuer à ces séquelles neurologiques. Le premier objectif de cette étude est de déterminer l'incidence et la persistance l'anémie au congé des soins intensifs pédiatriques chez les patients ayant subi une chirurgie cardiaque avant l'âge de 6 mois. Le deuxième objectif est d'évaluer si l'anémie au congé des soins intensifs est associée à un moins bon devenir neurologique à 24 mois chez ces enfants. Cette étude comporte 2 parties. La première est une partie rétrospective incluant tous les patients ayant subi une chirurgie cardiaque avant l'âge de 6 mois, depuis 2013 et qui sont suivis à la clinique de neuro-cardiaque du CHU Sainte-Justine (CINC). La dernière hémoglobine mesurée au congé des SIP sera identifiée. La deuxième partie est une étude prospective de tous les patients qui subiront une chirurgie cardiaque avant l'âge de 6 mois et qui seront aussi suivis à cette même clinique. Une formule sanguine complète et un bilan de fer seront effectués chez ces enfants au congé des SIP puis au suivi de 4, 8, 12 et 24 mois. Les enfants de la partie rétrospective qui n'ont pas encore 24 mois au début de l'étude auront aussi un suivi prospectif avec une formule sanguine et bilan de fer à leur rendez-vous de visite à la clinique CINC jusqu'à l'âge de 24 mois. À 24 mois, les enfants passeront tous le test d'évaluation neurodéveloppementale BAYLEY tel que fait de routine actuellement à la clinique CINC. Un niveau d'hémoglobine mesuré de manière non-invasive par l'appareil Massimo Pronto sera fait chez tous les enfants suivis prospectivement au même moment que leur prise de sang pour leur formule sanguine et le bilan de fer.

## PROGRAMME DE STAGE D'INITIATION À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DU CENTRE DE RECHERCHE CHU SAINTE-JUSTINE – ÉTÉ 2018



L'analyse de l'incidence et la persistance de l'anémie sera présentée de manière descriptive. Les patients seront stratifiés selon leur score de sévérité de maladie (RASCH score, PRISM, PELOD), leur âge et leur sexe. Une analyse de régression sera faite pour déterminer la corrélation entre l'anémie et le devenir neurologique à 2 ans. Finalement, la corrélation entre la mesure d'hémoglobine avec l'Appareil Massimo Pronto et la prise de sang (gold standard) sera mesuré et présenté par un coefficient de corrélation.

### Objectifs de stage

Le stagiaire sera responsable de la partie rétrospective de l'étude qui consistera principalement en une revue de dossiers sur notre banque de données informatisée, l'analyse des résultats, l'écriture d'un abstract et soumission pour présentation dans un congrès national ou international.

### Mots clés

Anémie, chirurgie cardiaque, pédiatrie, soins intensifs, devenir neurologique

---

# L'impact de l'implantation d'un « PAD bundle » aux soins intensifs pédiatriques

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 4**

## Équipe de recherche

Laurence Ducharme-Crevier MD MSc  
Professeure associée de clinique, Département de Pédiatrie, Université de Montréal  
Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine

Lise De Cloedt MD  
Fellow aux soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine

Guillaume Emeriaud MD PhD  
Professeur agrégé de Clinique, Département de Pédiatrie, Université de Montréal  
Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine

Annie Lavoie B.Pharm MSc  
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.  
Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine

Marie-Élaine Metras Pharm.D MSc.  
Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.  
Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine

Axe de recherche : Maladies infectieuses et soins aigus

## Coordonnées

lducharmecrevier@gmail.com

## Description du projet

Les patients critiqueusement malades reçoivent beaucoup de médication à visée analgésique et sédative pendant leur hospitalisation aux soins intensifs pédiatriques (SIP), et ce de façon souvent excessive. Le séjour aux SIP peut aussi se compliquer d'un délirium pour environ un tiers des patients. L'implantation d'un outil clinique spécifique pour la douleur, l'agitation et le délirium permet d'évaluer les besoins des patients et de diriger le traitement médical en fonction. En 2016, la société européenne de soins intensifs pédiatriques et néonataux a recommandé l'utilisation de différentes échelles pour l'évaluation de la douleur, de l'agitation et du délirium aux SIP.

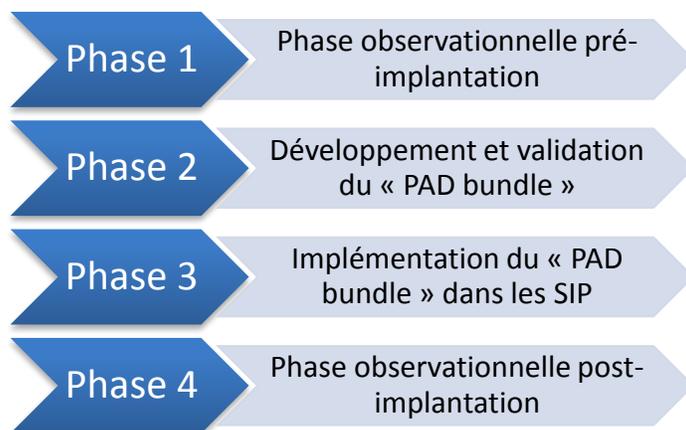
Dans ce contexte d'amélioration de la qualité des soins données aux patients de SIP, nous désirons implanter un outil clinique spécifique pour la douleur, l'agitation et le délirium dans notre unité de SIP afin de répondre à ce nouveau standard de soins. Cet outil est couramment appelé dans la littérature anglophone le « PAD bundle ». Nous désirons donc étudier l'impact et le processus

PROGRAMME DE STAGE D'INITIATION À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DU CENTRE DE  
RECHERCHE CHU SAINTE-JUSTINE – ÉTÉ 2018

d'implantation d'un « PAD bundle » dans nos SIP. Il s'agira de la 1<sup>ière</sup> étude prospective sur ce sujet en pédiatrie.

