

GROUPE DE RECHERCHE
UNIVERSITAIRE
SUR LE MÉDICAMENT



Université 
de Montréal

12^e JOURNÉE SCIENTIFIQUE / Scientific Day
5 décembre 2023 / December 5th 2023
Université de Montréal



Programme / Program

Mot de la direction / Word from the direction

Chers membres de la communauté de la recherche sur le médicament,

Il nous fait grand plaisir de vous voir réunis en cette 12e journée scientifique du GRUM, première depuis cinq ans. Cette journée a pour but de rassembler les chercheurs dans les milieux académique et industriel afin de favoriser les échanges, l'initiation de projets collaboratifs et faire valoir les plus récents développements en recherche sur le médicament au sein notre communauté. Ainsi, nous sommes très heureux d'accueillir deux conférenciers de renom, Dr Mike Sapieha et Dr Patrick Colin, qui nous partageront leurs visions et de leurs accomplissements dans le domaine pharmaceutique. Le programme de la journée a également été conçu pour faire valoir nos membres étudiants aux cycles supérieurs, stagiaires postdoctoraux, et agents de recherche, avec des présentations courtes de leurs plus récents résultats scientifiques tout au long de la journée. Pour terminer la journée en beauté, nous espérons que les échanges seront stimulés et facilités lors de la session de présentations par affiche et du cocktail

Au plaisir de vous compter parmi nous,

Le comité organisateur,

Hélène Girouard, *co directrice*

Davide Bambilla, *co directeur*

Janelle Drouin-Ouellet, *membre du comité scientifique*

Gaëlle Roullin, *membre du comité scientifique*

Mohamed Rhouma, *membre du comité scientifique*

Horaire / Schedule

Toutes les sessions auront lieu au **Campus MIL de l'Université de Montréal** / All sessions will be held at the **Campus MIL ; 1375 Av. Thérèse-Lavoie-Roux, Montréal**

Atrium B-140

8h30 Accueil des participants / Welcoming participants

Amphithéâtre A-5502.1

9h00 Mot de bienvenue / Welcoming address

Dre Hélène Girouard, co directrice du GRUM et **Dre Lucie Parent**, Vice-rectrice adjointe à la recherche Vice-rectorat à la recherche, à la découverte, à la création et à l'innovation

Session de présentations orales / Oral presentations

9h10 Modulation de l'activité microgliale par la minocycline dans l'hypertension artérielle : Effet sur le couplage neurovasculaire, **Benjamin Le Gac**

9h20 One-stop precise diagnostic platform for in-situ detection of early-stage melanoma, **Alfonso Nieto Arguello**

9h30 Curbing pre-term birth and improving neonatal outcomes by allosteric modulation of interleukin 1 receptor using lactam peptidomimetics, **Charity D. Yongo-Luwawa**

9h40 Enhancing NSCLC treatment predictions: The synergistic effects of RT and Nivolumab via QSP modeling, **Miriam Schirru**

9h50 The NRGDock ultra-massive virtual screening platform, **Rafaël Najmanovich**

10h00 Identification et caractérisation d'une cible anticancéreuse mitochondriale, **Guillaume Lefrançois**

10h10 The CRISPR activation system, a tool for the identification of the CLCF1 immune cell receptor, **Marine Rousseau**

10h20 Nouvelle approche pharmacologique pour conditionner les cellules en transplantation hépatique, **Gabriel Côté**

10h30 Effet du variant rs11030119 du gène codant pour le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) sur la fonction plaquettaire, **Jessica Blais**

10h40 La voie du récepteur p75NTR est mineure dans l'agrégation plaquettaire induite par le *brain-derived neurotrophic factor*, **Samuel Fleury**

Horaire / Schedule

Atrium B-140

10h50 Pause-café / Coffee break

Amphithéâtre A-5502.1

11h10 **Conférencier invité / Guest speaker : Dr Mike Sapielha** : Cibler la sénescence cellulaire dans les maladies du vieillissement de l'œil : du pétri à la clinique / Targeting Cellular Senescence in Retinal Vascular Disease: From Dish to Clinic

Atrium B-140

12h00 Dîner / Lunch

Session de présentations orales / Oral presentations

Amphithéâtre A-5502.1

13h30 MITCAS – Soutenir l'innovation, **Visou Ady**

13h40 Plasmonic enhanced femtosecond laser anticancer drug delivery using gold-lipid nanoparticles, **Amélie Baron**

13h50 Optoporation mediated by gold nanoparticles to insert siRNA into retinal cells, **Isabelle Largillière**

14h00 Mécanisme moléculaire des azapeptides cycliques comme ligands du CD36 dans la régulation de l'inflammation et du stress oxydatif au niveau des macrophages, **Mukandila Mulumba**

14h10 *Formulation de micro/nanoparticules pour l'administration d'un ligand cardioprotecteur sélectif du récepteur CD36*, **Marie-Lynn Al-Hawat**

14h20 Design of Low-Density Granulocyte-Targeting Nanoparticles: A Potential New Approach for the Management of Systemic Lupus Erythematosus, **Rezaei Nastaran**

14h30 Design of Microneedles for the Non-Invasive Administration and Sustained Delivery of Different Anti-psoriatic Formulations, **Fatma Moawad**

14h40 Les femelles sont protégées d'un couplage neurovasculaire induit par l'interleukine-17A, **Jessica Youwakim**

14h50 Développer l'entrepreneuriat en valorisant une technologie en science de la vie avec la recherche translationnelle, **François-Xavier Lacasse**

Horaire / Schedule

Atrium B-140

15h00 Pause-café / Coffee break

Amphithéâtre A-5502.1

15h30 **Conférencier invité / Guest speaker : *Dr Patrick Colin*: Création et développement d'entreprises biopharmaceutiques au Québec : opportunités et défis**

16h15 Mot de clôture / Closing remarks
Dre Hélène Girouard, Co directrice GRUM

Atrium B-140

16h20 Session d'affiches / Poster session

18h Remise des prix / Awards
Dre Janelle Drouin-Ouellet
Dre Gaëlle Roullin

Nos commanditaires / Our sponsors

Platine / Platinum



Or / Gold



C I R C A
CENTRE INTERDISCIPLINAIRE
DE RECHERCHE SUR LE CERVEAU ET L'APPRENTISSAGE

Argent / Silver



Bronze



revvity

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

1

Modulation de l'activité microgliale par la minocycline dans l'hypertension artérielle : Effet sur le couplage neurovasculaire

Benjamin Le Gac^{1,2,3,4}, Violaine Hubert^{1,2,3}, Rosanne Trépanier^{1,2,3}, Diane Vallerand^{1,2,3}, Olivia Braniff⁵, Marie-Ève Tremblay⁵ & Hélène Girouard^{1,2,3,4}

¹Physiologie et pharmacologie, Université de Montréal

²Groupe de Recherche Universitaire sur le médicament (GRUM)

³Groupe de Recherche sur la signalisation neurale et la circuiterie (SNC)

⁴Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA)

⁵Division of Medical Sciences, University of Victoria

L'hypertension artérielle (HA) est l'élévation anormale persistante de la pression artérielle et un facteur de risque majeur de démences. L'HA est accompagnée d'une activation de la microglie. Celles-ci constituent les cellules immunitaires cérébrales jouant un rôle de surveillance de l'environnement et de régulation du couplage neurovasculaire (CNV). Le CNV se définit par la relation entre activité neuronale et augmentation de la perfusion sanguine. Ce processus, vital pour le fonctionnement optimal du cerveau et l'élimination d'éléments toxiques, est perturbé dans le contexte de l'HA, et plus particulièrement par le système rénineangiotensine (RAS), qui pourrait contribuer aux troubles cognitifs associés. Nous postulons que le RAS induit une altération du CNV par une activation de la microglie qui peut se traduire par un changement morphologique et/ou protéomique. Dans notre étude, l'HA est induite par une administration chronique d'angiotensine II chez la souris et la modulation microgliale est réalisée par l'administration de minocycline connue pour ce rôle. Nos résultats préliminaires montrent que l'altération du

CNV dans ce modèle d'HA semble prévenue par la modulation de l'activation microgliale sans changements morphologiques microgliaux apparents. L'étude est en cours pour déterminer si cette altération est causée par une modification du protéome microgliale comme le récepteur purinergique P2Y₁₂, un acteur clé dans la motilité microgliale et le CNV.

Notre projet fera la lumière sur l'axe microglie/CNV dans le contexte de l'hypertension artérielle. Notre étude procurerait les assises scientifiques pour évaluer si une modulation de la microglie peut aussi prévenir l'impact de l'hypertension sur la santé du cerveau

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

2

One-stop precise diagnostic platform for in-situ detection of early-stage melanoma

Alfonso Nieto Argüello¹, Yingming Lai², Miao Liu², Mathilde Soulez³, Jinyang Liang², Sylvain Meloche³, Fiorenzo Vetrone² and Davide Brambilla¹

¹Faculty of Pharmacy -Université de Montréal

²Laboratory of Applied Computational Imaging, Centre Énergie Matériaux Télécommunications, Institut National de la Recherche Scientifique, Université du Québec, 1650 Boulevard Lionel-Boulet, Varennes, QC, J3X 1P7, Canada

³Institute for Research in Immunology and Cancer, 2950 Chemin de Polytechnique, Montreal

Melanoma is an aggressive form of skin cancer with a worldwide incidence rate. Early detection and treatment are crucial for reducing morbidity and mortality rates. However, existing diagnostic approaches are limited by their invasiveness, resolution and accuracy, which result in many unnecessary biopsies. The overall goal of this project is to develop a one-stop diagnostic platform for precise in-situ detection of early-stage melanoma. The research explores the use of temperature as functional biomarker to detect melanoma by phosphorescence thermometry. Herein, we synthesized upconverting nanoparticles (UCNPs) as temperature indicator because they can convert near infrared region excitation light into visible and ultraviolet emission light throughout photon upconversion process. A process consisting of the sequential absorption of multiple low-energy incident photons and their conversion into high-energy emitted photons. To guide the painless delivery of UCNPs into the skin, UCNPs were loaded into dissolvable microneedle (MN) patches made of a polymeric matrix of hyaluronic acid and dextran. This new approach to the diagnostic of early-stage micro-melanoma has been tested in in vivo experiment using immunocompromised mice previously inoculated with human A375 melanoma cells. Mice with 7-day tumor growth were injected with UCNPs-loaded MN on the skin lesion. Then, the targeted area which is composed by the melanoma tumor and the surrounding normal tissue area are cooled down to a desired temperature, then a portable ultrahigh-speed imaging microscope was used to monitor the transient skin-surface temperature distribution indicated by the UCNPs lifetimes during the temperature recovery, whose rate will determine the nature of lesion.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral presentations

3

Curbing pre-term birth and improving neonatal outcomes by allosteric modulation of interleukin 1 receptor using lactam peptidomimetics

Charity D. Yongo-Luwawa¹, Christiane Quiniou², Sylvain Chemtob^{2,3} and William D. Lubell¹

¹Department of Chemistry, Université de Montréal, Montréal, Canada.

