



BOURSES IRIC SCIENTIFIQUES DE DEMAIN 2019

PROJETS DE STAGE

INSTITUT DE RECHERCHE
EN IMMUNOLOGIE ET
EN CANCÉROLOGIE



Université 
de Montréal

BOURSES IRIC SCIENTIFIQUES DE DEMAIN 2019

PROJETS DE STAGE

Projet #1	Les mécanismes moléculaires de la division cellulaire Sous la supervision de Vincent Archambault	p. 3
Projet #2	Déterminants structuraux et moléculaires de la sélectivité fonctionnelle des récepteurs couplés aux protéines G Sous la supervision de Michel Bouvier	p. 4
Projet #3	Étude des mécanismes régulant la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules métastatiques Sous la supervision de Sébastien Carréno	p. 5
Projet #4	Ral comme nouveau régulateur de la migration collective Sous la supervision de Gregory Emery	p. 6
Projet #5	Rôle des lipides anioniques du feuillet interne de la membrane plasmique dans la régulation des récepteurs immunitaires Sous la supervision d'Étienne Gagnon	p. 7
Projet #6	Comprendre l'augmentation avec l'âge de la stabilité de la différenciation cellulaire associée aux télomères courts Sous la supervision de Lea Harrington	p. 8
Projet #7	Mécanisme d'autorenouvellement des cellules souches leucémiques : analyses génétiques et pharmacologiques Sous la supervision de Trang Hoang	p. 9
Projet #8	Caractérisation de la protéine motrice mitotique kif14 liée à la progression du cancer Sous la supervision de Benjamin Kwok	p. 10
Projet #9	Évaluation d'inhibiteurs chimiques de protéines motrices <i>in vitro</i> et dans des cellules Sous la supervision de Benjamin Kwok	p. 11
Projet #10	Comprendre la division des cellules souches adultes <i>in vivo</i> Sous la supervision de Jean-Claude Labbé	p. 12
Projet #11	Exploration des approches d'apprentissage machine pour l'harmonisation des données de transcriptomique Sous la supervision de Sébastien Lemieux	p. 13
Projet #12	Élaboration de méthodes d'apprentissage profond pour la médecine de précision Sous la supervision de Sébastien Lemieux	p. 14
Projet #13	Mécanismes d'action des anti-oestrogènes totaux dans les cellules de cancer du sein Sous la supervision de Sylvie Mader	p. 15
Projet #14	Bio-informatique des thérapies personnalisées et ciblées contre le cancer Sous la supervision de François Major	p. 16
Projet #15	Étalonnage des output de protéines Sous la supervision de François Major	p. 17
Projet #16	Optimisation de composés à visée thérapeutique Sous la supervision d'Anne Marinier	p. 18
Projet #17	Rôle de la MAP kinase atypique ERK3 dans la progression du cancer Sous la supervision de Sylvain Meloche	p. 19
Projet #18	Caractérisation des nouveaux effecteurs de la voie Ras / MAPK dans le cancer Sous la supervision de Philippe P. Roux	p. 20
Projet #19	Implication fonctionnelle des événements génétiques sélectionnés lors de l'auto-renouvellement et la transformation leucémique des cellules souches hématopoïétiques Sous la supervision de Guy Sauvageau	p. 21
Projet #20	Stimulation de voies de signalisation impliquées dans la mort cellulaire et la sénescence comme stratégie thérapeutique Sous la supervision de Matthew J. Smith	p. 22
Projet #21	Caractérisation de nouveaux facteurs modulant la signalisation Ras/MAPK Sous la supervision de Marc Therrien	p. 23
Projet #22	Immuno-peptidome dynamique et son importance dans l'immunothérapie de la leucémie Sous la supervision de Pierre Thibault	p. 24
Projet #23	Une nouvelle stratégie pour la découverte d'inhibiteurs de sirtuines Sous la supervision d'Alain Verreault	p. 25
Projet #24	Functional and chemogenomic studies of pediatric acute myeloid leukemia Sous la supervision de Brian Wilhelm	p. 26



Projet de stage #1

Les mécanismes moléculaires de la division cellulaire

Sous la supervision de Vincent Archambault

Unité de recherche sur la régulation du cycle cellulaire

DESCRIPTION DU PROJET

Le cancer est défini par une prolifération cellulaire excessive. Notre laboratoire se concentre sur la compréhension des mécanismes moléculaires qui contrôlent la division cellulaire. En mitose, les chromosomes se condensent et se séparent sur un fuseau de microtubules avant la cytokinèse. Les gènes et protéines impliqués sont fortement conservés entre les espèces et sont souvent mutés dans les cancers. Nous utilisons des cellules en culture et la mouche drosophile comme modèles. Nos découvertes fondamentales font avancer la compréhension moléculaire du processus de la division cellulaire et de sa régulation. Ces connaissances servent de base à la conception de nouvelles thérapies anti-cancer ciblées qui bloquent la division cellulaire. Le sujet spécifique du stage dépendra de ce qui est le plus excitant au laboratoire à ce moment et le choix du projet se fera aussi d'après les préférences de l'étudiant.