Le but de cette étude prospective avant-après est de 1) évaluer les effets de l'implantation d'un « PAD bundle » dans notre unité de SIP sur le taux de diagnostic de délirium, l'utilisation de médication analgésique et sédatrice et le traitement non-pharmacologique et pharmacologique du délirium. Le 2<sup>e</sup> but est de traduire le « Cornell Assessment Pediatric Delirium » (outil de dépistage du délirium en pédiatrie) en français et de décrire ce processus d'implantation. Nous faisons l'hypothèse que l'implantation de cet outil dans nos SIP augmentera le taux de diagnostic de délirium, diminuera la médication analgésique et sédatrice utilisée et augmentera le traitement non-pharmacologique et pharmacologique du délirium.

En résumé, l'étude se déroulera selon le schéma suivant :



L'étudiant qui sera lié à ce projet participera à toutes les étapes de ce projet. Nous espérons débiter la phase 1 en mai 2018. L'étudiant aura la chance de participer à la création du « PAD bundle » pendant son stage et à la collecte de données. S'il le désire, il sera possible de participer à la rédaction d'un article scientifique.

### Mots clés

Delirium, agitation, douleur, soins intensifs pédiatriques

# Pied cavovarus chez les joueurs de soccer selon l'âge et le niveau

Numéro de l'offre de stage : **No. 5**

## Équipe de recherche

Nault, Marie-Lyne M.D., Ph.D.

Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Axe de recherche : Maladies musculosquelettiques et réadaptation

## Coordonnées

marie-lyne.nault@umontreal.ca

## Description du projet

Il existe différentes configurations des os du pied, variant du pied planovalgus (pied plat) au pied cavovarus (pied creux). L'alignement du pied a été associé à certaines pathologies comme les fractures de stress ou les entorses de cheville<sup>1</sup>. Une récente étude sur une population de militaires a démontré que sur une période de un an, les sujets avec pieds creux avaient 52% moins de chance de souffrir d'une entorse de cheville<sup>2</sup>.

Le soccer est un sport reconnu comme à risque pour les blessures de pied-cheville<sup>3</sup>. La seule étude qui a révisé spécifiquement l'anatomie des pieds des joueurs de soccer a démontré une différence entre un groupe de 15 joueurs de soccer et 15 contrôles<sup>4</sup>.

L'objectif principal de cette étude est de caractériser l'alignement du pied des joueurs de soccer selon l'âge et le niveau atteint. L'objectif secondaire est d'évaluer le type d'alignement avec la prévalence d'entorse de cheville.

Une étude observationnelle sera menée. Des joueurs de soccer de différents niveaux, de 10 à 40 ans seront recrutés. Après avoir signé le formulaire de consentement, ils répondront à un questionnaire court incluant des données démographiques (âge, niveau et nombre d'heure par semaine de soccer, autre sport pratiqué, taille de chaussure, histoire de blessure au pied-cheville) de même qu'un questionnaire de qualité de vie (FAAM), traduit et validé en français. Ensuite, la

---

<sup>1</sup> Kaufman et al., "The Effect of Foot Structure and Range of Motion on Musculoskeletal Overuse Injuries."

<sup>2</sup> Cameron et al., "O11 Association between Foot Structure and Subsequent Ankle Injury in a Young and Active Military Population."

<sup>3</sup> Ekstrand and Tropp, "The Incidence of Ankle Sprains in Soccer."

<sup>4</sup> Azevedo et al., "Plantar Pressure Asymmetry and Risk of Stress Injuries in the Foot of Young Soccer Players."

## PROGRAMME DE STAGE D'INITIATION À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DU CENTRE DE RECHERCHE CHU SAINTE-JUSTINE – ÉTÉ 2018

répartition des forces au sol de leurs pieds nus sera évaluée à l'aide d'une plate-forme de force portative.

Une analyse de régression logistique sera faite avec comme variable dépendante un pied cavus ou non. Les variables indépendantes seront l'âge et le niveau de soccer pratiqué. Ensuite, une comparaison avec des tests t des groupes cavus et neutre ou planus sera fait pour les antécédents de blessure au pied.

### Mots clés

Médecine sportive, Pieds cavovarus (pied creux), Soccer



Centre de recherche  
**CHU Sainte-Justine**

Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal



Centre de recherche  
CHU Sainte-Justine

Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

# Les lipoxines : une nouvelle avenue thérapeutique pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 6**

## Équipe de recherche

Nicolas Dumont , Pht , Ph.D.

Professeur adjoint, Université de Montréal

Chercheur, CHUSJ, Axe des maladies musculosquelettiques et réadaptation

## Coordonnées

ndumont222@gmail.com

## Description du projet

**PROBLÉMATIQUE :** La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie grave entraînant la fragilité des fibres musculaires et la perte irréversible de la fonction des muscles. De plus, la présence d'une réaction inflammatoire chronique a également un effet néfaste sur la régénération des muscles dystrophiques. Jusqu'à ce jour, les glucocorticoïdes sont les seuls médicaments qui peuvent ralentir la progression de la maladie via leur effet anti-inflammatoire, cependant, ils ont des effets secondaires néfastes qui nuisent à l'activité des cellules souches musculaires qui sont responsables de la guérison des muscles. Afin de trouver un médicament plus efficace, nos recherches étudient une nouvelle classe de molécules, nommées lipoxines, qui ont une puissante capacité de diminuer la réaction inflammatoire (sans les effets secondaires néfastes) tout en stimulant l'activité des cellules souches musculaires. **OBJECTIF ET HYPOTHÈSE :** Le but de ce projet de recherche est de déterminer le potentiel thérapeutique des lipoxines sur la guérison des muscles dystrophiques comparativement au traitement standard (glucocorticoïdes). Nous émettons l'hypothèse que les lipoxines seront plus efficaces que le traitement standard pour améliorer la fonction des muscles dystrophiques car, contrairement aux glucocorticoïdes, les lipoxines vont stimuler la fonction des cellules souches musculaires en plus diminuer la réaction inflammatoire chronique. **MÉTHODES :** Nous allons utiliser un modèle murin de DMD couramment utilisé, les souris mdx. Nous allons injecter les souris quotidiennement de façon intra-péritonéale avec 3 différents traitements : 1) un salin (groupe contrôle), 2) les lipoxines (groupe expérimental) et 3) le glucocorticoïde deflazacort (groupe standard). Nous allons ensuite mesurer l'effet des traitements sur la fonction musculaire in situ (vitesse et distance de marche des souris) et ex vivo (force, vélocité, et endurance des muscles). Nous allons ensuite mesurer l'état de régénération du muscle grâce à plusieurs analyses immunohistologiques pour quantifier la taille des fibres, la fibrose, l'inflammation et la densité de cellules souches musculaires.