²Hôpital Sainte-Justine Research Centre, Montréal, Canada.

³Departments of Pediatrics, Pharmacology and Physiology, and Ophthalmology, Université de Montréal, Montréal, Canada.

Worldwide, premature birth occurs in about 10% of all pregnancies with short- and longterm consequence on newborn health. Retinopathy with serious consequences on the newborn vision is an antenatal consequence of incubator care under a high oxygen atmosphere. Current medicinal interventions have limited efficacy. They delay birth without addressing the inflammation counterpart upon neonatal repercussion. Interleukin1 β (IL-1 β) is the central pro-inflammatory cytokine and has crucial roles in labor induction, inflammation, and immune response against interfering pathogens. Pursued a peptidomimetic approach, we have created IL-1 β modulators that delay labor, curb inflammation but retain immune vigilance against pathogen invasion. Our presentation will describe the synthesis and the biological activity of lactam peptidomimetics that bind the IL-1 β receptor, bias downstream signaling, delay birth, and curb inflammation without perturbing immune vigilance [1,2].

1. Geranurimi, A.; Cheng, C. W.; Quiniou, C.; Zhu, T.; Hou, X.; Rivera, J. C.; St-Cyr, D. J.; Bearegard, K.; Bernard-Gauthier, V.; Chemtob, S. *Front. Chem.* 2019, 7, 23.

2. Geranurimi, A.; Cheng, C. W. H.; Quiniou, C.; Côté, F.; Hou, X.; Lahaie, I.; Boudreault, A.; Chemtob, S.; Lubell, W. D. *Front. Chem.* 2020, 8 (1182).

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral presentations

4

Enhancing NSCLC Treatment Predictions: The Synergistic Effects of RT and Nivolumab via QSP Modeling

Miriam Schirru¹, Hamza Charef¹, Frédérique Fenneteau¹, Khalil-Elmehdi Ismaili¹, Didier Zugaj², Pierre-Olivier Tremblay², Fahima Nekka^{1,3,4}

¹Laboratoire de recherche en pharmacométrie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Canada

²Syneos Health, Clinical Pharmacology, Québec, Canada

³Centre de recherches mathématiques (CRM), Université de Montréal, Montréal, Canada

⁴Centre for Applied Mathematics in Bioscience and Medicine (CAMBAM), McGill University, Montréal, Canada

Introduction: Non-Small cell lung cancer (NSCLC) remains a major challenge in oncology. The integration of radiotherapy (RT) with checkpoint inhibitors, offers a promising therapeutic strategy. Grounded in RT's capacity to amplify immune response via antigen release and recruitment of immune cells, coupled with checkpoint inhibitors' action, this combination promises a robust immune response against cancer cells¹.

Objectives:

- Predict effective NSCLC treatments through virtual clinical trials.
- Enhance a Quantitative System Pharmacology (QSP) platform for clinical decision support.

Methods: Building on a previous QSP modular platform², we integrated an RT module, refined the user interface, and incorporated advanced post-processing tools for comprehensive clinical interpretation. This allowed us to replicate past clinical trials and anticipate results of current and forthcoming ones. We generated a cohort of virtual patients treated with nivolumab and RT, both as monotherapy and in combination, exploring both concurrent and sequential regimens. Treatment efficacy was gauged via clinical endpoints, such as time to progression, duration of response, and best overall response based on RECIST criteria³.

Results: Our simulations confirmed the promising partnership of concurrent immunotherapy and RT, especially with hypofractionated RT, underscoring the significance of sequence in combined therapies. The platform boasts an intuitive user-guided simulation interface, and the integration of a robust post-processing tool proves instrumental in interpreting clinical outcomes.

Conclusion: Our in-depth analysis of RT and nivolumab combined treatment, using QSP modeling approach, yields critical insights. As the NSCLC therapeutic landscape evolves, our modular platform stands out as a cost-effective, streamlined tool for assessing drug combinations, guiding clinical decisions, and tailoring personalized treatments.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral presentations

5

The NRGDock ultra-massive virtual screening platform

Rafaël Najmanovich, PhD

Professeur, Département de pharmacologie et physiologie

The Najmanovich group developed a docking software called NRGDock that makes possible the ultra-massive virtual screening (uHTS) of large small-molecule libraries numbering nearly 50 million small molecules from the Enamine Real Library, of compounds that can be synthesized on demand. The NRGDock uHTS was validated on the directory of useful decoys - extended (DUD-E) challenging virtual screening benchmark dataset and compared to Autodock Vina and DOCK, with statistically insignificant accuracy differences. One advantage of NRGDock is that it is more robust than other software to side-chain movements such as observed in Apo (unbound) protein structures or models such as from Alphafold

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

6

Identification et caractérisation d'une cible anticancéreuse mitochondriale

Guillaume Lefrançois

Mon projet de recherche s'articule autour de la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires anticancéreux de la metformine, un médicament initialement utilisé pour traiter le diabète de type 2, en vue d'identifier une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse. Alors qu'aucune cible biologique de la metformine n'a clairement été identifiée et caractérisée à ce jour, plusieurs études ont montré que la metformine s'accumule dans les mitochondries et perturbe la chaîne respiratoire mitochondriale provoquant alors un stress énergétique à la cellule.

Ce projet multidisciplinaire fait ainsi appel à plusieurs domaines de la science en passant par la chimie bio-organique, la chimie analytique et la biochimie afin d'appréhender un phénomène biologique avec différents outils. Une molécule sonde bio-organique inspirée, la biotine-metformine, a été synthétisée dans le but de réaliser des expériences d'interactions *in cellulo* (pull-down) dont l'action est d'identifier une protéine qui interagit avec la sonde. Les résultats de spectrométrie de masse ont permis d'identifier une seule protéine mitochondriale comme cible potentielle : la sous unité e de l'ATP synthase (ATP5i).

ATP5i est une petite protéine transmembranaire mitochondriale impliquée dans la dimérisation de l'ATP synthase, une enzyme essentielle au métabolisme énergétique de la cellule. Cette protéine a par la suite été clonée dans des plasmides, exprimée dans des bactéries compétentes, purifiée puis utilisée pour réaliser des études d'interactions par Résonance de Plasmons de Surface (SPR) dans le but de montrer une spécificité d'interaction et de quantifier la force de cette interaction. Ainsi des paramètres thermodynamiques et cinétiques ont pu être obtenues et montrent que l'interaction est spécifique avec une affinité dans le bas micromolaire.

De plus, pour comprendre le rôle de cette protéine dans le métabolisme énergétique et confirmer qu'elle est une cible pertinente de la metformine, un modèle knock-out, ou la protéine a été délétée en utilisant la technologie CRISPER-Cas9 a été obtenue et caractérisé. Les résultats montrent que les cellules cancéreuses knock-out sont plus résistantes d'une échelle logarithmique à la metformine et montrent un phénotype similaire de cellules normales traitées à la metformine ce qui consolide les premiers résultats obtenus.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

7

The CRISPR activation system, a tool for the identification of the CLCF1 immune cell receptor

Marine Rousseau ^{1,2,3}, Véronique Laplante ^{2,3}, Aziz Khelil ², Ernesto Fajardo ³, Marie-Ève Lalonde ⁴, Richard Marcotte ^{1,4}, Sylvie Lesage ^{1,3} et Jean-François Gauchat ²

¹Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

²Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

³Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

⁴Centre de recherche en thérapeutique en santé humaine, Conseil National de Recherches Canada, Montréal

Contexte: The CLCF1 cytokine has been shown to activate B cells and macrophages and to induce the secretion of pro- and anti-inflammatory cytokines. In vivo, overexpression of CLCF1 leads to an expansion of B cells coupled with a humoral response, as well as an increase in myeloid cell levels. CNTFR, the CLCF1 canonical receptor, is not expressed by immune cells.

Objectif(s): The objective of the project is to identify CLCF1 immune cell receptor.

Méthodes: Using flow cytometry, we assessed CLCF1 binding on mouse splenocytes and human peripheral blood mononuclear cells. In parallel, we are using the CRISPR activation (CRISPRa) approach to uncover CLCF1 immune receptor. A gRNA library covering all human membrane protein was transduced in Expi293 cells stably expressing the dCas9-VP64 derivative.

Résultats / discussion: A strong signal was observed on fresh CD19+ cells, which was further amplified by CD40L and LPS stimulation. No binding could be detected using CNTF, another CNTFR ligand, confirming that the canonical receptor of CLCF1 was not involved. To validate the CRISPR activation approach, we successfully induced the expression of the CNTFR α chain and showed binding of CLCF1 on these cells. Following transduction of the gRNA library, positive cells for the CLCF1 binding assays have been isolated by flow cytometry and are being analyzed through deep sequencing to identify the gRNA involved in the induction of CLCF1 receptor expression.