Voir le site web externe du labo (avec films) : <http://www.archambault.irc.ca>

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Microscopie
Imagerie
Biologie moléculaire
Biochimie
Génétique

POUR PLUS D'INFORMATIONS

irc.ca/recherche/chercheurs-principaux/vincent-archambault
archambault.irc.ca



Projet de stage #2

Déterminants structuraux et moléculaires de la sélectivité fonctionnelle des récepteurs couplés aux protéines G

Sous la supervision de Michel Bouvier
Unité de recherche en pharmacologie moléculaire

DESCRIPTION DU PROJET

En se basant sur la structure 3D cristalline du récepteur β 2-adrénergique, le laboratoire du Dr Bouvier a identifié des résidus et des domaines de ce récepteur qui jouent un rôle spécifique dans l'activation d'effecteurs en aval (ex : Gs, Gi, β -arrestines, production d'AMPC, activation de MAPK, endocytose, etc.). Cela permet de proposer un principe structurel/moléculaire expliquant la signalisation des protéines G couplées aux récepteurs biaisée par le ligand (ie. différents ligands peuvent moduler distinctement différents effecteurs en aval avec des efficacités variables). Le projet a pour but d'évaluer l'influence de différents domaines et résidus du récepteur dans la réponse sélective fonctionnelle d'une collection de ligand β -adrénergiques. Les profils de réponses obtenus pour différents ligands seront ensuite traduits en termes structurels pour déterminer les états conformationnels du récepteur responsable pour la sélection biaisée fonctionnelle du ligand.

Ce projet devrait fournir de nouvelles connaissances pharmaceutiques et structurales qui pourrait être utilisées pour concevoir de nouvelles catégories de drogues avec une signalisation définie et donc, augmenter leur potentiel thérapeutique.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Mutagenèse dirigée
Culture cellulaire
Expression de protéine hétérologue
Western Blot
ELISA
Utilisation de biosenseurs BRET

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/michel-bouvier



Projet de stage #3

Étude des mécanismes régulant la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules métastatiques

Sous la supervision de Sébastien Carréno

Unité de recherche sur les mécanismes de la morphogénèse cellulaire au cours de la mitose et de la migration

DESCRIPTION DU PROJET

90% des personnes atteintes de cancer meurent des suites de la migration anormale des cellules cancéreuses (ou métastases) dans l'organisme. La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) permet aux cellules d'acquies cette capacité à migrer à travers l'organisme. Ce processus est normalement réservé au développement de l'embryon et est donc bloqué après la naissance. Cependant les cellules cancéreuses sont capables de reprogrammer la TEM afin de migrer et de former des métastases. Comprendre comment les cellules cancéreuses reprogramment la TEM constitue donc un enjeu important pour la recherche fondamentale et biomédicale. Notre laboratoire a découvert un mécanisme qui bloque la TEM dans des cellules saines (JCB 2008, JCB 2011, JCB 2013). Nos travaux suggèrent que les cellules cancéreuses contournent ce mécanisme afin de reprogrammer la TEM et de métastaser. Ce projet vise à mieux comprendre les bases du mécanisme que nous avons identifié et donc de mieux comprendre comment les cellules cancéreuses sont dérégulées. Il revêt une importance capitale puisqu'il permettra de définir des stratégies anti-métastatiques ciblées permettant de lutter contre le cancer.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biologie moléculaire
Biologie cellulaire
Biochimie
Videomicroscopie 5D

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sebastien-carreno



Projet de stage #4

Ral comme nouveau régulateur de la migration collective

Sous la supervision de Gregory Emery

Unité de recherche en transport vésiculaire et signalisation cellulaire

DESCRIPTION DU PROJET

La migration collective est impliquée dans différents événements lors du développement, mais aussi dans certaines maladies, en particulier dans la dissémination de cellules cancéreuses. En utilisant la mouche *Drosophila melanogaster*, nous avons identifié de nouveaux régulateurs de la migration collective qui coordonnent les cellules. Lors de ce stage, l'étudiant analysera plus en détails la fonction d'une kinase impliquée dans ce processus en utilisant des méthodes de pointe de microscopie.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Génétique
Microscopie confocale
Biologie cellulaire
Drosophila melanogaster

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/gregory-emery
emery.iric.ca



Projet de stage #5

Rôle des lipides anioniques du feuillet interne de la membrane plasmique dans la régulation des récepteurs immunitaires

