



# **BOURSES IRIC SCIENTIFIQUES DE DEMAIN 2022**

**PROJETS DE STAGE**



INSTITUT DE RECHERCHE  
EN IMMUNOLOGIE ET  
EN CANCÉROLOGIE



Université   
de Montréal

# BOURSES IRIC SCIENTIFIQUES DE DEMAIN 2022

## PROJETS DE STAGE

Projet # 1	Les mécanismes moléculaires de la division cellulaire Sous la supervision de Vincent Archambault	p. 3
Projet # 2	Caractérisation des interactions bio/chimiques à la surface de biocapteurs FET à base de nanocarbone Sous la supervision de Delphine Bouilly	p. 4
Projet # 3	Réingénierie de la sélectivité de signalisation de récepteurs couplés aux protéines G basée sur l'évolution Sous la supervision de Michel Bouvier	p. 5
Projet # 4	Étude des mécanismes régulant la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules métastatiques Sous la supervision de Sébastien Carréno	p. 6
Projet # 5	Étude des mécanismes régulant les changements métaboliques dans les cancers du sein résistants aux thérapies anti-tumorales Sous la supervision de Geneviève Deblois	p. 7
Projet # 6	Rôle des partenaires d'interaction de SCL dans le développement hématopoïétique et la leucémie Sous la supervision de Trang Hoang	p. 8
Projet # 7	Définir les mécanismes moléculaires menant au développement des leucémies aiguës Sous la supervision de Trang Hoang	p. 9
Projet # 8	Mise en place d'une nouvelle approche de réseau de neurones afin de caractériser de petites molécules pour le développement de médicaments Sous la supervision de Sébastien Lemieux	p. 10
Projet # 9	Comprendre la division des cellules souches adultes in vivo Sous la supervision de Jean-Claude Labbé	p. 11
Projet # 10	Rôle des sous-unités SWI/SNF dans le développement hématopoïétique Sous la supervision de Julie Lessard	p. 12
Projet # 11	Mécanismes d'action des anti-oestrogènes totaux dans les cellules de cancer du sein Sous la supervision de Sylvie Mader	p. 13
Projet # 12	Bases moléculaires de l'hétérogénéité du cancer du sein Sous la supervision de Sylvie Mader	p. 14
Projet # 13	Optimisation de composés à visée thérapeutique Sous la supervision d'Anne Marinier	p. 15
Projet # 14	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. 16
Projet # 15	Stimulation de voies de signalisation impliquées dans la mort cellulaire et la sénescence comme stratégie thérapeutique Sous la supervision de Matthew J. Smith	p. 17
Projet # 16	Définir les mécanismes d'action moléculaires de nouveaux composés sur les cellules de leucémie myéloïde aiguë Sous la supervision de Brian Wilhelm	p. 18



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](http://irc.ca/recherche/chercheurs-principaux/vincent-archambault)  
[archambault.irc.ca](http://archambault.irc.ca)



Projet de stage #2

## Caractérisation des interactions bio/chimiques à la surface de biocapteurs FET à base de nanocarbone

Sous la supervision de Delphine Bouilly

*Unité de recherche sur la conception et application de nanobiocapteurs électroniques*

### DESCRIPTION DU PROJET

Dans notre laboratoire, nous travaillons au développement de biocapteurs électroniques pour la détection de protéines et d'acides nucléiques. Ces capteurs sont basés sur des transistors à effet de champ (FET) à base de nanomatériaux de carbone fonctionnalisés, comme le graphène et les nanotubes de carbone. Les capteurs FET à base de nanocarbone forment une technologie prometteuse pour la détection de biomarqueurs, offrant des avantages uniques tels que la simplicité, la fabrication à faible coût et la lecture électrique en temps réel sans marquage moléculaire. Le but de ce projet est de caractériser les réactions de surface entre des biomolécules et les dispositifs en nanocarbone, au moyen de mesures électriques des nanocapteurs et de microscopie de surface à haute résolution. Ces expériences serviront à optimiser la sensibilité de ces capteurs pour la détection de biomarqueurs associés au cancer.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Microfabrication & micro/nanoélectronique

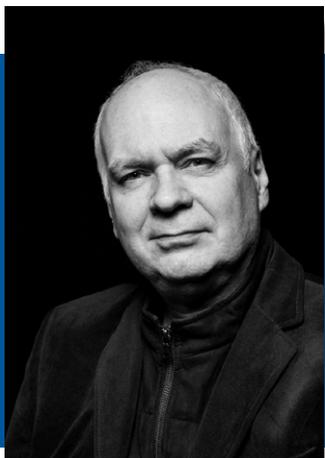
Chimie de surface

Réactions de bioconjugaison

Microscopie haute-résolution

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/delphine-bouilly](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/delphine-bouilly)