Conclusion: Together, these data might lead to the discovery of the CLCF1 immune receptor and provide further insights into the role of CLCF1 in immune regulation.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

8

Nouvelle approche pharmacologique pour conditionner les cellules en transplantation hépatique

Gabriel Côté ^{1,2}; Mélanie Borie ², Ahmed Menaouar ²; Pasquale Ferraro ^{1,2}; Julien Côté ^{1,2}; Simon Turcotte ^{1,2}; Rolando Rebolledo ²; Shant Der Sarkissian ² et Nicolas Noiseux ^{1,2}

¹Faculté de Médecine, Université de Montréal;

²Centre de Recherche du CHUM

Contexte : La mortalité chez les patients en attente de greffe hépatique demeure élevée et le don après décès cardiocirculatoire (DDC) permet d'augmenter le nombre d'organes disponibles. Toutefois, la période d'ischémie chaude additionnelle chez les DDC cause des dommages extensifs aux organes. Notre groupe a précédemment montré que des analogues synthétiques du célastrol, modulateurs de l'activité des HSP90, réduisent les dommages causés aux cellules, poumons et cœurs sujets aux lésions d'ischémie-reperfusion via l'activation d'une réponse de choc thermique et de cascades antioxydantes.

Objectif(s) : Dans cette étude, nous vérifions si ces analogues ont les mêmes effets protecteurs sur la lignée cellulaire hépatique HepG2 in vitro.

Méthodes : Les cellules HepG2 sont traitées avec l'analogue 1 ou 2 (Tx1-Tx2, 10⁻⁸-10⁻⁶M) avant ou après exposition à différents stress présents durant la greffe incluant l'hypoxie (<1% O₂), l'hypoxie chimique (0.25-1mM CoCl₂) et le stress oxydatif (0.25-4mM H₂O₂). La viabilité cellulaire est évaluée via une coloration Live/Dead (rouge si morte, verte si vivante).

Résultats / discussion : Le pré-traitement au Tx1 augmente la survie des cellules en hypoxie de 16.6% (10⁻⁶M, p<0.05). On observe similairement une augmentation de 36.5% de la viabilité cellulaire sous stress oxydatif (10⁻⁶M, 0.5mM H₂O₂). Aussi, le traitement après exposition au H₂O₂ 0.5mM élève la viabilité de 29.0% (10⁻⁸M, p<0.05) et 33.3% (10⁻⁷M, p<0.05) pour le Tx1 et le Tx2 respectivement.

Conclusion : Ces résultats indiquent que les analogues du célastrol protègent les cellules HepG2 contre les stress hypoxiques et oxydatifs. Des expériences en perfusion hépatique ex-vivo sont en cours pour se rapprocher du contexte clinique.

1. Aceros, H., Sarkissian, S. D., Borie, M., Stevens, L., Mansour, S., & Noiseux, N. (2019). Celastrol-type HSP90 modulators allow for potent cardioprotective effects. *Life Sciences*, 227, 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.025>
2. Sarkissian, S. D., Cailhier, J., Borie, M., Stevens, L., Gaboury, L., Mansour, S., Hamet, P., & Noiseux, N. (2014). Celastrol protects ischaemic myocardium through a heat shock response with up-regulation of haeme oxygenase-1. *British Journal of Pharmacology*, 171(23), 5265–5279. <https://doi.org/10.1111/bph.12838>

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

9

Effet du variant rs11030119 du gène codant pour le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) sur la fonction plaquettaire.

Jessica Blais^{1,2}, *Imane Boukhatem*^{1,2}, *Mélanie Welman*¹, *Georges Jourdi*^{1,2} et *Marie Lordkipanidzé*^{1,2}

¹Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Qc, Canada

²Département de Pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Introduction

Le *Brain-Derived-Neurotrophic-Factor* (BDNF) est une neurotrophine initialement découverte dans le cerveau, est aussi emmagasinée en grandes quantités dans les plaquettes. Lors de l'activation plaquettaire, le BDNF est relâché et contribue à soutenir l'agrégation plaquettaire. Plusieurs variations génétiques sont répertoriées sur le gène codant pour *BDNF*. L'objectif est de déterminer l'effet sur la fonction plaquettaire de la variation rs11030119 (G>A).

Méthodologie

Les participants proviennent de la Biobanque de l'ICM et ont été appariés sur le sexe et l'âge (± 5 ans). La fonction plaquettaire en plasma riche en plaquettes a été mesurée par lumi-agrégométrie en réponse à différents agonistes classiques. Le BDNF a été quantifié par ELISA, dans le plasma, le sérum, le relâché plaquettaire et les lysats de plaquettes.

Résultats

La fréquence de l'allèle mineur A dans la Biobanque de l'ICM était de 27,2% permettant de recruter et d'apparier 7 femmes et 6 hommes homozygotes pour l'allèle A et l'allèle de référence G. Les niveaux plasmatiques de BDNF étaient significativement plus élevés chez les porteurs de l'allèle G vs A (3858 ± 2551 vs 1707 ± 728 pg/ $2,5 \times 10^8$ plaquettes, $p=0,02$), avec une interaction potentielle en fonction du sexe ($p=0,065$). L'agrégation plaquettaire et la relâche de BDNF en réponse à l'ADP était significativement plus faible chez les femmes AA vs GG, mais pas chez les hommes.

Conclusion

Ces résultats soutiennent l'hypothèse proposée, soit que les variations sur le gène codant pour le BDNF puissent moduler la fonction plaquettaire. Toutefois, l'effet du variant rs11030119 se manifeste différemment chez les hommes et les femmes.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

10

La voie du récepteur p75^{NTR} est mineure dans l'agrégation plaquettaire induite par le *brain-derived neurotrophic factor*

Samuel Fleury^{1,2}, Imane Boukhatem^{1,2}, Mélanie Welman¹, Émilie Maurand³, Bruce G. Allen^{1,4}, H. Uri Saragovi^{5,6}, Marie Lordkipanidzé^{1,2}

¹Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal

²Faculté de pharmacie, Université de Montréal

³Faculté de pharmacie, Université Paris Descartes, Paris, France

⁴Département de biochimie et médecine moléculaire, de pharmacologie et physiologie, et de médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal

⁵Lady Davis Institute, Hôpital général juif, Montréal

⁶Department of Pharmacology and Therapeutics, Université McGill, Montréal

Introduction:

Le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) et ses récepteurs, le *tropomyosin receptor kinase B* (TrkB) et le *p75 neurotrophin receptor* (p75^{NTR}), ont été découverts au cerveau, où ils sont impliqués dans la mémoire et l'apprentissage. Étonnamment, ces protéines sont aussi retrouvées dans les plaquettes, dans lesquelles le BDNF est hautement concentré. Nous avons précédemment démontré que le BDNF induit l'agrégation plaquettaire par l'activation de TrkB, mais le rôle de p75^{NTR} dans ces cellules demeure inconnu. Nous posons l'hypothèse que p75^{NTR} contribue à l'activation plaquettaire au BDNF.

Méthodes:

Les plaquettes ont été isolées du sang d'individus sains. Le récepteur p75^{NTR} a été caractérisé dans les plaquettes par ELISA, immunobuvardage et cytométrie en flux. L'agrégation plaquettaire avec ou sans inhibiteurs de p75^{NTR} a été mesurée par agrégométrie optique. L'activation des voies signalétiques a été étudiée par immunobuvardage.

Résultats:

Le récepteur p75^{NTR} est retrouvé dans les plaquettes à des niveaux variant de 38 à 380 pg/2,5x10⁸ plaquettes, localisé au niveau membranaire et intracellulaire. L'inhibition de p75^{NTR} n'affecte ni l'agrégation plaquettaire aux agonistes classiques (ADP, collagène et *thrombin receptor activating peptide*), ni au BDNF. L'inhibition de p75^{NTR} ne réduit pas significativement l'activation de la sous-unité p65 de la voie NF-κB associée à p75^{NTR}, ni de la protéine *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) associée à TrkB.

Conclusion:

Ces résultats suggèrent que p75^{NTR} n'est pas impliqué dans l'agrégation plaquettaire induite par le BDNF, laquelle semble principalement médiée par TrkB. La fonction du récepteur p75^{NTR} dans la biologie plaquettaire demeure inconnue.

Conférencier sur invitation / Guest speaker

Cibler la sénescence cellulaire dans les maladies du vieillissement de l'œil : du pétri à la clinique / Targeting Cellular Senescence in Retinal Vascular Disease: From Dish to Clinic

Dr Mike Sapiha,

Professeur titulaire

Faculté de médecine - Département d'ophtalmologie

Professeur accrédité

Faculté de médecine - Département de biochimie et médecine moléculaire

Diseases of blood vessels of the retina such as diabetic retinopathy and age-related macular degeneration are prominent causes of vision loss worldwide. Anti-VEGF therapies have revolutionized treatment however they require frequent injections and are inefficient in a large subset of patients. While often associated with natural aging, mounting data suggests a central role for cellular senescence across various sight-threatening diseases of the retina. During cellular senescence, cells remain viable and metabolically active, yet are unable to communicate with neighboring cells and trigger profound changes in gene expression. I will discuss how therapeutic elimination of senescent cells from diseased retinas can lead to long lasting benefits in patients and present clinical and fundamental data to support these findings.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

11

Mitacs – Soutenir l'innovation

Visou Ady, PhD

Senior Business development Specialist

Mitacs est un OBNL pancanadien. Depuis plus de 24 ans, notre mission est de soutenir l'innovation et la recherche collaborative.

Nous co-finançons des bourses de stages pour des projets collaboratifs :

- entre les établissements postsecondaires et les organisations non-académiques
- entre les établissements postsecondaires canadiens et internationales.