Sous la supervision d'Étienne Gagnon

Unité de recherche en immunobiologie du cancer

DESCRIPTION DU PROJET

This project aims to determine the role of anionic lipids, such as phosphatidylserine, in regulating the activation of immune receptors such as CD2 in T cells. We have already shown that the TCR components CD3 chains are dynamically bound to the inner leaflet through electrostatic interactions between the positively charged amino acids with the cytoplasmic domains of the TCR-CD3 chains and the negatively charged phosphatidylserine of the PM. This, we showed, was directly linked to the innate control of the phosphorylation of the TCR. We have now identified a new immune receptor, CD2, also expressed at the surface of T cells which shows the same electrostatic signature in amino acid composition as the TCR-CD3 cytoplasmic chains; however nothing is known about how this receptor's phosphorylation and function is regulated by such interaction. The proposed project aims to study the binding capacity of the CD2 cytoplasmic chains with the PM to determine if a similar mechanism in receptor activation control is in place when compared to TCR-CD3. These results would form the basis of an article, but also additional long-term funding for the lab. Finally gaining insights into how phospholipids, such as phosphatidylserine, modulate immune receptor sensitivity may enable us to design novel therapies to treat immune defects such as cancer and autoimmunity.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Production et purification de protéines

Test FRET *in vitro* et *in vivo* (Fluorescence Resonance Energy Transfer)

Cytométrie en flux

Culture cellulaire

Biologie moléculaire

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/etienne-gagnon



Projet de stage #6

Comprendre l'augmentation avec l'âge de la stabilité de la différenciation cellulaire associée aux télomères courts

Sous la supervision de Lea Harrington

Unité de recherche de l'homéostasie de la longueur des télomères et instabilité génomique

DESCRIPTION DU PROJET

To assess whether human cells of different ages (in culture, or isolated from different aged individuals) possess a different ability to respond to differentiation inducing cues by virtue of their telomere status. Human cells will be grown in culture and stimulated to differentiate using different agents. The effect of cell age, donor age, and telomere integrity will be compared, with the goal of answering the question whether the telomere instability associated with older aged cells leads to a defect in cell differentiation stability.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire
Cytométrie de flux
Western blot
qPCR
Immunoprécipitation de chromatine
Essai de différenciation cellulaire
Immunofluorescence (qFISH)
Fragment de restriction des télomères (TRF blot)
Biologie moléculaire

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/lea-harrington



Projet de stage #7

Mécanisme d'autorenouveau des cellules souches leucémiques : analyses génétiques et pharmacologiques

Sous la supervision de Trang Hoang

Unité de recherche en hématopoïèse et leucémie

DESCRIPTION DU PROJET

Les leucémies aiguës sont maintenues par une sous-population rare de cellules souches leucémiques qui peuvent échapper à la chimiothérapie. Nous avons identifié de nouveaux inhibiteurs pharmacologiques des cellules souches leucémiques. Le projet consiste à déterminer les mécanismes moléculaires par lesquels ces composés révèlent les vulnérabilités des cellules souches leucémiques.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Utilisation de souris transgénique (modèle de leucémies aiguës)

Cytométrie en flux

Purification cellulaire

RT-PCR

Culture cellulaire

Test de transplantation

Analyse des courbes dose-réponse

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/trang-hoang



Projet de stage #8

Caractérisation de la protéine motrice mitotique kif14 liée à la progression du cancer

Sous la supervision de Benjamin Kwok

Unité de recherche sur la biologie chimique de la division cellulaire

DESCRIPTION DU PROJET

The mitotic kinesin kif14 has been shown to be overexpressed in multiple cancers. Its overexpression correlates positively with disease progression and poor prognosis. In addition, kif14 is a prime candidate oncogene on chromosome 1q32, a hot spot of genomic gain found in many of these cancers. Depletion of kif14 in cultured human cancer cells lead to chromosome segregation defects, cytokinesis failure, and apoptosis. Despite its importance, kif14 is one of the most understudied kinesins. There are less than 40 articles on kif14 published to date. The molecular basis of kif14's role in tumorigenesis and in mitosis remains largely unknown. We have successfully purified active recombinant kif14 constructs and solved the crystal structure of Kif14 motor domain (Arora et al., J Mol Biol. 2014). Our data revealed many properties of Kif14 that are distinctly different from conventional microtubule-based motors. The goal of the internship project is to understand how these characteristics link to kif14 functions and to validate our findings in living cells. Results obtained from this study will be crucial to understand kif14's role in cell division and tumorigenesis.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biologie moléculaire
Biochimie des protéines
Microscopie à haute résolution
Culture cellulaire

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/benjamin-kwok



Projet de stage #9

Évaluation d'inhibiteurs chimiques de protéines motrices *in vitro* et dans des cellules