PROGRAMME DE STAGE D'INITIATION À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DU CENTRE DE  
RECHERCHE CHU SAINTE-JUSTINE – ÉTÉ 2018



Centre de recherche  
**CHU Sainte-Justine**  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

**PERTINENCE** : Grâce à leur capacité à diminuer la réaction inflammatoire et à stimuler la fonction des cellules souches musculaires, les lipoxines ont un grand potentiel thérapeutique comparativement au traitement conventionnel, qui pourrait se traduire en une amélioration de la qualité de vie des patients.

**Mots clés**

Muscle, dystrophie, inflammation, cellules souches, physiologie, médecine régénérative, fonction, fibrose



# Involvement of TBC1D24 in resistance to oxidative stress



Numéro de l'offre de stage : No. 7

## Équipe de recherche

Philippe Campeau, M.D.

Médecin généticien, CHU Sainte-Justine

Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Axe de recherche : Maladies musculosquelettiques et réadaptation

## Coordonnées

p.campeau@umontreal.ca

## Description du projet

Mutations in TBC1D24 cause DOORS syndrome (Deafness, Onychodystrophy, Osteodystrophy, mental retardation and Seizures), myoclonic epilepsy and early infantile epilepsy. We have previously reported 11 patients from 9 unrelated families with DOORS syndrome<sup>1</sup>. TBC1D24 has been implicated in the regulation of synaptic vesicle trafficking and proper neurotransmitter release<sup>2,3</sup>. Recent studies have also highlighted a role of TBC1D24 in the oxidative stress response, resulting in neuroprotection<sup>4</sup>. To characterize the mechanisms that are responsible for the phenotype observed in patients harboring TBC1D24 mutations, we identified proteins that interact with TBC1D24 using mass spectrometry. We found many proteins implicated in the regulation of intracellular and mitochondrial calcium (Ca<sup>2+</sup>) homeostasis like SERCA2, LETM1, MAIP1 and FUNDC1<sup>5,6</sup>. Another candidate, ARL6IP5, has been shown to increase the expression of Nrf2 upon neuronal damage<sup>7</sup>, a master regulator of the antioxidative response<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Campeau PM et al. The genetic basis of DOORS syndrome: an exome-sequencing study. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):44-58.

<sup>2</sup> Sheehan P and Waites CL. Coordination of synaptic vesicle trafficking and turnover by the Rab35 signaling network. *Small GTPases.* 2017 Jan 27:1-10.

<sup>3</sup> Fischer B et al. Skywalker-TBC1D24 has a lipid-binding pocket mutated in epilepsy and required for synaptic function. *Nat Struct Mol Biol.* 2016 Nov;23(11):965-973.

<sup>4</sup> Finelli MJ et al. The Evolutionarily Conserved Tre2/Bub2/Cdc16 (TBC), Lysin Motif (LysM), Domain Catalytic (TLDC) Domain Is Neuroprotective against Oxidative Stress. *J Biol Chem.* 2016 Feb 5;291(6):2751-63.

<sup>5</sup> Huang E t al. PINK1-mediated phosphorylation of LETM1 regulates mitochondrial calcium transport and protects neurons against mitochondrial stress. *Nat Commun.* 2017 Nov 9;8(1):1399.

<sup>6</sup> König T et al. The m-AAA Protease Associated with Neurodegeneration Limits MCU Activity in Mitochondria. *Mol Cell.* 2016 Oct 6;64(1):148-162.

<sup>7</sup> Zhao X et al., JWA antagonizes paraquat-induced neurotoxicity via activation of Nrf2. *Toxicol Lett.* 2017 Aug 5;277:32-40.

<sup>8</sup> Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, von Knethen A. Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 20;18(12).



Seizure activity is known to induce the production of reactive oxygen species (ROS), which eventually compromise cell survival<sup>9</sup>. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> overload, as well as impaired oxidative stress response, can contribute to the accumulation of ROS, both of which could be regulated by TBC1D24. Sulforaphane, an activator of Nrf2, is in clinical trials for the treatment of Autism Spectrum Disorder<sup>10</sup>, and could be considered in treating TBC1D24 associated disorders as it has emerged as a potential therapeutic target for epilepsy<sup>11</sup>. We hypothesize that TBC1D24 is implicated in calcium homeostasis and plays a role in the regulation of ROS accumulation, which could protect against seizure induced cell damage.

First, we will confirm the interaction of TBC1D24 and the identified interacting proteins by co-immunoprecipitation as well as their sub-cellular localization by confocal microscopy using specific markers for different organelles. Next, we will generate TBC1D24 knockout SH-SY5Y neuronal cell lines using Crispr-Cas9 and inducible cell lines expressing either WT TBC1D24 or the mutants found in DOORS patients, and also generate iPSCs-derived neurons from TBC1D24 patient cells. Using these models, we will measure changes in Ca<sup>2+</sup> homeostasis in response to surges in cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> using fluorescence microscopy. Secondly, we will measure ROS by FACS upon acute and/or prolonged Ca<sup>2+</sup> release. Thirdly, we will monitor the expression of select downstream target genes regulated by Nrf2, and also determine the effect on other genes by RNAseq. Finally, we will determine in vitro if Sulforaphane can protect against some the consequences of TBC1D24 mutations. This will open the door to therapeutic tests in mice, and perhaps one day in patients.

### Mots clés

Épilepsie, stress oxydatif, génétique.

---

<sup>9</sup> Kovac S et al. The Role of Reactive Oxygen Species in Epilepsy. 2016. Cell Med Press ; 1(1):38–52, 2016

<sup>10</sup> Singh K et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Oct 28;111(43):15550-5.

<sup>11</sup> Carmona-Aparicio L et al. Overview of Nrf2 as Therapeutic Target in Epilepsy. Int J Mol Sci. 2015 Aug 7;16(8):18348-67.