Ces bourses sont accessibles à travers une variété de programmes qui couvrent tout le continuum de l'innovation. La plupart de nos bourses sont non-compétitives, ouvertes toute l'année et ont un taux de succès très élevé.

Nos représentants sont présents dans la plupart des universités et dans les collèges pour vous accompagner de l'élaboration de la demande jusqu'à son dépôt.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral presentations

12

Plasmonic enhanced femtosecond laser anticancer drug delivery using gold-lipid nanoparticles

Amélie Baron^{1*}, Igor V. Zigalsev², Leonidas Agiotis¹, Pieter R. Cullis² and Michel Meunier¹

¹Department of Engineering Physics, Polytechnique Montréal, Montréal, Qc, Canada

²Department of Biochemistry, University of British Columbia, Vancouver, Canada

*amelie.baron@polymtl.ca

Background

Conventional chemical cancer's treatments are not specific to cells, which limits their effectiveness. Chemotherapy is widely used to treat cancer, however, as it is not specific to cancer cells, less than 5% of the administered dose target cancer cells. Our aim is to improve local treatment using tumour-specific light targeting. Using liposomes (LNPs) containing photoreactive gold nanoparticles (AuNPs), it is possible to encapsulate the chemotherapeutic agent, doxorubicin (DOX). A laser pulse then triggers the opening of the LNPs and the release of the drug.

Methods and results

Using MDA-MB-231 breast cancer cell lines, proof-of-concept is performed with a femtosecond laser in the optical transparency window (800 nm wavelength, 55 fs pulse duration). The liposome formulation (100 nm) is formulated from DODAP/DSPC/Chol/PEG-DSPE (molar ratio 10/59/40/1) with encapsulated DOX (5 µg/mL) and 5 nm gold nanoparticles in the bilayer. Optimization of laser irradiation parameters resulted in an optimal fluence of ~100 mJ/cm² with ~2 pulses per spot, leading to a reduction in cell viability of up to 30%. Viability assays showed that the ultrafast laser did not affect cell viability at low power, and that DOX alone was expected to kill up to 40% of cells.

Conclusions

The method of treating cancer by combining irradiation and liposome formation increases both the specificity of chemotherapy delivery and the specificity of treatment. These studies showed a significant increase in the therapeutic efficacy of the treatment in a 2D cell line model. Further development of studies in 3D models will enable similar results to be obtained.

Optoporation Mediated By Gold Nanoparticles To Insert siRNA Into Retinal Cells

Isabelle Largillière¹, A. M. Wilson², P. Sapiha², and M. Meunier¹

¹Department of Engineering Physics, Polytechnique Montreal, Canada

²Department of Ophthalmology and Department of Biochemistry and Molecular Medicine, University of Montreal, Canada

Age-related macular degeneration (AMD) is a retinal disease involving blindness with a prevalence of 196 million individuals worldwide in 2020. Gene therapy is under study to improve the treatments by downregulating the vascular endothelial growth factor (VEGF), a protein that exacerbates the disease. We are developing optoporation, an approach based on the gold nanoparticles (AuNPs)-laser interaction to perforate the cell membrane, letting the siRNA in. An advantage of this technique is double targeting: only cells that are irradiated and targeted by the functionalized AuNPs are transduced.

Optoporation was performed *in vitro* to allow propidium iodide (PI) entry, then Cy3-siRNA in ARPE-19 cells to optimize the irradiation conditions. The efficiency for the PI and Cy3-siRNA internalization is determined as the ratio of transfected cells over irradiated cells. Then optoporation was performed to insert siRNA targeting VEGF and quantify the VEGF mRNA drop by qPCR. The viability is either determined as the ratio of dead cells after 24h over irradiated cells or by Presto Blue assay. Optoporation efficiency above 30% was reached for the introduction of PI and about 15% for Cy3-siRNA while keeping the viability above 80%. We were able to measure a gene downregulation with VEGF-siRNA. The efficiency of our technique was also compared with lipofectamine, the gold standard for transfection *in vitro*.

Here, we provide evidence that optoporation is an adequate technique to deliver siRNA into cells with minimal impact on the cell viability. The translation of the technique towards *in vivo* use in a rodent model is planned.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

14

Mécanisme moléculaire des azapeptides cycliques comme ligands du CD36 dans la régulation de l'inflammation et du stress oxydatif au niveau des macrophages

Mukandila Mulumba¹, PhD; Catherine Le¹, candidate MSc; Emmanuelle Schelsohn⁵, MSc Phm; Yoon Namkung⁴, PhD; Stéphane A. Laporte⁴, PhD; PhD; Sylvain Chemtob³, MD PhD; William D. Lubell², Sylvie Marleau¹, PhD; Huy Ong¹, PhD.

¹Faculté de pharmacie

²Département de chimie

³Faculté de médecine-CHU, Université de Montréal

⁴Département de médecine, Université McGill

⁵ISPSO-département des sciences, Université de Genève

Le dysfonctionnement mitochondrial est une des causes principales dans l'inflammation chronique et dans le stress oxydatif dans les pathologies telle que l'athérosclérose. Les lipoprotéines à faible densité oxydées (LDLox), par leur liaison aux récepteurs LOX-1 et CD36, causent un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale avec production de radicaux libres (ROS) et sécrétion des cytokines pro-inflammatoires dans les macrophages. Notre étude vise à caractériser le mécanisme moléculaire du MPE-298, un ligand sélectif du CD36 présentant des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydatives.

Pour ce faire, nous avons évalué la signalisation découlant de la formation du complexe MPE/CD36 dans les macrophages et mesuré la production de ROS après stimulation par LDLox.

Nous avons observé que le complexe MPE/CD36 est internalisé par les macrophages et tout comme LDLox, et que le mécanisme d'internalisation passe par l'activation des kinases SRC, Syk et par la polymérisation de l'actine. Contrairement au LDLox, le complexe MPE/CD36 n'induit pas de sécrétion des radicaux libres (ROS) mitochondriaux ni de perte de potentiel membranaire mitochondriale. Cependant, le MPE inhibe la sécrétion de chimiokine CCL2 et la relâche des ROS mitochondriaux induites par LDLox dans les macrophages. Le complexe MPE/CD36 internalisé interfère dans la signalisation induite par la liaison de LDLox au récepteur LOX-1 en bloquant l'activation de NOX2 et le recrutement de RAC1 au niveau membranaire.

Nos travaux ont mis en évidence un nouveau mécanisme de régulation de l'effet oxydatif et inflammatoire induit par oxLDL par les azapeptides cycliques médié par CD36 dans l'homeostasie de la fonction mitochondriale des macrophages.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

15

Formulation de micro/nanoparticules pour l'administration d'un ligand cardioprotecteur sélectif du récepteur CD36

Marie-Lynn Al-Hawat, Liliane Ménard, Sylvie Marleau and Simon Matoori.

Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Problématique. L'EP80317 (Haic-DMrp-DLys-Trp-DPhe-Lys-NH₂), un ligand du CD36, exerce des effets cardioprotecteurs, mais son étude est entravée par sa courte demi-vie. L'objectif de l'étude est de concevoir une formulation de nano/microparticules d'EP80317 pour obtenir une libération progressive et d'augmenter la demi-vie du peptide tout en conservant son activité.

Méthodes. L'EP80317 (10⁻⁴M) a été incubé à 37°C avec 10 mg de nanoparticules ou microparticules de silice, d'aluminosilicate et d'acides polyacryliques. Il s'agit d'une interaction ionique entre un peptide cationique et des particules anioniques. La cinétique de libération du EP80317 des particules a été déterminée sur une période de 7 jours avec ou sans 10% de FBS. Les surnageants ont été mesurés par fluorescence.

Résultats. Les particules testées présentent des tailles médianes de 0,2 à 690 µm. Le relargage initial du EP80317 à partir des microparticules de silice (49 µm) était de 14±1% atteignant 72±3% après 7 jours. En revanche, l'aluminosilicate n'a pas retenu l'EP80317. Les particules de polyacrylique ont montré une cinétique de relargage similaire avec libération initiale d'EP80317 de ~40%, tandis que l'aluminosilicate a relargué 24±0,9% d'EP80317 dès les premières minutes pour atteindre 85±3% après 7 jours. En présence de sérum, la libération initiale était plus importante, soit 46±0,1%, 37±2,6% et 69±3% pour les micro- et nanoparticules de silice et d'acide polyacrylique (158 µm), respectivement.

Conclusion. Les particules ont toutes montré une libération progressive d'EP80317 sauf l'aluminosilicate. Avec le sérum, la libération initiale du peptide est plus élevée. Les particules de silice restent les résultats les plus prometteurs même avec le sérum.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

16

Conception de nanoparticules ciblant les granulocytes de faible densité : Une nouvelle approche potentielle pour la gestion du lupus érythémateux systémique / Design of Low-Density Granulocyte-Targeting Nanoparticles: A Potential New Approach for the Management of Systemic Lupus Erythematosus

Nastaran Rezaei, Sylvie Marleau et Davide Brambilla*
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Background: Impressive progress in FDA-approved liposome formulations as drug delivery agents has enabled their clinical applications [1,2]. Targeted liposomal formulations with enhanced selectivity and specificity, reduce side effects and improve treatment effectiveness [3,4]. In systemic lupus erythematosus (SLE), the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) contributes to uncontrolled autoimmune responses and tissue damage [5,6]. Inhibiting protein-arginine deiminase type-4 (PAD4), a crucial enzyme in NETs formation, prevents the release of NETs, reducing inflammation and organ damage associated with SLE [7].

Aims: This study aims to: (1) design a targeting liposome delivering a PAD4 inhibitor, (2) establish a valid in vitro model to evaluate the formulation's targeting ability, and (3) assess the formulation's efficacy in an animal model.