Projet de stage #3

## Réingénierie de la sélectivité de signalisation de récepteurs couplés aux protéines G basée sur l'évolution

Sous la supervision de Michel Bouvier  
*Unité de recherche en Pharmacologie moléculaire*

### DESCRIPTION DU PROJET

Avec plus de 800 membres chez l'homme, la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) représente la plus grande classe de protéines impliquées dans la signalisation cellulaire et, à ce titre, ces récepteurs représentent les cibles de plus de 30 % des médicaments sur ordonnance. Ils traduisent le signal des hormones, des neurotransmetteurs, des chimiokines et des médicaments en engageant des partenaires de signalisation intracellulaires, dont les protéines G hétérotrimériques. Les protéines G sont divisées en 4 familles selon la nature de leur sous-unité alpha, Gs, Gi/o/z, G12/13, Gq/11. Jusqu'à récemment, les GPCR étaient considérés comme hautement sélectifs en activant une seule famille de protéines G. Plus récemment, il a été montré que, tandis que certains GPCR présentent une grande sélectivité pour une famille de protéines G ou même entre les membres d'une famille, d'autres peuvent activer des membres de 2, 3 ou même des 4 familles de protéines G. Cela a d'importantes conséquences physiologiques et potentiellement thérapeutiques, car la sélectivité fonctionnelle des récepteurs peut déterminer leur efficacité thérapeutique et leur profil d'innocuité. Pourtant, les déterminants moléculaires de la sélectivité GPCR-G protéine restent mal connus. Sur la base des comparaisons phylogénétiques de centaines de GPCR et de leur sélectivité envers les protéines G, des séquences spécifiques de récepteurs peuvent être prédites comme dictant la capacité d'un récepteur à activer différents sous-ensembles de protéines G. Dans le présent projet, le stagiaire testera ces prédictions en substituant les séquences proposées comme impartissant divers profils de sélectivité dans la séquence de GPCR et, en testant l'impact de ces mutations sur la sélectivité de couplage du récepteur à l'aide de biocapteurs basés sur le transfert d'énergie de résonance de bioluminescence pour mesurer l'activation des protéines G en aval.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire, expression de protéines hétérologues  
Mutagenèse dirigée  
Buvardage de Western  
ELISA  
Transfert d'Énergie de Résonance de Bioluminescence (BRET)  
Analyse phylogénétique

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/michel-bouvier](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/michel-bouvier)



Projet de stage #4

## 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 dérégées. 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](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sebastien-carreno)



Projet de stage #5

## Étude des mécanismes régulant les changements métaboliques dans les cancers du sein résistants aux thérapies anti-tumorales

Sous la supervision de Geneviève Deblois

*Unité de recherche sur les mécanismes épigénétiques et métabolisme du cancer*

### DESCRIPTION DU PROJET

Une caractéristique commune des cancers agressifs est leur capacité à tolérer l'exposition aux traitements anti-tumoraux telles les chimiothérapies. Le développement de la résistance aux chimiothérapies s'accompagne de changements du métabolisme des cellules cancéreuses. En plus de répondre aux besoins énergétiques, anaboliques et antioxydants des cellules cancéreuses résistantes, ces changements métaboliques peuvent aussi affecter l'identité des cellules cancéreuses en modifiant leur épigénomes, puisque les enzymes de modification de la chromatine sont régulés par l'abondance de certains métabolites. Il est donc important de comprendre comment les cellules cancéreuses adaptent leur métabolisme lors du développement de la résistance aux thérapies afin d'améliorer l'efficacité des traitements anti-tumoraux. Nous avons identifié des changements métaboliques qui contribuent à la survie des cellules du cancer du sein lors l'exposition à certaines chimiothérapies. Nos travaux suggèrent que ces changements métaboliques affectent certaines modifications épigénétiques des cellules de cancer du sein résistantes à la chimiothérapie. Le but de ce stage est de mieux comprendre les mécanismes qui régulent cette reprogrammation du métabolisme ainsi que leurs conséquences sur les profils épigénétiques des cellules de cancer du sein résistantes aux chimiothérapies. Ce projet permettra d'identifier de nouvelles vulnérabilités qui pourraient être exploitées pour mieux cibler les cancers du sein résistants à la chimiothérapie.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biologie moléculaire