Sous la supervision de Benjamin Kwok

Unité de recherche sur la biologie chimique de la division cellulaire

DESCRIPTION DU PROJET

The formation of the mitotic spindle, a microtubule-based machine, is required for chromosome segregation during cell division. Inhibition of spindle assembly blocks cell division and is a viable mean to treat cancer. Paclitaxel, one of the most successful chemotherapeutics, targets tubulin, which is the building block of microtubules, and inhibits its polymerization dynamics. However, its success has been limited by the development of drug resistance in patients. Therefore, alternative strategies are needed to overcome this hurdle. Kinesin motor proteins which have the ability to control microtubule organization and polymerization dynamics provide attractive targets for chemical inhibition. Recently, we have completed two high-throughput screens to identify small molecule chemical inhibitors for kinesins. From 110,000 compounds that we have screened, we obtained about more than one hundred candidate hits with different level of selectivity against different kinesin families. We have now completed the initial phase of characterizing the candidate hit compounds *in vitro* using biochemical assays and in cells using high-resolution microscopy. In fact, we have published the characterization of one of these compounds recently (Talje et al., FEBS Lett. 2014). This internship project is to help determine the precise mechanisms of action of these kinesin inhibitors on enzymatic activity of the motor proteins and their impact on mitotic processes such as spindle assembly and chromosome segregation. Our ultimate goal is to understand how we can use these small molecules to suppress cell proliferation as a way to treat cancer.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biochimie
Culture cellulaire
Microscopie

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/benjamin-kwok



Projet de stage #10

Comprendre la division des cellules souches adultes *in vivo*

Sous la supervision de Jean-Claude Labbé

Unité de recherche en division et différenciation cellulaire

DESCRIPTION DU PROJET

Comment les cellules souches adultes se divisent-elles *in vivo*, en réponse aux signaux provenant de leur niche? L'absence de modèle pour visualiser les cellules souches *in vivo* a largement empêché d'obtenir une réponse à cette question. Nous avons développé une nouvelle méthode pour visualiser la division des cellules souches adultes *in vivo*, en utilisant le nématode *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) comme organisme modèle. Des analyses par génétique ont démontré que certaines voies de signalisations sont essentielles pour coordonner la division des cellules souches lors du développement et du vieillissement des animaux. Nous cherchons des étudiants motivés à poursuivre la caractérisation de certains régulateurs de ces voies de signalisation afin de mieux comprendre leur activité dans la division des cellules souches, en utilisant des essais de génétique et d'imagerie à haute résolution.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

ARN interférent
Analyse génétique
Imagerie *in vivo* en temps réel
Analyse quantitative d'images
Caenorhabditis elegans

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/jean-claude-labbe



Projet de stage #11

Exploration des approches d'apprentissage machine pour l'harmonisation des données de transcriptomique

Sous la supervision de Sébastien Lemieux

Unité de recherche en bio-informatique fonctionnelle et structurale

DESCRIPTION DU PROJET

Le but de ce stage est d'explorer les techniques de normalisation des jeux de données de transcriptomique dans l'optique d'y détecter et de supprimer les effets de "batch" qu'ils pourraient présenter.

L'acquisition des données de séquençage haut-débit permet une vaste gamme d'analyses transcriptomiques allant de l'annotation fonctionnelle de gènes jusqu'à un diagnostic moléculaire raffiné. Toutefois, des défis de taille persistent lorsqu'il s'agit d'harmoniser les jeux de données de différentes provenances. Du personnel qui manipule les échantillons au modèle d'appareil utilisé pour faire le séquençage, les sources d'artefacts introduits dans les jeux de données sont nombreuses. Ces artefacts, lorsqu'ils ne sont pas gérés correctement peuvent causer de graves déviations dans l'interprétation des données.

Le but de notre projet est d'explorer les algorithmes de correction qui tentent de normaliser et supprimer ces effets de "batch" et d'en identifier les avantages et les failles. Ces algorithmes seront testés sur des données fictives et réelles en combinaison avec un algorithme en développement au laboratoire visant la détection des effets de "batch" suivant une approche non-linéaire. Enfin, nous tenterons de normaliser des données de séquençage réelles avec la meilleure technique identifiée pour permettre une réduction efficace des artefacts présents.

L'harmonisation des données de transcriptomique est cruciale puisqu'elle permet d'augmenter significativement la puissance de nos analyses bioinformatiques et rend possible la comparaison de données ayant des provenances et des conditions expérimentales variables. Ce sujet est donc un enjeu central en bioinformatique et mérite une grande attention dans l'état actuel des choses.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Bio-informatique
Python, Biopython, NumPy, SciKitLearn, Keras, R, Statistiques

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sebastien-lemieux



Projet de stage #12

Élaboration de méthodes d'apprentissage profond pour la médecine de précision

Sous la supervision de Sébastien Lemieux

Unité de recherche en bio-informatique fonctionnelle et structurale

DESCRIPTION DU PROJET

Le but de ce stage est d'élaborer des méthodes d'apprentissage profond pour l'intégration de jeux de données d'expression de gènes hétérogènes dans le but de créer une plateforme d'analyse jointe.