Methods: The experimental plan comprises the preparation and characterization of liposomes, their evaluation in an in vitro model, followed by in vivo assessment for i) Targeting an overexpressed neutrophil subpopulation in SLE, ii) reducing NETosis, iii) mitigating inflammation.

Results/discussion: Liposomal formulations were optimized and characterized for their physicochemical properties. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and surface plasmon resonance (SPR) were employed to assess binding affinity. The targeting efficiency was evaluated in vitro, revealing significantly higher binding compared to non-targeted counterparts. In vivo biodistribution and anti-NET evaluation of liposomes will be assessed in a relevant model.

Conclusions: Our technology would be the first to take advantage of a nanoparticle-based delivery system to target an overexpressed neutrophil subpopulation, representing an attractive approach for the management of SLE and holds promise for addressing other NETosis-mediated diseases.

1. Riley, RS., et al. Nature reviews Drug discovery 18, no. 3 (2019): 175-196.
2. Large, DE., et al. Advanced drug delivery reviews 176 (2021): 113851.
3. Manzari, MT., et al. Nature Reviews Materials 6, no. 4 (2021): 351-370.
4. Terstappen, GC., et al. Nature Reviews Drug Discovery 20, no. 5 (2021): 362-383.
5. Sciascia, S., et al. Nature Reviews Rheumatology 18, no. 1 (2022): 9-21.
6. Rawat, K., et al. Cancer and Metastasis Reviews 40 (2021): 221-244.
7. Papayannopoulos, V., et al. Nature Reviews Immunology 18, no. 2 (2018): 134-147.

Design of Microneedles for the Non-Invasive Administration and Sustained Delivery of Different Anti-psoriatic Formulations

Fatma Moawad¹, Roxane Pouliot², Davide Brambilla¹

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Canada

²Faculty of Pharmacy, Université Laval, Canada

Psoriasis is a chronic inflammatory skin condition that requires long-term management. Methotrexate, its cornerstone systemic therapy, is commercially available in oral and parenteral forms. Yet, oral forms exhibit low bioavailability, parenteral forms show low compliance, and all are associated with serious gastrointestinal and systemic side effects, provoked by long-term use. Therefore, transdermal administration offers a great alternative and sustained-release formulations are highly recommended. Herein, we report the development of microneedle patches with separable, slowly-degrading tips for methotrexate loading and sustained release, to overcome the aforementioned limitations. Besides, the natural compound phloretin, as a potential “*safer*” anti-psoriatic candidate, is loaded and delivered the same way and its anti-psoriatic efficacy is compared to methotrexate’s.

The tips are made from the poly(lactic-co-glycolic) acid copolymer and the patches’ body is made from water-soluble polymers that dissolve upon application to the skin and release the tips as depots.

The needles showed high mechanical strength (≥ 20 N/Patch) with $> 90\%$ penetration and tips’ detachment efficiencies upon application to porcine skin. Both compounds were successfully loaded in different doses in the tips, exhibited extended-release profiles ($\leq 70\%$ cumulative release within 48 h), and showed high activity and stability in the developed patches upon testing their anti-psoriatic efficacy in vitro on keratinocytes. The efficacy is being evaluated too in a psoriasis-like mice model and satisfying results are expected.

To recap, the developed microneedle patches offer an efficient pain-free platform for the delivery of methotrexate and phloretin, with fewer anticipated side effects, higher compliance, and an enhanced therapeutic outcome.

Les femelles sont protégées d'un couplage neurovasculaire induit par l'interleukine-17A

Jessica Youwakim, D Vallerand et Hélène Girouard

Faculté de Médecine, département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

La ménopause est associée à un risque accru de maladies cérébrovasculaires. Parmi les désordres cérébrovasculaires, on observe une altération du couplage neurovasculaire (CNV). Le CNV constitue le lien dynamique entre l'activité neuronale et le flux sanguin local. Le CNV est altéré chez les souris mâles hypertendues tandis que les femelles sont protégées par l'estradiol. L'altération du CNV chez les souris mâles hypertendues est médiée par l'interleukine (IL)-17A. Notre hypothèse stipule que l'estradiol protège les femelles de l'altération du CNV causée par l'IL-17A. Une pompe osmotique libérant de l'IL-17A de façon constante a été implantée chez des souris mâles et femelles. Un sous-groupe de souris femelles a été ovariectomisé (OVX) et traité ou non avec de l'estradiol. D'autres femelles ont reçu des antagonistes des récepteurs (ER) α , ER β ou GPER afin d'évaluer l'implication de ces récepteurs dans l'effet protecteur de l'estradiol. Suite au traitement, le CNV a été évalué par débitmétrie laser Doppler en réponse à des stimulations des vibrisses. L'administration d'IL-17A n'altère pas le CNV chez les femelles contrairement aux mâles ($p < 0.05$). Cette protection est perdue chez les femelles OVX, mais est restaurée par un traitement à l'estradiol ($p < 0.05$). L'inhibition de ER β et de GPER, mais pas d'ER α conduit à l'altération du CNV induite par l'IL-17A chez les femelles ($p < 0.05$). Nos résultats suggèrent que l'estradiol protège contre le dysfonctionnement du CNV induit par l'IL-17A par l'entremise des récepteurs β et GPER. Les résultats de cette étude serviront d'assise pour développer des approches thérapeutiques pour protéger le cerveau de femmes ménopausées.

Résumés-présentations orales / Abstracts-oral présentations

19

Développer l'entrepreneuriat en valorisant une technologie en science de la vie avec la recherche translationnelle

François Xavier Lacasse

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Le paysage montréalais en découverte du médicament a sensiblement évolué au cours des dernières décennies et il en va de même pour la méthode de développement d'un médicament. Certes, l'émergence de startups dans les sciences de la vie a permis à de brillants scientifiques de s'illustrer. Néanmoins, il semble que nombre d'entre eux consacrent essentiellement leur temps à la science. Ce n'est pas, bien sûr, une mauvaise chose, car les entrepreneurs doivent également entretenir la flamme et la passion dans leur technologie. Mais ils semblent oublier que les agences gouvernementales, telles que la FDA et Santé Canada, sont très conservatrices et privilégient avant tout l'approche KISS (Keep It Super Simple and Safe ou... Stupid). Pour cette raison, les startups et les entrepreneurs scientifiques devraient s'entourer de développeurs de médicaments chevronnés, car la science ne pourra jamais se placer au-dessus des exigences réglementaires. En effet, les agences gouvernementales ne se soucient guère du caractère innovant de la science, puisque les études chimiques, de sécurité et d'efficacité devront être menées selon leurs lignes directrices, afin de démontrer que le médicament peut être soumis aux agences et testé de façon reproductible, efficace et sécuritaire.

L'auteur de cette présentation a cumulé plus de 25 ans d'expérience dans le développement de médicaments et a œuvré dans différents types d'entreprises pharmaceutiques. Il démontrera que le meilleur moyen d'obtenir du succès pour une demande d'essai clinique suit une recette éprouvée et qu'il est possible de faire de la recherche translationnelle en milieu académique

Conférencier sur invitation / Guest speaker

Création et développement d'entreprises biopharmaceutiques au Québec : opportunités et défis

Dr Patrick Colin

Président

Patrick Colin Consultant Inc.

Le secteur biotechnologique québécois a évolué de façon significative au cours des 30 dernières années. Cette industrie représente aujourd'hui plus de 130 firmes qui emploie environ 5000 personnes et génère un investissement de plus de \$450 millions dans notre PIB. Une solide infrastructure s'est bâtie autour de ce secteur, offrant tous les services requis pour développer un nouveau médicament, de la synthèse chimique à la recherche clinique avancée, en passant par les études de toxicologie animale et la fabrication des formes pharmaceutiques. Une climat fiscal favorable à la R & D a aussi contribué à ce succès. Cette évolution a fait du Québec un acteur incontournable dans l'industrie mondiale de la biotechnologie et des sciences de la vie. Par contre, cette ascension ne s'est pas faite sans heurts, et l'industrie biopharmaceutique doit aujourd'hui faire face à de nombreux défis, afin de conserver sa place enviable sur l'échiquier international. Fonder une nouvelle firme n'est pas de tout repos. En effet, un accès au financement difficile, l'obtention de protection intellectuelle des nouvelles idées, la complexité grandissante de la réglementation et du processus de développement des molécules thérapeutiques, l'augmentation des coûts de développement, la pénurie de personnel qualifié et la compétition grandissante représentent des défis importants, que tout entrepreneur pharmaceutique doit relever. D'autre part, ce monde est de plus en plus fascinant, grâce aux nouvelles tendances telle que la médecine personnalisée, l'immunothérapie et l'usage de l'intelligence artificielle.