Culture cellulaire

Immunoprécipitation de chromatine

qPCR

Profilage métabolique

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/genevieve-deblois](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/genevieve-deblois)



Projet de stage #6

## Rôle des partenaires d'interaction de SCL dans le développement hématopoïétique et la leucémie

Sous la supervision de Trang Hoang  
*Unité de recherche en hématopoïèse et leucémie*

### DESCRIPTION DU PROJET

Notre laboratoire s'intéresse aux mécanismes moléculaires responsables du développement de l'hématopoïèse et la formation de leucémies aiguës. Nous avons identifié des nouveaux partenaires d'interaction du complexe SCL, un complexe transcriptionnel multifactoriel agissant à plusieurs niveaux dans le système hématopoïétique. Le premier objectif du projet est de confirmer in vitro l'interaction des membres du complexe SCL et des nouveaux partenaires identifiés par différentes approches moléculaires. De plus, les conséquences fonctionnelles de ces interactions seront étudiées dans un système ex vivo reproduisant la niche hématopoïétique et permettant la différenciation des cellules souches primaires normales et leucémiques.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biologie Moléculaire (qPCR, clonage)  
Immunoprécipitation  
Western Blot  
Culture cellulaire (lignées et cellules primaires)  
Cytométrie en flux  
Génétique (modèle de souris)

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/trang-hoang](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/trang-hoang)



Projet de stage #7

## Définir les mécanismes moléculaires menant au développement des leucémies aiguës

Sous la supervision de Trang Hoang  
*Unité de recherche en hématopoïèse et leucémie*

### DESCRIPTION DU PROJET

Nous avons identifié la sous-population de thymocytes à l'origine de la leucémie aigüe induite par les oncogènes SCL et LMO1. Pour engendrer la leucémie, ces cellules souches pré-leucémiques (pré-LSCs) doivent échapper à plusieurs contrôles moléculaires intrinsèques à la cellule. Le projet de recherche vise à comprendre comment les pré-LSCs arrivent à contourner ces mécanismes de surveillance et s'adapter au stress oncogénique. Une meilleure compréhension de ces mécanismes mènera à l'identification de vulnérabilités thérapeutiques et de médicaments pour le traitement ciblé des patients leucémiques.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biologie Moléculaire (qPCR)  
Biologie cellulaire (culture des cellules primaires)  
Cytométrie en flux  
Génétique (modèle de souris)  
Analyse bio-informatique (RNAseq)

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/trang-hoang](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/trang-hoang)



Projet de stage #8

## 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](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/jean-claude-labbe)



Projet de stage #9

## Mise en place d'une nouvelle approche de réseau de neurones afin de caractériser de petites molécules pour le développement de médicaments

Sous la supervision de Sébastien Lemieux  
*Unité de recherche en Bio-informatique fonctionnelle et structurale*

### DESCRIPTION DU PROJET

Les approches d'apprentissage automatique sont depuis longtemps prometteuses pour prédire les activités des petites molécules afin d'accélérer l'identification de composés actifs et faciliter le développement de médicaments. De récents progrès en apprentissage profond (comme les Graph Convolutional Neural Networks, GCNN) renouvellent cet espoir, mais avec un succès relativement limité dans la pratique jusqu'à maintenant. Nous soupçonnons que le principal défi que rencontrent ces algorithmes est la représentation numérique cryptique et incomplète utilisée pour introduire de petites molécules dans les réseaux neuronaux. Ici, nous visons à remplacer les représentations graphiques moléculaires traditionnelles (comme les empreintes moléculaires ou GCNN) par des profils d'expression dérivés de cellules humaines vivantes exposées à chaque composé.

Pour réaliser ce changement de paradigme, nous devons mettre au point une solution de haut calibre et à faible coût, pour mesurer de façon expérimentale des profils d'expression complets et démontrer son avantage dans la prédiction de composés actifs contre les lignées de cellules du cancer du sein et les spécimens primaires de LMA. La méthode de profilage s'appuiera sur une approche innovante des split-seq, combinée à la microfluidique pour caractériser rapidement et de manière rentable des milliers de petites molécules, pour un coût estimé à 10 \$ chacune. Grâce à cette approche, le coût du profilage deviendrait alors beaucoup moins élevé que le coût de la synthèse chimique (estimé entre 500 \$ et 2 500 \$ au cours d'une phase d'optimisation des médicaments typique).