Centre de recherche  
**CHU Sainte-Justine**  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

# Characterization of fibronectin mutations leading to scoliosis.

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 8**

## Équipe de recherche

Philippe Campeau, M.D.

Médecin généticien, CHU Sainte-Justine

Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Axe de recherche : Maladies musculosquelettiques et réadaptation

## Coordonnées

p.campeau@umontreal.ca

## Description du projet

We recently identified a new genetic disease caused by fibronectin (FN) mutations, a developmental bone disease called spondylometaphyseal dysplasia (SMD, characterized by scoliosis and abnormal growth plates). Our goal is to better understand how the mutations cause disease, and whether fibronectin mutations also cause the more common scoliosis of adolescence.

For this purpose, ATDC5 cell will be stably transfected with the full-length FN constructs harboring patient mutations. This cell line can undergo chondrogenic differentiation. First, we will test by Western blotting and indirect immunofluorescence whether the mutation causes deficiency secretion. We will analyse by light and transmission electron microscopy the formation of the FN network. We will determine by immunocytochemistry whether the mutant FN affects the formation of these networks including fibrillins, latent TGF- $\beta$  binding proteins (LTBPs), and collagens I, II and III. We will therefore investigate the expression levels of these growth factors and their receptors at mRNA (qPCR) and protein (Western blot, immunofluorescence) levels. The rate and efficiency of chondrocyte differentiation will be indirectly assessed by analysis of gene expression; qPCR will be performed for markers of chondrogenesis (SOX9, COL2A1, and ACAN), as well as for markers of chondrocyte hypertrophy and terminal differentiation (COL10A1, MMP13, RUNX2). The differentiation will also be assessed by histology to determine the shape and alignment of the cells (H&E), the matrix proteoglycans (toluidine blue) and the distribution of FN, both inside and outside the chondrocytes (by immunohistochemistry). These experiments should allow us to determine if the FN mutations found in SMD and in scoliosis lead to chondrocyte dysfunction, abnormal extracellular matrix composition and assembly, or both.

## Mots clés

Maladies osseuses, matrice extracellulaire, génétique.

---

# Identification des protéines neuronales ayant une ancre glycolipidique GPI impliquées dans l'épilepsie

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 9**

## Équipe de recherche

Philippe Campeau, M.D.

Médecin généticien, CHU Sainte-Justine

Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Axe de recherche : Maladies musculosquelettiques et réadaptation

## Coordonnées

p.campeau@umontreal.ca

## Description du projet

Environ un tiers des protéines sont insérées dans les membranes cellulaires; soit par des domaines transmembranaires, ou par l'ajout de lipides à leurs structures, tel que le glycosylphosphatidylinositol (GPI). Les protéines ayant une ancre GPI jouent des rôles clés notamment dans l'embryogénèse, la neurogénèse, et le transfert des signaux cellulaires. Elles sont aussi impliquées dans des maladies telles que la "maladie de la vache folle", et la maladie causant des os souples appelée l'hypophosphatasie.

Jusqu'à 1% de nos protéines sont prédites bioinformatiquement comme ayant possiblement une ancre GPI, mais cela n'a été démontré que pour une minorité d'entre elles, et ces prédictions ont une faible sensibilité et spécificité. De plus, malgré le fait que de nombreuses protéines importantes pour la fonction du cerveau aient des ancras GPI, personne n'a systématiquement analysé quelles sont les protéines du cerveau ayant effectivement un ancre GPI. Nous proposons donc d'utiliser la spectrométrie de masse pour identifier les protéines du cerveau ayant une ancre GPI, et ensuite déterminer la fonction d'une fraction d'entre elles par des expériences dans les cellules et dans les souris. Ces expériences nous permettront de comprendre comment les neurones interagissent entre elles grâce à des protéines ayant des ancras GPI, et elles nous permettront aussi de déterminer quelles sont les protéines responsables de l'épilepsie et de la déficience intellectuelles dans les maladies où la synthèse des ancras GPI est déficiente (par exemple le syndrome de Mabry (gène PIGV)).

### Rôle de l'étudiant dans le projet

L'étudiant isolera des protéines avec ancre GPI de deux sources : des cerveaux entiers et des cellules neuronales en culture. Après avoir rincé les cellules ou les homogénats membranaires, il devra isoler les protéines ayant une ancre GPI en les clivant grâce aux phospholipases C et D. Avant d'envoyer les échantillons en spectrométrie de masse, il devra s'assurer de l'efficacité des manipulations en faisant un Western blot avec des anticorps soit pour : une protéine avec ancre GPI bien connue, une protéine transmembranaire sans ancre GPI, et une protéine cytoplasmique. Une fois la spectrométrie de masse effectuée dans un autre laboratoire, il analysera les données. Il devra déterminer si les protéines identifiées ont déjà bien été caractérisées quant à leur localisation. Il devra aussi regarder la séquence pour déterminer si la protéine possède un potentiel signal de localisation au réticulum endoplasmique et une potentielle séquence de type oméga (pour l'attachement à l'ancre GPI) dans sa région C-terminale. Si de bonnes protéines candidates sont identifiées qui ne sont pas connues comme ayant une ancre GPI, il vérifiera dans des cellules en culture par des Western blots (avec un anticorps spécifique à cette protéine) si la protéine est libérée dans la surface après clivage avec la phospholipase C et D.

### Mots clés

Épilepsie, spectrométrie de masse, génétique.



Centre de recherche  
CHU Sainte-Justine  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

# Identification grâce à un criblage CRISPR-Cas9 de gènes impliqués dans le transport des protéines avec ancre GPI impliquées dans l'épilepsie

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 10**

## Équipe de recherche

Philippe Campeau, M.D.