Fort d'une longue et riche expérience en tant qu'entrepreneur pharmaceutique et spécialiste du développement global des médicaments, le conférencier partagera sa vision et son vécu dans le monde de la biotech innovatrice québécoise.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

1

Génération de modèles cellulaires pour étudier l'impact du vieillissement sur la microglie humaine

Sandrine Armanville, Chiara Tocco, Zaya Haj Mohamad, Florence Petit et Janelle Drouin-Ouellet
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Les microglies sont les cellules immunitaires du système nerveux central (SNC). Elles sont essentielles pour son bon fonctionnement et pour le maintien son homéostasie. Avec l'âge, elles adoptent une morphologie dystrophique accompagnée d'un dérèglement de leurs fonctions homéostatiques. Le dysfonctionnement microgliale associé au vieillissement est soupçonné de contribuer à la progression de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Cependant, comment le vieillissement influence ces changements phénotypiques est peu connu, d'autant plus chez l'humain compte tenu du manque d'accessibilité des microglies humaines âgées vivantes pour le travail moléculaire *in vitro*. Les travaux présentés dans ce mémoire visent donc le développement d'un modèle cellulaire qui permettrait d'étudier l'impact du vieillissement cellulaire sur la microglie humaine. L'hypothèse est que, l'induction chimique de la sénescence dans les microglies humaines induira rapidement des caractéristiques associées au vieillissement cellulaire alors que la reprogrammation microgliale directe à partir de cellules de peau d'individus âgés maintiendra la signature associée au vieillissement cellulaire de manière physiologique. Les résultats démontrent que les microglies dans lesquelles la sénescence est chimiquement induite présentent des caractéristiques phénotypiques de vieillissement cellulaire ainsi qu'un dérèglement de leurs fonctions homéostatiques. De plus, les produits cellulaires obtenus par la reprogrammation microgliale directe adoptent plusieurs caractéristiques clés de la microglie, mais certaines conditions de reprogrammation directe doivent encore être déterminées afin d'obtenir un produit authentique à la microglie humaine. Ces techniques fourniront une source renouvelable de microglies humaines âgées pouvant être dérivée de patients, afin d'étudier l'impact du vieillissement sur leurs fonctions physiologiques et sur leur interaction avec les cellules du CNS dans les maladies neurodégénératives

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

2

Breast cancer on a chip

Jean-Marc Awogni^{1,2}, Marine Le Goas², Sara Gonzalez Bolivar², Xavier Banquy^{1,2} and Daria Camilla Boffito³

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal

²Axe Formulation et Analyse du Médicament, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

³Department of Chemical Engineering, Polytechnique Montréal

Background: Breast cancer is one of the leading causes of death among women worldwide. The current gold standard treatment is the surgical excision of the tumor. However, despite this, the risk of resurgence is high. Surgery is followed by chemotherapeutic treatment for several months to prevent this. Chemotherapy is a systemic treatment with multiple adverse effects due to its lack of specificity. In recent years, many targeted experimental treatments have been proposed as alternatives. One of them is photothermal therapy using nanoparticles (NPs).

Aim(s): Unfortunately, researchers do not have an efficient platform to test experimental treatments aimed at mitigating the risk of recurrence. To address this problem, we are developing an organ-on-a-chip model of the tumor microenvironment post-surgical excision. It is a combination of microfluidics and tissue engineering that can simulate several organs. This technology allows for high throughput, better controllability, and is less expensive than traditional models like animals.

Méthods : To carry out this project, the methodology to be followed is divided into four stages. First, we are fabricating a microfluidic chip to produce vascularized microtumors. Second, surgery will be simulated by performing thermal ablation on the tumor spheroid inside the chip. Third, differential dynamic microscopy will be used to map the concentration and diffusion of NPs in the chip. Finally, photothermal ablation will be applied in the presence of NPs.

Results / discussion: The future development of this innovation will offer the possibility of developing personalized tests suitable for other types of cancer.

Conclusions: In conclusion, this innovative organ-on-a-chip model offers promising potential for the development of personalized tests and experimental treatments to address the risk of breast cancer recurrence and holds broader implications for other cancer types.

[1] "Chemotherapy for Breast Cancer | Breast Cancer Treatment." Accessed: Nov. 22, 2022. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>

[2] D. De Ruyscher, G. Niedermann, N. G. Burnet, S. Siva, A. W. M. Lee, and F. Hegi-Johnson, "Radiotherapy toxicity," *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 5, no. 1, Art. no. 1, Feb. 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0064-5.

[3] H. Savoji et al., "Cardiovascular disease models: A game changing paradigm in drug discovery and screening," *Biomaterials*, vol. 198, pp. 3–26, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.036.

[4] "Breast cancer." Accessed: Nov. 22, 2022. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

[5] C. M. Leung et al., "A guide to the organ-on-a-chip," *Nat. Rev. Methods Primer*, vol. 2, no. 1, p. 33, May 2022, doi: 10.1038/s43586-022-00118-6.

[6] R. Vargas, L. Medina, and A. Egurbide, "Organ-on-a-Chip systems for new drugs development," *ADMET DMPK*, vol. 9, no. 2, pp. 111–141, Mar. 2021, doi: 10.5599/admet.942.

[7] B. Boyce and N. Samsonova, "Novel millimeter-wave-based method for in situ cell isolation and other applications," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Art. no. 1, Oct. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-32950-w.

[8] S. E. Jackson and J. D. Chester, "Personalised cancer medicine: Personalised Cancer Medicine," *Int. J. Cancer*, vol. 137, no. 2, pp. 262–266, Jul. 2015, doi: 10.1002/ijc.28940.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

3

Synthesis of Urea-Based Transporters and Their Anion Transport Activity

Philippe Beauclair et Andreea R. Schmitzer

Département de chimie, Université de Montréal

Background: Control of chloride transport across the membrane is a challenging subject due to the intrinsic properties of the cellular membrane. An unbalanced transport of those anions can lead to a variety of diseases, such as cystic fibrosis. In most cases, insertion of synthetic transporters in the membrane can restore chloride transport by various mechanisms.

Aim(s): Our main goal is to synthesize anion transporters, with high specificity towards chloride, whose self-assembly in the membrane bilayer is driven by supramolecular interactions. Amphiphilic urea derivatives have been used as small molecules to transport chloride for over a decade.¹⁻⁴ We plan to develop new urea derivatives bearing different ligands to further improve chloride's transport efficiency. Addition of a metal source will promote formation of new supramolecular structures in the membrane using organometallic chemistry as a driving force.

Methods: Chloride transport efficiency was determined by fluorescence quenching of lucigenin in liposomes experiments.

Results / discussion: We have modified the structure of the transporters to enhance the chloride transport efficiency. A combination of higher lipophilicity, structural size and number of coordination sites was investigated. Upon addition of metal ions, we saw some significant changes in the transport profiles, indicating the formation of new tridimensional systems.

Conclusions: For the first time, the ability of various ureas to transport chloride was correlated to their complexed and uncomplexed forms. Development of the library is still ongoing as we start to see a trend in transport efficiency.

1. Busschaert, N.; Kirby, I. L.; Young, S.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Light, M. E.; Gale, P. A., *Angew. Chem.* 2012, 124 (18), 4502-4506.

2. Busschaert, N.; Wenzel, M.; Light, M. E.; Iglesias-Hernandez, P.; Perez-Tomas, R.; Gale, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133 (35), 14136-14148.

3. Valkenier, H.; Dias, C. M.; Butts, C. P.; Davis, A. P., *Tetrahedron* 2017, 73 (33), 4955-4962.

4. Dias, C. M.; Valkenier, H.; Davis, A. P., *Chemistry* 2018, 24 (23), 6262-6268.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

4

Les affections rétiniennes de l'exposition prénatale à l'alcool

Bellemare, Guillaume¹; Micaelo Fernandes Catarina¹; Aumont, Tommy²; Lapointe, Nicolas²; Ptitto, Maurice¹; Palmour Roberta³; Crespo-Garcia, Sergio¹; Bouchard, Jean-François¹

¹École d'Optométrie de l'Université de Montréal

²Zilia health

³Université McGill

Contexte : L'exposition prénatale à l'alcool est associée à une multitude de problèmes au niveau du système nerveux central et visuel^{1, 2, 3, 4} dont l'hypoplasie du nerf optique, une plus grande tortuosité des vaisseaux rétiniens et une altération de la réponse fonctionnelle de la rétine^{4, 5}. Les mécanismes cellulaires derrière cela sont cependant inconnus.

Objectif(s) : 1) Déterminer si une oxygénation ou une réponse fonctionnelle anormales au niveau de la rétine sont observables chez des singes vervet exposés à l'alcool avant la naissance (EAAN). 2) Étudier l'effet de l'éthanol sur les cellules de Müller.

Méthodes : Des électrorétinogrammes (ERG) sont faits et nous utilisons une caméra hyperspectrale de fond d'œil pour mesurer l'oxygénation rétinienne. L'effet de l'alcool sur les cellules de Müller (MOI-M1)⁶ sera évalué pour le taux de survie et la morphologie, puis par immunohistochimie et western blot avec des marqueurs de la gliose.

Résultats / discussion : Plusieurs différences significatives sont observables en ERG entre les singes EAAN et les contrôles ainsi que des corrélations significatives avec la quantité d'éthanol moyenne consommée par la mère. Aucune différence n'est observable pour la saturation en oxygène, mais des résultats préliminaires montrent des tendances intéressantes pour les expériences in vitro.

Conclusion : La rétine du singe vervet étant près de celle de l'homme, les résultats sont plus facilement inférables aux populations humaines. De plus, la culture de cellules de Müller humaines permet de mieux comprendre l'effet direct de l'éthanol sur ces dernières et suggérer des cibles pour des traitements potentiels.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

5

Études de détermination de la cible de UM171 à l'aide de sondes photoréactives / UM171 target determination studies using photoreactive probes

Alexanne Bisson¹, Stéphane Gingras², Simon Girard³, Houssam Ismail³, Haithem Barbour³, Rodrigo Mendoza-Sanchez², Cédric Dicaire-Leduc², Réjean Ruel², Guy Sauvageau^{3,4,5}, Anne Marinier^{1,2,6}

¹ Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC)

² Medicinal Chemistry, Université de Montréal, Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC)

³ Molecular Genetics of Stem Cells, Université de Montréal, Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC)

⁴ Department of Hematology, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montréal, Canada

⁵ Medicine Department, Faculty of Medicine, Université de Montréal

⁶ Chemistry Department, Faculty of Arts and Science, Université de Montréal

Background: Blood cancer patients can be treated with hematopoietic stem cell transplants. Stem cells derived from umbilical cord blood are highly compatible and cause few complications. However, these stem cells are not abundant per umbilical cord. Remarkably, the UM171 molecule enables self-renewal of hematopoietic stem cells contained in these umbilical cord bloods. This molecule, developed at the Université de Montréal, is currently in clinical trials with more than 100 patients already treated.