À l'aide des outils bio-informatiques, le stagiaire travaillera sur des ensembles de données accessibles au public qui consistent en des profils d'expression des gènes relatifs à de milliers de petites molécules dans des douzaines ou des centaines de lignées cellulaires. Le projet vise à développer une approche de réseau neuronal afin de caractériser les trios petites molécules, gènes et lignées cellulaires. Cette information sert au développement de médicaments.

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sebastien-lemieux](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sebastien-lemieux)



Projet de stage #10

## Rôle des sous-unités SWI/SNF dans le développement hématopoïétique

Sous la supervision de Julie Lessard

*Unité de recherche en structure de la chromatine et biologie des cellules souches*

### DESCRIPTION DU PROJET

L'assemblage combinatoire de familles alternatives de sous-unités confère une spécificité fonctionnelle aux complexes de remodelage de la chromatine SWI/SNF ATP-dépendants en permettant la reconnaissance de cibles géniques distinctes au cours de la différenciation cellulaire. Des études récentes de notre laboratoire ont révélé que certaines sous-unités de complexes SWI/SNF sont essentielles à la fonction des cellules souches hématopoïétiques (CSH), tandis que d'autres sont nécessaires au développement de lignées spécifiques (fonctions lymphoïdes, érythroïdes ou granulocytaires), plus tard dans la hiérarchie hématopoïétique. L'objectif de ce projet est d'étudier la fonction et le mécanisme d'action d'une sous-unité nouvellement identifiée de ces complexes dans l'hématopoïèse foetale et adulte.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Biologie moléculaire  
Biologie cellulaire  
Biochimie  
Modèle murin  
Transplantation de moelle osseuse  
Transfection et transduction  
Analyses d'expression génique

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/julie-lessard](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/julie-lessard)



Projet de stage #11

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

Sous la supervision de Sylvie Mader

*Unité de recherche en ciblage 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](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sylvie-mader)



Projet de stage #12

## Bases moléculaires de l'hétérogénéité du cancer du sein

Sous la supervision de Sylvie Mader  
*Unité de recherche en ciblage moléculaire dans le traitement du cancer du sein*

### DESCRIPTION DU PROJET

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, les tumeurs mammaires se classant en différents sous-types distingués par l'expression de marqueurs moléculaires spécifiques tels le récepteur des oestrogènes alpha. Notre laboratoire a identifié un groupe de facteurs de transcription qui permettent de différencier les principaux sous-types de tumeurs mammaires. Notre but actuel est de déterminer comment l'expression de ces facteurs de transcription détermine le phénotype de ces sous-types et d'identifier des cibles thérapeutiques, particulièrement pour les sous-types ne bénéficiant pas actuellement de thérapies ciblées.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire  
Western blot  
RT-qPCR  
shRNA/siRNA  
CRISP-Cas9

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sylvie-mader](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/sylvie-mader)



Projet de stage #13

## Optimisation de composés à visée thérapeutique

Sous la supervision d'Anne Marinier  
*Unité de recherche en découverte de médicaments*

### 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 scientifique de niveau M.Sc. ou Ph.D.

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](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/anne-marinier)



Projet de stage #14

## 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

Les technologies de séquençage de nouvelle génération ont grandement affiné les paysages génétiques et transcriptionnels des cellules hématopoïétiques. Des mutations et des voies de signalisation nouvellement identifiées pourraient jouer un rôle clé dans le contrôle du destin du système hématopoïétique, mais n'ont pas encore été confirmées expérimentalement. Nous envisageons maintenant de tester fonctionnellement l'implication de certains de ces événements génétiques dans l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques ainsi que dans l'induction de la transformation de la leucémie aiguë.

L'étudiant sélectionné participera activement à toutes les étapes du projet, du sous-clonage moléculaire des gènes candidats à la production de vecteurs viraux, en passant par la manipulation d'échantillons humains primaires jusqu'à l'analyse finale de la biologie des cellules hématopoïétiques à l'aide de techniques cellulaires bien établies.