Médecin généticien, CHU Sainte-Justine

Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Axe de recherche : Maladies musculosquelettiques et réadaptation

## Coordonnées

p.campeau@umontreal.ca

## Description du projet

Le laboratoire s'intéresse à la synthèse et le transport des protéines à ancre GlycosylPhosphatidyInositol (GPI-AP). Des mutations héritées dans les gènes codant pour ces protéines mènent à plusieurs symptômes comme l'épilepsie et la déficience intellectuelle. À travers le séquençage d'exomes de patients avec des phénotypes similaires, il a été possible d'identifier des nouvelles maladies causées par des mutations de gènes dans la voie de la synthèse (GPAA1, PIGP) ou encore du transport de ces protéines pour lequel peu de gènes ont été identifiées à ce jour.

L'objectif de ce projet est d'identifier certains des gènes importants pour ce transport. Pour cela, il faudra identifier par criblage des cellules humaines contenant des défauts génétiques menant à la diminution de protéines à ancre GPI à la surface cellulaire. À partir des gènes identifiés, ceux pouvant affecter le transport vésiculaire seront sélectionnés selon leurs domaines protéiques ou leur fonction connue, pour ensuite confirmer et caractériser leur rôle précis dans le transport des GPI-APs. Le criblage sera effectué en utilisant des cellules haploïdes afin d'abolir complètement les fonctions protéiques avec une seule mutation. Les gènes de tout le génome vont être mutés aléatoirement en utilisant une librairie CRISPR disponible via Addgene. Puis, les cellules avec une diminution d'expression des GPI-APs à leur surface seront sélectionnées par cytométrie en flux avec le marqueur FLAER. Les ARNs guides CRISPR dans ces cellules vont être séquencés et la liste de gènes obtenue sera analysée pour leurs fonctions. Les efforts vont être concentrés sur les protéines dont leur rôle dans la synthèse des ancras GPI n'est pas connu

## PROGRAMME DE STAGE D'INITIATION À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DU CENTRE DE RECHERCHE CHU SAINTE-JUSTINE – ÉTÉ 2018



Centre de recherche  
**CHU Sainte-Justine**  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université   
de Montréal

Pour ces protéines, les effets sur le transport vésiculaire vont être répliqués dans les cellules haploïdes grâce à différents ARNs guides pour le même gène et confirmer la diminution en surface de ces protéines, en plus de corriger le défaut grâce à un cDNA pour ce gène. Dépendamment des protéines identifiées, la localisation cellulaire sera étudiée en utilisant l'immunocytochimie confocale, ainsi que les interactions avec les GPI-APs et autres protéines de transports par co-immunoprécipitation.

Ce projet est important pour comprendre un processus biologique peu étudié, ainsi que des maladies humaines avec l'identification potentielle de mutations dans ces nouvelles protéines de transports.

### Mots clés

Épilepsie, CRISPR, génétique.

---

## Gestion de la douleur aiguë et procédurale chez l'enfant

---

Numéro de l'offre de stage : **No. 11**

### Équipe de recherche

Sylvie Le May inf., PhD

Université de Montréal, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Axe Maladies Musculo-squelettiques et Réadaptation

### Coordonnées

sylvie.lemay@umontreal.ca

### Description du projet

Ce programme de recherche va comprendre plusieurs projets qui seront soumis au programme Fondation des Instituts de Recherche en Santé du Canada pour le concours de Septembre 2018.

Le programme se divise en **deux volets distincts** soit les méthodes pharmacologiques et les méthodes non-pharmacologiques.

**Pour le 1<sup>er</sup> volet**, il est prévu de présenter deux projets. **Le premier projet** concerne la gestion des traumatismes musculo-squelettiques (fractures) à l'urgence et impliquera la comparaison de combinaison d'analgésiques pour le soulagement de la douleur reliée à la manipulation de la fracture. **Le 2<sup>e</sup> projet** concerne le soulagement de la douleur et de l'anxiété d'enfants devant subir un examen radiologique de type résonance magnétique. Ce projet va impliquer un essai clinique à deux bras comprenant de la médication analgésique et anxiolytique.

**Pour le 2<sup>e</sup> volet**, Il est prévu de présenter deux projets. **Le premier projet** concerne l'utilisation de la réalité virtuelle (oculus rift) pour la gestion de la douleur d'enfants devant subir des procédures douloureuses en orthopédie ambulatoire. **Le 2<sup>e</sup> projet** concerne l'utilisation de la réalité virtuelle par immersion pour la gestion de la douleur d'enfants brûlés devant subir des procédures douloureuses lors de débridement de leurs plaies, de changements de pansements ou de séances de physiothérapie.

L'aide demandée serait pour initier des recensions des écrits sur ces principaux sujets pour chacune des études, en faire la synthèse des principaux écrits et préparer une ébauche pour la demande de subvention Fondation. On demanderait également à l'étudiant de se familiariser avec les exigences de la demande Fondation afin de préparer les documents, signatures et autres afin d'aider le chercheur dans la préparation de sa demande. Le chercheur serait bien sûr en charge de la rédaction des protocoles et autres rubriques demandées. Idéalement, les étudiants des programmes de médecine (MD) ou psychologie seraient plus aptes à travailler sur ces projets.

### Mots clés

Douleur, enfants, analgésie, réalité virtuelle, trauma, brûlés, orthopédie, pédiatrie, urgence

---

# Rétablissement de Dérèglements Épigénétiques dans les Cellules Embryonnaires par Édition de l'Épigénome

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 12**

## Équipe de recherche

Dr. Serge McGraw

Professeur Sous-Octroi Adjoint

Département Obstétrique-Gynécologie,

Faculté de Médecine, Université de Montréal

Axe de Recherche : Pathologies foetomaternelles et néonatales

## Coordonnées

Serge.McGraw@recherche-ste-justine.qc.ca

## Description du projet

Dès les premiers jours du développement embryonnaire, les cellules subissent un profond remaniement des modifications épigénétiques, appelé reprogrammation, nécessaire pour le développement futur. Les modifications épigénétiques sont des groupements chimiques apposés sur des gènes qui permettent la régulation de l'expression de ceux-ci en les activant ou en les désactivant à des moments précis. Une de ces modifications, la méthylation de l'ADN, est particulièrement reprogrammée chez le jeune embryon. La perte temporaire des profils de méthylation d'ADN pendant le développement embryonnaire au niveau de certains gènes cause un dérèglement épigénétique héritable (i.e. erreurs épigénétiques transmises de cellule en cellule). Nous ignorons toujours le mécanisme qui permet à ces dérèglements épigénétiques héréditaires de survenir et pourquoi les régions affectées ne peuvent ré-établir leurs modifications épigénétiques initiales. En utilisant une stratégie novatrice d'édition de l'épigénome, notre objectif est de déterminer s'il est possible d'induire la restitution de ces profils de méthylation héritaibles dans des cellules embryonnaires.