Aim(s): Although our group recently elucidated the biological mode of action of UM171, the target protein to which UM171 directly binds is still unknown. Determining this target protein would provide a better understanding of UM171 mechanism of action at the molecular level and would represent a major advance in the overall understanding of the fundamental mechanism governing stem cell self-renewal.

Methods: In order to identify this target protein, we synthesize a photochemical probe based on the structure of UM171. This photochemical probe includes a photoreactive group, covalently binding to the target protein, and a reporter group, enabling the target protein-photochemical probe complex to be bound to a solid support. This enables the identification of the target protein by mass spectrometry.

Results / discussion: In this project, the photoreactive moiety will be a tetrazole, an innovative approach enabling greater selectivity in the formation of the covalent bond by targeting carboxylic acids. The first steps in the synthesis of this new photochemical probe, as well as the structure-activity relationship studies in cells justifying this approach, will be presented.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

6

Exploration of anisomycin structure – anti-leishmanial activity relationships

Kajumee Bora Bhowal¹, Anh Minh Thao Nguyen¹, Ana Ibarra-Meneses^{2,3}, Andressa Brito Lira,^{4,5} Christopher Fernandez-Prada^{2,3}, Martin Olivier,^{4,5} William D. Lubell¹

¹Department of Chemistry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

²Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, QC, Canada

³The Research Group on Infectious Diseases in Production Animals (GREMIP), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, QC, Canada

⁴Departments of Medicine, and of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Qc, Canada

⁵The Research Institute of the McGill University Health Centre (RI-MUHC), Montréal, Qc, Canada

Background: Parasitic diseases, so-called neglected tropical diseases, caused by epidemic trypanosomatids present a major public healthcare issue causing long-term disability and death. Leishmaniasis threatens currently 350 million people in 88 countries [1]. Novel options for treating leishmaniasis are urgently needed in the absence of vaccines and the threat of parasite resistance coupled with the toxicity of existing chemotherapy.

Aim(s): Targeting anisomycin analogues that are parasite-selective, structure-activity relationships were investigated to retain anti-protozoan activity without host toxicity.

Methods: Anisomycin derivatives were synthesized, characterized for purity and composition [2] and investigated in an in-vitro translational assay on the cytosolic ribosome, and for anti-leishmanial activity on *L. infantum* (MHOM/MA/67/ITMAP-263) wild-type strain, as well as resistant mutants Sb2000.1, AmB1000.1, and MF200.5. The cytotoxicity of the anisomycin derivatives was performed on bone marrow-derived macrophages [2].

Results/discussion: Anisomycin derivatives possessing modifications on the polar functional groups and amine of the pyrrolidine ring exhibited diminished activity against *Leishmania* [2]. Further, substitution on the meta position of the aromatic ring abolished activity. Phenolic ether modifications were tolerated [2]. For example, O-iso-propyl ether exhibited activity in both promastigote and intracellular amastigote forms along with lower host-cytotoxicity [2].

Conclusions: Anisomycin exhibits intriguing mechanisms of action involving inhibitory activity on protein synthesis, however, its inability to differentiate between the host cell and parasite, limits its utility. A systematic structural activity relationship study has provided anisomycin analogues with improved selectivity and retained anti-leishmanial activity.

[1] Oryan, A.; Akbari, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2016, 9, 925–932.

[2] Nguyen, A. M. T.; Shalev-Benami, M.; Rosa-Teijeiro, C.; Ibarra-Meneses, A.V.; Yonath, A.; Bashan, A.; Jaffe, C. L.; Olivier, M.; Fernandez-Prada, C.; Lubell, W. D. "Anisomycin: exploration of functional group importance for antileishmanial activity" *Biomedicines* 2023.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

7

Le mystère du BDNF: origine et rôle dans la mégacaryopoïèse

Imane Boukhatem^{1,2}, Melanie Welman¹ and Marie Lordkipanidzé^{1,2}

¹Centre de recherche, Institut de cardiologie, Montréal, QC, Canada, H1T 1C8

²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, H3T 1J4

Introduction: Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) est une protéine initialement découverte dans le cerveau, où elle joue un rôle crucial dans la survie des neurites et la plasticité synaptique. De plus, BDNF induit l'activation et l'agrégation des plaquettes sanguines chez les humains. Ces dernières emmagasinent jusqu'à 100 à 1000 fois plus de BDNF que les neurones. Ensemble, ces résultats soulèvent la question sur l'origine et le rôle de cette protéine dans les plaquettes. Nous émettons l'hypothèse que les plaquettes héritent leur BDNF de leurs précurseurs, les mégacaryocytes.

Méthodes et Résultats: Des cellules souches hématopoïétiques CD34+ ont été obtenues à partir du sang périphérique adulte et différenciées pendant 14 jours afin d'obtenir des mégacaryocytes. Nous rapportons que le BDNF ainsi que son précurseur, le proBDNF, et leurs récepteurs, TrkB et p75^{NTR}, étaient tous exprimés dans les mégacaryocytes humains à différents stades de maturation. De plus, nous démontrons que le BDNF est relâché par les mégacaryocytes à leur stade mature alors que le proBDNF n'est pas relâché.

Nous avons également examiné l'effet du BDNF sur la mégacaryopoïèse, c'est-à-dire le processus de formation des mégacaryocytes à partir des cellules CD34+. Les résultats ont montré que l'ajout de BDNF exogène n'a pas d'effet sur l'expansion ou la différenciation des cellules CD34+ en mégacaryocytes.

Conclusion: Les mégacaryocytes expriment et relâchent le BDNF durant leur maturation. L'expression des récepteurs TrkB et p75^{NTR} suggère un rôle du BDNF dans le système hématopoïétique. Ces résultats pourraient avoir des implications importantes dans le domaine des thérapies cellulaires.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

8

Study of cellular aging in human astrocytes directly converted from adult dermal fibroblasts

Julie Bouquety, Florence Petit, Janelle Drouin-Ouellet
Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Canada

Background: Astrocytes are the most abundant glial cell type of the brain, where they perform broad neurotrophic and homeostatic support. As such, it is suspected that with age, they can become dysfunctional and in turn, contribute to neurodegenerative diseases pathophysiology.

Aim: In this study, we directly converted astrocytes from human fibroblasts ranging from 24 to 96 years old to better understand the role of astrocytes in the context ageing.

Methods: We hypothesized that much like directly converted neurons; induced astrocytes (iAs) maintain the aging signature of the parental fibroblast. iAs were converted through the forced expression of two transcription factors (NFIB and SOX9) for 30 days.

Results: The resulting cells expressed astrocytes markers including GFAP, S100 β , Vimentin, ALDH1L1, Glutamine Synthase (GS) and GLAST. Our data show that GLAST, ALDH1L1 and GS were decreased in iAs converted from older donors as compared to young donors. Furthermore, there was an increase in the three markers of cellular aging assessed thus far, namely gH2Ax (double-stranded DNA breaks), 8-OHDG (DNA damage) and β -galactosidase activity (senescence) when compared to parent fibroblasts.

Conclusion: Although preliminary, these data suggest that signs of aging are more prominent in iAs as compared to starting fibroblasts. This is accompanied by a decrease in astrocyte identity marker expression in older cells. Ongoing experiments are aiming at investigating more deeply the impact of cellular aging in iAs in relation to parental fibroblasts. This study supports the relevance of this model to study age-associated changes in astrocytes in age-associated neurodegenerative diseases pathophysiology.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

9

Suivi de la libération contrôlée d'un agent de contraste encapsulé dans un hydrogel sous l'action d'ultrasons / Monitoring the ultrasound-triggered release of a contrast agent encapsulated in a hydrogel

Wida Brumand ^{1,2}, Simon Matoori ¹, Natalie Guirguis ¹

¹Faculté de pharmacie, Matoori Lab, Université de Montréal, Québec, Canada.

²Faculté de pharmacie, Université de Genève, Genève, Suisse.

Contexte : Les hydrogels chargés de médicaments réagissant à des stimuli externes suscitent un intérêt croissant dans le domaine de la délivrance de médicaments. Cependant, le suivi de la libération d'un médicament après l'application du stimulus demeure un domaine relativement peu exploré.

Objectif(s) : L'objectif principal de ce projet est de suivre la libération contrôlée d'un agent de contraste par CT-scanner sous l'influence d'ultrasons à haute intensité.

Méthodes : Nous avons préparé un hydrogel d'alginate de calcium chargé d'agent de contraste à base d'huile (Lipiodol®) (1). La stabilité de l'hydrogel a été évaluée par l'analyse de la libération de l'agent de contraste dans un tampon. La libération déclenchée a été examinée, à la fois in vitro via l'application d'ultrasons et la mesure de la turbidité, et ex vivo après l'implantation de l'hydrogel chez des souris, en utilisant la micro-tomodensitométrie (micro-CT).

Résultats / discussion : L'hydrogel, mécaniquement stable, a maintenu l'agent de contraste pendant 14 jours sans l'impulsion ultrasonore. En conditions in vitro, la turbidité a fortement augmenté, passant de $0,084 \pm 0,019$ à $1,665 \pm 0,152$ après l'application des ultrasons. En conditions ex vivo, l'intensité du signal de l'hydrogel a diminué après l'impulsion ultrasonore ($2547,5 \pm 111,5815$ HU vs $2078,05 \pm 233,4159$ HU), indiquant la libération de l'agent de contraste.

Conclusion Nous avons incorporé un agent de contraste dans un hydrogel et suivi la libération in vitro et ex vivo après une impulsion d'ultrasons. Cette découverte encourage des recherches in vivo et offre des perspectives pour suivre la libération de médicaments depuis des hydrogels sensibles aux stimuli, ouvrant ainsi de nouvelles possibilités pour diverses classes de médicaments.