L'analyse transcriptomique consiste en une quantification de tous les gènes exprimés dans la cellule, résultant en une vue d'ensemble sur l'état cellulaire. C'est une méthode versatile très prometteuse pour la médecine personnalisée. Cependant, il existe deux méthodes radicalement différentes pour quantifier l'expression génique : les puces à ARN et le séquençage à haut débit. Ces deux méthodes donnent des vues différentes du même phénomène et donnent des résultats incompatibles numériquement. Typiquement, les analyses transcriptomiques impliquent des petites tailles d'échantillons, surtout dans le cas d'études faites sur des échantillons humains. Or, vu la disparité entre les méthodes d'analyse transcriptomique, pour une même maladie il existe des quantifications faites par les deux méthodes. Ceci pose un problème de taille quand on tente d'élaborer des approches de médecine personnalisée. En effet, il y a un gain non négligeable pour obtenir des observations robustes ainsi que la détection d'événements biologiques rares.

Dans un premier temps, le but de notre projet est d'explorer les approches d'apprentissage automatique non supervisé pour intégrer les données provenant de différentes plateformes de quantification. Ensuite, le but ultime serait de créer une base de connaissances (knowledge base) en intégrant dans la nouvelle plateforme d'analyse les données cliniques disponibles.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Apprentissage profond
Programmation
Algorithmes

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sebastien-lemieux



Projet de stage #13

Mécanismes d'action des anti-oestrogènes totaux dans les cellules de cancer du sein

Sous la supervision de Sylvie Mader

Unité de recherche en criblage moléculaire dans le traitement du cancer du sein

DESCRIPTION DU PROJET

Environ 2/3 des tumeurs mammaires expriment ou sur-expriment le récepteur des œstrogènes et leur croissance est stimulée par les œstrogènes. Les anti-œstrogènes sont des inhibiteurs compétitifs du récepteur des œstrogènes. On distingue deux classes d'anti-œstrogènes, qui agissent par des mécanismes différents. Le but de ce projet est de caractériser les mécanismes d'action des anti-œstrogènes totaux tels que le fulvestrant, utilisés en thérapie de deuxième ligne pour les tumeurs qui sont résistantes au tamoxifène. Nos résultats indiquent que les anti-œstrogènes totaux induisent une SUMOylation du récepteur et son interaction avec un complexe de remodelage de la chromatine. Le but de ce stage est de caractériser l'importance de ces effets dans l'anti-œstrogénicité du fulvestrant.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire
Immunobuvardage de type western
Immunoprécipitation de chromatine
Tests luciférase

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sylvie-mader



Projet de stage #14

Bio-informatique des thérapies personnalisées et ciblées contre le cancer

Sous la supervision de François Major
Unité de recherche en ingénierie des ARN

DESCRIPTION DU PROJET

Notre programme de recherche propose une approche assistée par ordinateur pour analyser les gènes exprimés dans les cellules cancéreuses d'un patient et concevoir des thérapies basées sur l'ARNi ciblées et personnalisées qui normalisent l'expression génique dans ces cellules cancéreuses seulement. Nous développons un pipeline en quatre étapes. Ce projet vise à appliquer et développer des algorithmes dans deux de ces étapes qui concernent : i) l'analyse de la teneur en ARN des cellules cibles; et, ii) l'élaboration de stratégies de ciblage pour traiter la transformation phénotypique du cancer dans ces cellules.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Plusieurs bases de données et plusieurs outils pour l'analyse des données RNA-seq
Analyse systématique et intégrative de grandes listes de gènes
Analyse et la visualisation de graphes.

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/francois-major



Projet de stage #15

Étalonnage des output de protéines

Sous la supervision de François Major
Unité de recherche en ingénierie des ARN

DESCRIPTION DU PROJET

The objective of this project is to calibrate the miRBooking software to predict protein output. MiRBooking is a software to determine miRNA interactions in the transcriptome and silencing effect on each gene. This project consists in: i) identify miRNAs binding specific genes at various expression levels in several cell lines using RIP-Seq experiments; and then, ii) experimentally measuring the actual efficiencies of these miRNAs on the expression of target genes' 3'UTR mutants using an inducible bi-fluorescent reporter system in endogenous contexts.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biologie moléculaire
MiRBooking
RIP-seq
RT-qPCR
Northern blots
Gènes rapporteurs
Fluorescence

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/francois-major



Projet de stage #16

Optimisation de composés à visée thérapeutique

Sous la supervision d'Anne Marinier

Unité de recherche en chimie médicinale

DESCRIPTION DU PROJET

Ce stage en chimie organique et médicinale s'effectuera au sein de la plateforme de chimie médicinale de l'Institut de Recherche en Immunologie et Cancérologie (IRIC) sur le campus de l'Université de Montréal. Durant son stage, l'étudiant travaillera avec une équipe expérimentée de chimistes sous la supervision directe d'un Ph.D. and/or M.Sc.-level scientist.