## Mots clés

Épigénétique, embryon, développement, cellule souche, CRISPR, biologie moléculaire

---

# Impact d'une exposition embryonnaire à l'alcool sur la programmation de la méthylation de l'ADN

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 13**

## Équipe de recherche

Dr. Serge McGraw

Professeur Sous-Octroi Adjoint

Département Obstétrique-Gynécologie,  
Faculté de Médecine, Université de Montréal

Axe de Recherche : Pathologies foetomaternelles et néonatales

## Coordonnées

Serge.McGraw@recherche-ste-justine.qc.ca

## Description du projet

Le projet suggéré vise à identifier comment la perturbation des modifications épigénétiques chez le jeune embryon peut mener à des problèmes de développement du cerveau. Nous utilisons des modèles innovateurs de souris (syndrome d'alcoolisme foetal) afin de définir à haute résolution la chronologie et l'évolution des dérèglements épigénétiques au cours du développement du cerveau. **Nous sommes à la recherche d'un stagiaire en bio-informatique.** Le stagiaire sera supervisé par un bio-informaticien sénior avec amplement d'expérience dans l'analyse de données de séquençage nouvelle génération (e.g. méthylation ADN, Chip-Seq, RNA-Seq). Lors de son stage d'été, le stagiaire aura un projet qui comprendra l'analyse intégral de données, mais également la programmation et la mise au point de certains pipelines d'analyses pour fin d'automatisation. Une expérience en programmation et/ou Linux est souhaitable.

## Mots clés

Épigénétique, bio-informatique

---



Centre de recherche  
**CHU Sainte-Justine**  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

# Informatisation d'une grille d'examen neurologique

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 14**

## Équipe de recherche

Laboratoire Ala Birca  
Centre de recherche du CHU Sainte-Justine  
Axe pathologies foetomaternelles et néonatales

## Coordonnées

ala.birca@gmail.com

## Description du projet

L'examen neurologique standardisé HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) démontre une excellente sensibilité afin de prédire le développement d'une paralysie cérébrale, séquelle neurologique redoutable. La stratification des risques grâce à un score permet une identification précoce des nourrissons susceptibles de bénéficier d'une intervention qui améliorerait leur pronostic.

Cependant, non seulement l'examen demande du temps pour être administré, mais aussi la saisie des données et le calcul des scores bruts et des percentiles est laborieuse. L'informatisation de cet outil performant permettrait d'épargner du temps qui pourrait être investi dans l'interaction avec les familles, et également conserver et analyser les données à des fins de recherche.

L'objectif de ce stage est donc de créer un outil informatique facilitant la saisie des données, le calcul des scores HINE et le stockage des données pour utilisation future.

## Mots clés

Examen neurologique, outil informatique, bases des données

---

# Le rôle du stress oxydatif dans les maladies cardiovasculaires chez les jeunes diabétiques de type 1 : l'étude CARDEA

---

Numéro de l'offre de stage : No. 15

## Équipe de recherche

Mélanie Henderson

Département de pédiatrie, Université de Montréal

CHU Sainte-Justine, axe de recherche Santé métabolique et cardiovasculaire

## Coordonnées

melanie.henderson.hsj@gmail.com

## Description du projet

L'étude **CARDEA** (*CARdiovascular Disease risk factors in pEdiatric type 1 diAbetes*), en intégrant des technologies novatrices pour identifier les anomalies les plus précocement détectables au niveau des fonctions et structures cardiaques et vasculaires, a été élaborée pour améliorer nos connaissances sur les marqueurs précoces des MCV, leur association avec les habitudes de vie et les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents qui influenceraient le risque de MCV chez les personnes vivant avec le diabète de type 1.

Les marqueurs classiques d'inflammation sont élevés chez les diabétiques de type 1. L'adiponectine est habituellement associée à une meilleure sensibilité à l'insuline, mais au contraire associée à une résistance à l'insuline et un risque accru de MCV chez les diabétiques, chez qui la concentration est élevée. Nous proposons une nouvelle hypothèse mécanistique, basée sur le statut redox, expliquant la présence d'inflammation et du rôle paradoxal de l'adiponectine, menant au développement des MCV dès l'enfance. Notre hypothèse est basée sur un stress oxydatif causé par une modification redox intracellulaire induite par le bris de l'homéostasie d'une molécule oxydante non radicalaire qu'est le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). La réactivité de celui-ci avec les groupements thiols de protéines conduit à leur inhibition, ce qui perturbe la sensibilité du récepteur à l'insuline. La réactivation des protéines oxydées par le  $H_2O_2$  est dépendante du niveau cellulaire de glutathion (GSH). Le GSH est le tampon redox de la cellule, régissant l'état d'oxydation des groupements thiols des protéines. Ce phénomène d'oxydation explique aussi l'activation du NF $\kappa$ B, facteur de transcription essentiel à l'induction et à la maintenance de l'inflammation. L'homéostasie du  $H_2O_2$  est dépendante de sa formation, par la *manganese superoxide dismutase* (MnSOD) de la mitochondrie, et de sa réduction par les glutathion peroxydases (GPx), utilisant le glutathion (GSH) comme

co-substrat. Ainsi, nous proposons de mesurer les niveaux de MnSOD, GPx et GSH chez les sujets de l'étude. Un déséquilibre entre les activités de MnSOD, GPx et la concentration de GSH sera donc un excellent marqueur de l'homéostasie du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Objectifs :** 1) Décrire les profils de biomarqueurs inflammatoires et adipokines ainsi que les profils du métabolisme du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> chez les adolescents avec DT1 et les témoins en santé ; 2) Vérifier les associations entre les marqueurs traditionnels (bilan lipidique, tension artérielle) et les marqueurs novateurs de MCV (structure cardiaque, fonction endothéliale, oxygénation du myocarde) avec : i) les marqueurs inflammatoires et adipokines et ii) les marqueurs du métabolisme du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tout en tenant compte des habitudes de vie et du niveau d'adiposité, chez les adolescents avec DT1 et les témoins en santé.