En cours de route, des technologies de génie génétique récentes telles que shRNA et CRISPR doivent être mises en œuvre pour supprimer d'autres transcriptions d'intérêt dans divers systèmes cellulaires (cellules du sang de cordon, lignées de cellules AML, cellules AML primaires) afin d'évaluer leurs fonctions moléculaires dans la leucémie myéloïde aiguë. progression et biologie des cellules souches.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire  
Cytométrie en flux  
Clonage  
qPCR

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/guy-sauvageau](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/guy-sauvageau)



Projet de stage #15

## 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

Les RAS sont des GTPases jouant un rôle crucial dans le développement normal, mais sont également responsables d'un nombre élevé de cancers et de troubles du développement appelés RASopathies. Les protéines RAS sont codées par trois proto-oncogènes: HRAS, KRAS et NRAS. Parmi celles-ci, les mutations KRAS représentent 22% de toutes les tumeurs, 61% des cancers du pancréas, 33% du côlon et 17% du poumon. Ces cancers sont parmi les plus réfractaires sur le plan clinique et représentent les 1<sup>ère</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> causes de décès par cancer dans le monde. Malgré de considérables efforts déployés au cours des dernières décennies, aucun médicament ciblant les RAS ne s'est montré cliniquement efficace. De nouvelles approches pour cibler ces protéines cancérogènes sont donc essentielles et les plus récentes se concentrent sur les effecteurs des RAS, par lesquelles ces dernières transmettent leurs signaux d'activation. Des thérapies actuelles inhibent ces voies activatrices, mais l'antithèse d'une telle approche, soit la modification ou la stimulation de voies contrôlant la mort cellulaire, devrait être tout autant efficace. Ainsi, ce projet de stage contribuera à notre travail en permettant une meilleure compréhension de la façon dont RAS interagit avec les protéines impliquées dans l'apoptose et le contrôle de la sénescence cellulaire. L'objectif final sera la création de mutants RAS capables de modifier le signal en vue d'une autodestruction efficace, en faisant éventuellement appel à de petites molécules de criblage servant à l'identification de composés ciblant les sites de mutation. Pour y arriver, nous devons d'abord caractériser la façon dont les protéines RAS et ses effecteurs interagissent au sens biochimique et structurel. Le stagiaire participera au clonage, à l'expression et à la production de ces protéines. Une fois les composants purifiés et isolés, un criblage sera nécessaire afin d'identifier les conditions de cristallographie en vue de l'éventuelle détermination de la structure des complexes RAS-effecteurs. Ce projet améliorera nos connaissances sur la biochimie et la biologie des RAS, avec pour objectif ultime d'améliorer le traitement, le diagnostic et la prévention des cancers causés par ces protéines.

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Clonage  
Biochimie des protéines  
Cristallographie aux rayons X  
Culture tissulaire

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/matthew-j-smith](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/matthew-j-smith)  
[matt19smith.wix.com/iric](http://matt19smith.wix.com/iric)



Projet de stage #16

## Définir les mécanismes d'action moléculaires de nouveaux composés sur les cellules de leucémie myéloïde aiguë

Sous la supervision de Brian Wilhelm  
*Unité de recherche en Génomique à haut débit*

### DESCRIPTION DU PROJET

Le stagiaire sera amené, avec l'aide des membres du labo, à caractériser le mécanisme moléculaire par lequel certaines drogues spécifiques bloquent la croissance de cellules leucémiques. La leucémie myéloïde aiguë (LMA) se développe lorsque des cellules souches du sang acquièrent des mutations leur permettant d'échapper à la différenciation ou à la mort. La prolifération de ces cellules progénitrices dans la moelle osseuse empêche donc l'hématopoïèse normale. Récemment, nous avons réalisé un criblage d'environ 12 000 petites molécules contre 20 échantillons provenant de patients et de modèles cellulaires de LMA et, parmi celles-ci, avons identifié un petit nombre de composés capables d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses sans affecter celle des cellules hématopoïétiques saines. Depuis, nous étudions chaque molécule individuellement afin de mieux comprendre de quelle façon elles ciblent les cellules et comment les utiliser afin de bloquer la prolifération des cellules LMA. Typiquement, ce travail implique de traiter les cellules avec chacun des composés et de monitorer les niveaux d'expression de certains gènes ou encore les niveaux ou l'activité de protéines spécifiques. Puisque les cibles cellulaires et moléculaires des molécules peuvent varier, plusieurs techniques et approches doivent être utilisées afin d'élucider la nature inhibitrice de chacune d'elles.

Techniques de laboratoire

### TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Culture cellulaire  
PCR  
Immuno-buvardage de protéines de type western  
Séquençage nouvelle génération (haut-débit)  
qRT-PCR  
Clonage moléculaire

### POUR PLUS D'INFORMATIONS

[iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/brian-wilhelm](http://iric.ca/recherche/chercheurs-principaux/brian-wilhelm)