En partenariat avec une compagnie pharmaceutique majeure, la plateforme est engagée dans un programme de validation et d'optimisation de molécules biologiquement actives dans différents et stimulants projets de découvertes du médicament. Le travail englobe tous les aspects de la chimie organique de synthèse incluant la préparation, l'isolation, la purification et l'analyse spectrale des molécules nouvellement préparées. L'étudiant aura également un accès privilégié aux données biologiques du programme. Ayant le souci de développer son expertise en chimie organique et médicinale, l'étudiant participera à l'analyse de la relation structure-activité des molécules et suggérera de nouvelles directions de synthèses. Le travail nécessitera des aptitudes pour le travail d'équipe et une certaine facilité en communication écrite et orale. La tenue impeccable d'un livre de laboratoire est aussi essentielle à la fonction.

Au cours de son stage, l'étudiant travaillera au sein d'une équipe multidisciplinaire (chimistes, biologistes, pharmacologistes, toxicologistes, chemo-informaticiens etc...) ayant une expérience approfondie de la découverte du médicament. L'étudiant sera exposé à tous les aspects du processus de découvertes du médicament et aura la chance de contribuer de façon significative à un projet de recherche prometteur de chimie médicinale en découvertes du médicament dans le contexte d'une alliance université-industrie.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Chimie organique de synthèse:
Préparation, isolation, purification et analyse spectrale

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/anne-marinier



Projet de stage #17

Rôle de la MAP kinase atypique ERK3 dans la progression du cancer

Sous la supervision de Sylvain Meloche

Unité de recherche en signalisation et croissance cellulaire

DESCRIPTION DU PROJET

ERK3 and ERK4 define a distinct subfamily of atypical MAP kinases. These kinases display a number of structural, regulatory and functional characteristics that distinguish them from conventional MAP kinases like ERK1/2. Little is known about their regulation and biological functions. Recent findings from our laboratory suggest that ERK3 plays a key role in tumor progression by stimulating migration and invasiveness of cancer cells. High expression of ERK3 is associated with shorter metastasis-free survival and overall survival in breast cancer patients. We have identified a genetic program that links ERK3 signaling to a network of proteins associated with tumor metastasis. The objective of this project is to characterize the mechanism underlying the regulation of these gene targets by ERK3 and test their contribution to the tumorigenic process.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

- Biologie moléculaire
- Biologie cellulaire
- Interférence à l'ARN
- Édition génique par CRISPR/Cas9
- Culture cellulaire
- Études d'expression génique et protéique
- Essai de phosphorylation protéique
- Essais de prolifération, de migration et d'invasion cellulaire
- Essais de de métastase in vivo
- Xénogreffes de souris

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sylvain-meloche



Projet de stage #18

Caractérisation des nouveaux effecteurs de la voie Ras/MAPK dans le cancer

Sous la supervision de Philippe P. Roux

Unité de recherche en signalisation cellulaire et protéomique

DESCRIPTION DU PROJET

The Ras/MAPK signalling pathway becomes activated in response to most growth factors and controls essential biological processes, including cell cycle progression, cell differentiation, survival and motility. Activating mutations in components of this pathway are frequently found in human tumours, such as in pancreatic (90%), colon (50%), thyroid (45%) and ovarian cancers (36%), as well as in melanoma (63%). Using proteomics approaches, we have identified several proteins that appear to be regulated by Ras/MAPK signalling, and are currently characterizing their roles in normal and cancer cells. The project will involve characterizing these proteins as potential novel effectors of the Ras/MAPK pathway, as they may be involved in tumorigenesis and represent novel therapeutic targets.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire
Transfection
Immunoprécipitation
Western Blot
Analyse de spectrométrie de masse
Autres techniques de biologie moléculaire et cellulaire

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/philippe-roux



Projet de stage #19

Implication fonctionnelle des événements génétiques sélectionnés lors de l'auto-renouvellement et la transformation leucémique des cellules souches hématopoïétiques

Sous la supervision de Guy Sauvageau

Unité de recherche en génétique moléculaire des cellules souches

DESCRIPTION DU PROJET

Next-generation sequencing has greatly refined the genetic and transcriptional landscapes of hematopoietic cells. Newly uncovered mutations and pathways are now thought to play key roles in governing the fate of the hematopoietic system, but until now have not been confirmed experimentally. We now envision to functionally test the implication of some of these genetic events in the self-renewal of hematopoietic stem cells as well as in the induction of acute leukemia transformation.