### **Rôle de l'étudiante**

**1)** Mesurer par ELISA les biomarqueurs inflammatoires suivants : leptine, adiponectine, TNF- $\alpha$ , le récepteur soluble TNA- $\alpha$  et interleukine-6, chez des patients atteints de DT1 et des patients témoins qui ne sont pas atteints de DT1. **2)** Mesurer les marqueurs inflammatoires émergents du DT1 suivant : ICAM-1, VCAM-1 et PAI-1, chez les patients atteints de DT1 et les patients témoins. **3)** Isoler des leucocytes à partir du sang des patients, afin de mesurer par immunobuvardage Western la quantité de *manganese superoxide dismutase* (MnSOD) des mitochondries. **4)** Accompagnement de participants lors de visite d'évaluation. **5)** Recrutement de participants. **6)** Entrée de données.

### **Mots clés**

Diabète de type 1, maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, marqueurs inflammatoires, adipokines

---



# Régulation transcriptionnelle du métabolisme énergétique par les récepteurs nucléaires

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 16**

## Équipe de recherche

André Tremblay

Laboratoire de biologie des récepteurs nucléaires

Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Dépt de biochimie & médecine moléculaire

Dépt d'obstétrique & gynécologie

Université de Montréal

Axe de recherche : Santé métabolique et cardiovasculaire

## Coordonnées

andre.tremblay.1@umontreal.ca

## Description du projet

Le projet consiste à évaluer l'impact de nouvelles approches modulant de façon bénéfique le contrôle transcriptionnel des gènes impliqués dans le métabolisme énergétique.

Au laboratoire, nous étudions les récepteurs de la famille des PPAR ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) qui sont des régulateurs cellulaires essentiels de l'homéostasie du glucose et des acides gras circulants et du métabolisme énergétique. Le projet vise à élucider les mécanismes de régulation de la transcription des gènes par les PPARs et de biogénèse mitochondriale par le facteur thermogénique PGC-1 en relation avec les aspects d'obésité et de diabète.

L'étudiant(e) sera supervisé(e) par le personnel en place pour acquérir une solide formation en biologie cellulaire et moléculaire, et sur différentes approches expérimentales dont le profil génomique et transcriptomique, et la biogénèse et thermogénèse mitochondriale. Ce projet vise à développer des avenues plus efficaces dans notre approche de traitement des conditions comme l'obésité et le diabète.

## Mots clés

Syndrome métabolique, Diabète, Obésité, Génomique, Transcriptome, Biologie cellulaire

---



## Mécanismes moléculaires de la division cellulaire

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 17**

### Équipe de recherche

Gilles Hickson, PhD.

Axe Maladies Virales, Immunitaires et Cancers

Dépt. Pathologie et Biologie Cellulaire, Université de Montréal

### Coordonnées

[gilles.hickson@umontreal.ca](mailto:gilles.hickson@umontreal.ca)

### Description du projet

La division cellulaire est un processus fondamental et conservé, ce qui est essentiel pour l'ensemble du développement. Il s'agit d'un processus en deux étapes : premièrement, au cours de la mitose, les chromosomes dupliqués se séparent aux pôles opposés de la cellule; deuxièmement, au cours de la cytokinèse, la cellule se divise physiquement en deux. Les scientifiques ont observé la cytokinèse pour plus d'un siècle et ont depuis longtemps proposé que les défauts dans le processus peuvent donner naissance au cancer. Toutefois, nous commençons seulement à comprendre comment la cytokinèse est réglementé au niveau moléculaire. Notre objectif est de comprendre comment se produit normalement la cytokinèse, et comment son dysfonctionnement peut favoriser le cancer. En fin de compte, ceci conduira à de meilleurs traitements contre le cancer.

La cytokinèse exige la formation d'une structure dynamique composant de filaments d'actine et de myosine, l'anneau contractile, qui apparaît sous la membrane plasmique de la cellule à l'équateur au cours de l'anaphase. Constriction de cet anneau tire la membrane plasmique vers l'intérieur de la cellule. Par la suite, l'anneau contractile se transforme en structure stable- l'anneau du "midbody", qui est l'endroit où la membrane plasmique doit finalement se résoudre pour générer deux cellules séparées. Nos efforts actuels sont centrés sur la compréhension des mécanismes de cette transformation.

PROGRAMME DE STAGE D'INITIATION À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DU CENTRE DE  
RECHERCHE CHU SAINTE-JUSTINE – ÉTÉ 2018



Centre de recherche  
**CHU Sainte-Justine**

Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

Nous cherchons un stagiaire motivé, ambitieux, et potentiellement intéressé par des études graduées en recherche, pour générer des nouveaux outils pour visualiser les cellules en division par microscopie à temps réel. Le stagiaire obtiendra des connaissances en techniques de pointes en biologie moléculaire et cellulaire, ainsi qu'un aperçu de comment se fait la recherche fondamentale basé sur des hypothèses.

Pour plus d'informations, visitez le site web du laboratoire:

<https://www.webdepot.umontreal.ca/Usagers/hicksong/MonDepotPublic/Labwebsite/Accueil.html>

### Mots clés

Division cellulaire, cytokinèse, cancer. Biologie moléculaire, biologie cellulaire, génétique, biochimie, microscopie à fluorescence à temps réel.

---



Centre de recherche  
CHU Sainte-Justine  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université  
de Montréal

# Rôle du métabolisme des cétones dans la prolifération pathologique vasculaire

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 18**

## Équipe de recherche

Joyal, Jean-Sébastien M.D., Ph.D.