The selected student will actively participate in every stages of the project, from the molecular sub-cloning of candidate genes, the production of transducing viral particles, the handling of primary human samples to the final analysis of hematopoietic cell biology using well-established cell-based assays.

Along the way, recent genetic engineering technologies such as shRNA and CRISPR shall be implemented to knock-down additional transcripts of interest in various cell systems (cord blood cells, AML cell lines, primary AML cells) to assess their molecular functions in acute myeloid leukemia progression and stem cell biology.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire
Cytométrie en flux
Clonage
qPCR

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/guy-sauvageau



Projet de stage #20

Stimulation de voies de signalisation impliquées dans la mort cellulaire et la sénescence comme stratégie thérapeutique

Sous la supervision de Matthew J. Smith

Unité de recherche en signalisation dans le cancer et biologie structurale

DESCRIPTION DU PROJET

The RAS GTPases are fundamental regulators of normal development, causative agents in an extraordinary number of human cancers, and key determinants in several developmental disorders termed RASopathies. RAS proteins are encoded by three proto-oncogenes: HRAS, KRAS and NRAS. Of these, KRAS mutations are most frequent in human cancers, present in 22% of all tumours and 61% of pancreatic, 33% of colon and 17% of lung cancers. These are amongst the most clinically refractory cancers we have today, representing the first, third and fourth leading causes of cancer death worldwide. Despite extensive effort over three decades, there remain no clinically successful drugs that target RAS itself. We thus require new approaches to target these cancer-causing proteins, and current approaches are focus on downstream 'effector' pathways through which RAS transmits its activating signals. Several current therapies target activating pathways via inhibition, but the antithesis of such an approach, rewiring or stimulating pathways that control cell death (apoptosis), should also have efficacy. This internship project will contribute to our work in understanding how RAS interacts with proteins involved in apoptosis and control of cellular senescence. The final objective will be creation of RAS mutants that 'rewire' signaling to effective self-termination, with eventual look to small molecule screens for identification of compounds targeting the characterized mutation sites. To accomplish these aims we need to first characterize how individual RAS and RAS-binding proteins interact in a biochemical and structural sense. The trainee will be involved in cloning, expression and production of these proteins. Upon successful isolation of purified components, we will undergo screens to identify crystallography conditions for eventual structure determination of the RAS-effector complexes. This project will improve our knowledge of RAS biochemistry and biology, with an end goal to better the treatment, diagnosis, and prevention of RAS-driven cancers.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biologie moléculaire
Clonage
Biochimie des protéines
Cristallographie aux rayons X
Culture tissulaire

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/matthew-j-smith/
matt19smith.wix.com/iric



Projet de stage #21

Caractérisation de nouveaux facteurs modulant la signalisation Ras/MAPK

Sous la supervision de Marc Therrien
Unité de recherche en signalisation intracellulaire

DESCRIPTION DU PROJET

La voie de signalisation Ras/MAPK joue un rôle central dans le contrôle de la prolifération cellulaire et son hyperactivation conduit souvent au cancer. La signalisation Ras/MAPK dépend d'un certain nombre de composantes de base incluant un groupe de trois kinases, soit RAF, MEK et MAPK. Nous avons récemment complété un crible fonctionnel à l'échelle du génome (basé sur l'ARN interférant) dans le but d'identifier d'autres facteurs régulant la signalisation RAS/MAPK. De façon inattendu, ce crible a non seulement permis l'identification de facteurs conventionnels de signalisation, mais également plusieurs protéines influençant les niveaux de la protéine MAPK. En particulier, nous avons identifié des facteurs du système Ubiquitine/Protéasome (impliqué dans la dégradation des protéines) qui contrôlent la demi-vie de MAPK. Un poste de stagiaire d'été est disponible dans le laboratoire pour initier la caractérisation du mécanisme d'action de certains de ces nouveaux facteurs.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

- Constructions de plasmides
- Analyse de séquences d'ADN
- Inactivation de gènes par technologie CRISPR
- Culture cellulaire
- Transfection cellulaire
- Immunoprécipitation de protéines
- Séparation de protéines sur gels SDS-PAGE
- Immuno-buvardage de protéines

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/marc-therrien



Projet de stage #22

Immunopeptidome dynamique et son importance dans l'immunothérapie de la leucémie

Sous la supervision de Pierre Thibault
Unité de recherche en protéomique et spectrométrie de masse bioanalytique