CHU Sainte-Justine

Faculté de Médecine, Université de Montréal

Axe de recherche : santé métabolique et cardiovasculaire

## Coordonnées

js.joyal@umontreal.ca

## Description du projet

Notre laboratoire s'intéresse aux désordres métaboliques associés à la prolifération anormale des vaisseaux sanguins, caractéristique pathologique présente dans certains types de cancers mais également dans les rétinopathies prolifératives. Nos résultats préliminaires montrent que les cellules endothéliales subissent des changements métaboliques en condition de prolifération pathologique, et le récent développement de la technologie de « single cell RNA seq » nous a permis de montrer une perturbation dans le métabolisme des cétones, et ceci spécifiquement dans les cellules endothéliales rétinienne. Plus précisément, la formation des cétones (cétogenèse) est augmentée alors que l'utilisation (cétolyse) est diminuée après ischémie rétinienne induite par l'oxygène (OIR), notre modèle de rétinopathie proliférative. Parmi les enzymes impliquées dans la cétogenèse, l'Hmgcl (HMG-CoA lyase) est une enzyme mitochondrial crucial pour la production de beta-hydroxy butyrate, acetoacetate et acétone, sources alternatives d'énergie et régulateurs métaboliques. Le projet de stage consiste à étudier l'effet d'une délétion du gene Hmgcl spécifique aux cellules endothéliales (CRE-LOX système) sur la prolifération pathologique après OIR. L'étudiant aura pour mission de génotyper les nouvelles générations de souris afin de s'assurer de la présence de la mutation dans le gène Hmgcl et la présence de la recombinase. Les animaux « contrôles » et « mutants » seront par la suite soumis au protocole d'OIR et les niveaux de prolifération pathologique seront analysés par microscopie à fluorescence. L'expression de certains marqueurs métaboliques seront également analysés par microscopie confocale. L'étudiant aura l'opportunité de découvrir la physiologie rétinienne et de disséquer la rétine afin de préparer les coupes de microscopie. Le génotypage sera effectué par PCR après purification de l'ADN. L'étudiant sera sous la direction d'un chercheur postdoctoral qui supervisera le design expérimental et l'enseignement des notions techniques et théoriques.

## Mots clés

Maladie métabolique, prolifération vasculaires, cétones, rétine, génotypage, microscopie.

---



# Lipids and autophagy in age-related macular degeneration

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 19**

## Équipe de recherche

Joyal, Jean-Sébastien M.D., Ph.D.

CHU Sainte-Justine

Faculté de Médecine, Université de Montréal

Axe de recherche : santé métabolique et cardiovasculaire

## Coordonnées

js.joyal@umontreal.ca

## Description du projet

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in adult over fifty. However, drivers of pathological angiogenesis that lead to blindness in wet AMD are not well understood. Autophagy was previously reported to play a potential role in AMD and regulation of lipid metabolism, especially under nutrient starvation. To explore the pathogenesis of AMD, we use mice deficient in Very Low-Density Lipoprotein Receptor (Vldlr), which have elevated serum fatty acid levels and develop retinal angiomatous proliferation (RAP), a subtype of AMD. We have now generated an AMD and autophagy reporter mice model (CAG-RFP-eGFP-LC3) to investigate the role of autophagy as pathological neovessels develop.

To assess the role of lipids and autophagy in AMD, the student will image and quantify the kinetics of autophagy in CAG-RFP-eGFP-LC3; Vldlr<sup>-/-</sup> mice relative to control. Retina from P5 to P17 will be collected, and neovascular lesion development (retinal flat mount), as well as autophagy flux (on retinal cryosections), will be imaged by confocal microscopy. At relevant time points, mRNA (qRT-PCR) and protein (Western Blot) markers of autophagy will be quantified. Finally, using pharmacological agonists or inhibitors of autophagy, we will quantify the autophagy flux and its impact on pathological vascular lesions in our AMD models.

The student will, therefore, contribute to pioneering work exploring the role of autophagy in macular degeneration, one of the leading eye disease worldwide. Findings may also help inform other neurodegenerative conditions, such as Parkinson and Alzheimer's diseases, where autophagy is believed to play an important role.

## Mots clés

Lipids, autophagy, Age-related macular degeneration (AMD), angiogenesis, energy metabolism

---



# Établissement des valeurs de références de résistance pulmonaire chez l'enfant

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 20**

## Équipe de recherche

Dre Francine Ducharme, MD, MSc, FRCP(c)

Professeure titulaire

Départements de pédiatrie et de médecine sociale et préventive, Université de Montréal

Directrice adjointe recherche clinique et transfert des connaissances, Centre de Recherche -  
CHU Sainte-Justine

## Coordonnées

(514) 345-4391 poste 4398

Francine.m.ducharme@umontreal.ca

## Description du projet

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente en pédiatrie. Comme les jeunes enfants ont de la difficulté à effectuer les tests standard de fonction pulmonaire (spirométrie), l'évaluation du contrôle de l'asthme et l'ajustement thérapeutique sont généralement basés uniquement sur les informations cliniques. Heureusement, la mesure d'oscillométrie (OS), une méthode sans effort permet d'obtenir des informations sur l'obstruction pulmonaire chez l'enfant dès l'âge de 2 à 3 ans. La commercialisation de d'instruments portatifs offre maintenant la possibilité de rendre cette technique utilisable dans les bureaux privés.

Les principaux objectifs : Les objectifs de ce projet de recherche sont d'élaborer des valeurs de référence d'oscillation forcée pour les enfants de 2 à 17 ans.

Méthodes : Les enfants de 2 à 17 ans sans antécédent d'asthme ou d'atopie seront approchés dans les cliniques de pédiatrie générale, d'orthopédie et d'ophtalmologie. Après documentation de l'éligibilité et l'obtention du consentement éclairé, des mesures anthropologiques seront obtenues. Puis trois mesures de la résistance respiratoire, par appareil, seront obtenues aléatoirement.

Impact : L'identification des valeurs de référence canadiennes pour les nouveaux outils d'OS portables sont essentielles pour permettre une interprétation objective des résultats. L'utilisation d'OS en ajout de l'évaluation clinique permettra l'identification d'obstruction bronchique précoce ou insoupçonnée et pourra améliorer le contrôle et le traitement optimal de l'asthme chez les enfants.

## Mots clés

Asthme, enfants 2 à 17 ans, tests de fonction pulmonaire (oscillométrie), clinique.

---