DESCRIPTION DU PROJET

La présentation antigénique est essentielle pour l'immunotolérance et les réponses immunitaires contre les maladies infectieuses et le cancer. L'activation de différentes voies de signalisation cellulaire peut entraîner des changements importants de la présentation antigénique des cellules néoplasiques et de la réponse immunitaire. Dans le cadre de ce projet, nous déterminerons les changements d'abondance et de composition du répertoire des peptides présentés par le complexe d'histocompatibilité majeur de classe I (CMH I) afin de mieux comprendre la dynamique de présentation antigénique des cellules leucémiques lymphoblastiques, en réponse aux immunosuppresseurs. Le stagiaire utilisera différentes approches à la fine pointe de la technologie en immunologie, chromatographie d'affinité, protéomique et bioinformatique.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire
Microscopie
Chromatographie d'affinité
Protéomique
Spectrométrie de masse

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/pierre-thibault



Projet de stage #23

Une nouvelle stratégie pour la découverte d'inhibiteurs de sirtuines

Sous la supervision d'Alain Verreault

Unité de recherche en biogénèse des chromosomes

DESCRIPTION DU PROJET

Notre laboratoire a découvert une nouvelle propriété fascinante des chromosomes. Durant la réplication de l'ADN, la duplication de la structure de la chromatine requiert une déposition d'histones néo-synthétisées sur l'ADN. Nous avons montré que la vaste majorité des molécules d'histones néo-synthétisées, qui sont déposées sur l'ensemble du génome durant la réplication de l'ADN, sont acétylées sur la lysine 56 de l'histone H3 (H3-K56ac). Nous avons aussi démontré que l'acétylation et la désacétylation d'H3-K56 sont toutes deux requises pour la survie de cellules traitées avec de nombreux composés qui endommagent l'ADN et sont couramment utilisés en chimiothérapie du cancer (Nature 436: 294; Curr Biol 16: 1280; Cell 134: 244; Mol Cell Biol 32: 154; Genetics 200: 185). L'enzyme Hst3 est responsable de la désacétylation d'H3-K56 et existe chez les deux principaux pathogènes fongiques de l'humain: *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*. Notre équipe a démontré que l'inhibition d'Hst3 par la nicotinamide, une forme de la vitamine B3, cause des lésions catastrophiques à l'ADN et entraîne la mort de *Candida albicans* (Nature Medicine 16: 775). L'inhibition d'Hst3 est donc une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement d'infections systémiques pouvant entraîner la mort de patients dont le système immunitaire est affaibli (entre autres, les patients recevant de la chimiothérapie pour le traitement du cancer et ceux qui nécessitent une greffe d'organe ou de moëlle osseuse).

Malgré le fait qu'elle possède plusieurs propriétés spécifiques aux levures, Hst3 fait partie d'une grande famille de désacétylases NAD⁺-dépendantes, appelées sirtuines, qui sont conservées de la bactérie jusqu'à l'homme. Les sirtuines sont des cibles attrayantes pour le traitement de nombreuses maladies chez l'humain (Expert Opin Ther Patents 25: 5), notamment le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives ainsi que plusieurs autres. Malheureusement, les essais enzymatiques pour la découverte de nouveaux inhibiteurs de sirtuines souffrent de limitations importantes. L'objectif de ce projet consiste à développer les outils requis pour la mise en place de nouveaux cribles à haut débit permettant la découverte d'inhibiteurs d'Hst3 et de sirtuines humaines.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Techniques d'expansion du code génétique pour la production de protéines acétylées

Expression et purification de protéines

Design d'essais enzymatiques compatibles avec des cribles à haut débit

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/alain-verreault



Projet de stage #24

Functional and chemogenomic studies of pediatric acute myeloid leukemia

Sous la supervision de Brian Wilhelm

Unité de recherche en génomique à haut débit

DESCRIPTION DU PROJET

The Wilhelm lab has a focus on using high-throughput approaches to study genome biology, including transcriptional and epigenetic regulation in both normal and disease contexts. As a model for disease conditions, we study Acute myeloid leukemia (AML) in children which is a disease that occurs when hematopoietic stem cells acquire mutations that force them to proliferate and block the ability of cells to differentiate. In children, AML is typically found with specific chromosomal translocations (such as the t(9:11) fusion involving the MLL gene) and has amongst the worst survival rates of any pediatric cancer. We have developed a new model system that allows transform healthy human cord blood (CB) cells into human leukemias. By sequencing the RNA and DNA of these "model AMLs" along with patient tumors, we have discovered a set of ~40 genes are specifically up-regulated in MLL translocated AMLs. We are now trying to understand how these genes participate in leukemogenesis and which are essential through a gene-by-gene shRNA knockdown approach. When we see that the cells require specific genes, we characterize the activity of the gene in more detail using a number of different approaches. In addition, we are analyzing patterns of growth of AML cells in response to a chemical screen of several thousand compounds and correlating this with mutation and gene expression patterns in order to identify novel potential therapeutic targets.

TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Polymerase chain reaction (PCR)
Western blot
Culture cellulaire
Essais de prolifération cellulaire
Séquençage DNA/ARN

POUR PLUS D'INFORMATIONS

iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/brian-wilhelm