(1) N Guirguis, Y Zellagui, S Matoori Real-Time Tracking of In Situ-Forming Alginate Hydrogel by Contrast-Enhanced Computed Tomography The AAPS Journal 25 (5), 79, 2023

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

10

Recently discovered anti-fouling polypeptides for specific organ targeting of polymeric nanoparticles

Jonathan T. Buiel^{1,2}, Jean-Michel Rabanel², Hu Zhang², Daria Boffito³, and Xavier Banquy^{1,2,4}

¹Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

²Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

³Department of Chemical Engineering, École Polytechnique de Montréal, Montréal, QC, Canada.

⁴Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

Background: Drug delivery systems are crucial to the therapeutic response of a drug, but there are many limitations to those currently available. In recent years, polymeric nanoparticles (PNPs) have been extensively investigated for their potential to improve drug pharmacokinetics, including bioavailability and biodistribution. However, despite the abundance of fundamental research and clinical trials, PNPs have failed to reach the market. This failure is largely attributed to the non-specific distribution of PNPs, wherein >95% of an intravenous administration does not reach the pathological site. This non-specific distribution of PNPs is regulated by their surface composition and opsonization. To prevent opsonization and thus increase half-life, anti-fouling hydrophilic polymers, such as PEG, must be incorporated at the surface of PNPs. However, these polymers have been ineffective in directing the distribution of PNPs to any specific organ, despite increasing their half-life.

Aim(s): Interestingly, polypeptides with recently demonstrated anti-fouling effects have been identified. This has led us to hypothesize that the presence of these polypeptides on the surface of PNPs will improve selective organ targeting while increasing half-life.

Methods: To test this hypothesis, we have begun constructing a library containing hundreds of PNPs with variable surfaces that mimic these polypeptides. This library will be screened for toxicity in endothelial cells and hepatocytes, and the most promising PNPs will be tested for organ targeting properties in-vivo with zebrafish and mouse models.

Conclusions: We expect to discover a set of polymeric nanocarriers with specific organ targeting properties which could then be used to encapsulate small molecule drugs, thus improving therapeutic response.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

11

Effets cellulaires des cannabinoïdes au niveau du cortex des adolescents : une étude translationnelle chez les souris et les humains.

Iness Charfi ^{1,2}, Derek Robertson ¹, Xavier Navarri ^{1,3}, Florian Wünneman ^{1,4}, Antônia Sâmia Fernandes Do Nascimento ¹, Séverine Leclerc ¹; Gregor Andelfinger ^{1,4}, Graziella Di Cristo ^{1,3}, Tomáš Paus ^{1,3,5} et Graciela Pineyro ^{1,2}

¹Centre de recherche du CHU Ste-Justine, 3175 Côte-Ste-Catherine, Montréal, QC, H3T 1C5, Canada

²Département de Pharmacologie, Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1J4, Canada

³Département de Neurosciences, Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1J4, Canada,

⁴Département de Pédiatrie, Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1J4, Canada

⁵Département of Psychiatrie et Addictologie, Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1J4, Canada

Contexte : La consommation de cannabis atteint son pic durant l'adolescence, une période pendant laquelle la réorganisation des circuits dans le cortex préfrontal (CPF) soutient la maturation des fonctions cognitives et émotionnelles.

Objectif(s) : Notre objectif serait de comprendre les effets cellulaires de l'utilisation des cannabinoïdes au niveau du cortex des adolescents murins et humains.

Méthodes et résultats : En utilisant une approche non biaisée de transcriptomiques unicellulaires, nous avons trouvé que l'administration du THC à des souris adolescentes modifiait l'expression de 223 gènes dans plusieurs types cellulaires du CPF. Les microglies étaient les plus sensibles au traitement, en particulier une sous-population de microglies enrichie en marqueurs de réorganisation synaptique et d'élagage des synapses excitatrices. Le même traitement au THC favorisait également l'élimination des épines des neurones pyramidaux dans la couche II/III du CPF, un groupe de neurones dont la réorganisation est conservée chez les adolescents de différentes espèces. Profitant de l'homologie entre les génomes humains et murins, nous avons observé que le gradient cortical d'expression des homologues humains des gènes modifiés par le THC dans le cortex murin était corrélé à un amincissement cortical plus prononcé chez les adolescents exposés au cannabis. De plus, les gènes sensibles au THC covariant avec les effets d'amincissement cortical étaient associés à des marqueurs de microglies, de neurones pyramidaux enrichis en marqueurs dendritiques et d'astrocytes.

Conclusion : Cette étude implique les microglies et les neurones pyramidaux comme cibles cellulaires sous-jacentes aux effets synaptiques et structuraux des cannabinoïdes dans le cortex des adolescents.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

12

Pansement fluorescent détectant le pH pour un diagnostic point-of-care des plaies / Fluorescent pH-sensing bandage for point-of-care wound diagnosis

Katia Cherifi, Marie-Lynn Al-Hawat, Simon Matoori
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Canada

Background: Wound healing is a complex process involving various cell types, including immune cells, and is often impaired in chronic wounds such as diabetic foot ulcers (DFUs), which tend to remain stuck in the inflammatory phase. Current diagnostic methods for chronic wounds rely on macroscopic observations, lacking specificity, and quantitative data. This study presents a new diagnostic tool which would allow for more accurate wound healing monitoring and a user-friendly solution.

Aim(s): The primary aim of this study is to develop a solution for diagnosing and monitoring chronic wound healing by focusing on wound pH as a diagnostic target. Chronic wounds consistently exhibit elevated pH levels compared to normally healing wounds. The goal is to create a rapid and user-friendly fluorescent pH-sensing hydrogel bandage that can alter its fluorescence in response to wound fluid pH changes, allowing for point-of-care pH sensing and precise monitoring. The innovation aims to offer a cost-effective and improved approach to chronic wound management.

Methods: We screened a small library of ionic microparticles with diameters in the micrometer range to identify a carrier with low release of the dye. We tested the adsorption of pyranine on activated charcoal, BTA, silica, zeolite, and carboxylate microparticles. We also investigated the pH sensitivity and stability of pyranine-loaded BTA microparticles by incubating them at different pH values.

Results / discussion: We found that zeolites, silica, and polycarboxylate microparticles had low loading capacities for pyranine. Activated charcoal had a strong adsorption of pyranine, but no fluorescence of the particles was observed after loading with pyranine. Pyranine was efficiently adsorbed onto cationic BTA microparticles, which exhibited a strong fluorescence. We therefore selected these cationic microparticles for their study. They found that pyranine-loaded BTA microparticles were pH-sensitive and stable at pH 7.4, but their fluorescence decreased at pH 5.5 and 6.5.

Conclusions: We identified cationic BTA microparticles as a carrier with efficient adsorption of pyranine and strong fluorescence. They also found that pyranine-loaded BTA microparticles were pH-sensitive and stable at pH 7.4, but their fluorescence decreased at lower pH values. These findings suggest that pyranine-loaded BTA microparticles could be used as a pH-sensitive fluorescent probe for wound pH monitoring.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

13

Développement d'inhibiteurs de la DfrB1 pour contrer la résistance aux antibiotiques / Development of DfrB1 inhibitors to overcome antibiotic resistance.

Samy Faraj,^{a,b} Alexis Bonneau-Burke,^{a,b} Hélène Lebel,^{a,c} Andreea Schmitzer^{a,c} and Joelle N. Pelletier^{a,b,c}

^a Chemistry Department, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

^b PROTEO, The Québec Network for Research on Protein, Function, Engineering and Applications, Quebec, QC, Canada

^c CGCC, Center in Green Chemistry and Catalysis, Montreal, QC, Canada

Contexte : Le triméthoprimé (TMP) est un antibiotique utilisé à des fins de traitements, mais également dans le milieu agroalimentaire. Le TMP est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase bactérienne (FolA), une enzyme métabolique essentielle. La FolA catalyse la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate, un précurseur dans la biosynthèse des acides nucléiques et de certains acides aminés chez la bactérie. Cependant, les dihydrofolate réductases de type B (DfrB), une enzyme capable de catalyser la même réaction que la FolA, peut être exprimée par les bactéries sans pour autant être inhibée par le TMP conférant ainsi la résistance aux bactéries. C'est pourquoi une première génération d'inhibiteurs de la DfrB1 a été synthétisée. Les inhibiteurs de type bis-carboxybenzimidazole ont démontré une efficacité raisonnable contre la DfrB1 *in vitro*, cependant, en raison de la charge globale négative du composé, il est impossible de passer à travers les membranes bactériennes.

Objectif(s) : Une nouvelle génération d'inhibiteurs de la DfrB1 sera synthétisée.

Méthodes : Le développement de nouveaux analogues efficaces et plus lipophiles en utilisant des groupements isostères des carboxylates tels que les tétrazoles et les sulfonamide seront synthétisés. L'inhibition covalente sera explorée en synthétisant des analogues susceptibles de réagir avec les acides aminés de la DfrB tels que les esters activés.

Résultats / discussion : La synthèse de certains inhibiteurs ont été faites, cependant, la solubilité aqueuse de plusieurs d'entre eux n'est pas suffisamment grande pour faire les expériences d'inhibition sur les DfrB1.

Conclusion : Puisque plusieurs inhibiteurs sont insolubles dans l'eau, rendant les essais d'inhibition impossibles à réaliser, plusieurs groupements augmentant la solubilité seront ajoutés sur les inhibiteurs potentiels déjà synthétisés.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

14

Development of polymeric nanoparticles for gene delivery

Alessia Filippini¹, Matthias Zadory¹, Hu Zhang¹, Jean-Michel Rabanel¹, Daria Camilla Boffito², Davide Brambilla¹, Xavier Banquy¹

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal

²Department of Chemical Engineering, Polytechnique Montréal

Background: Gene delivery systems have garnered significant attention over the last decade. Non-viral vectors have captured notable interest due to their enhanced safety profile. However, while safer, these non-viral vectors currently exhibit lower efficiency in gene transfer than viral vectors¹. Lipoplexes (liposomes or lipid nanoparticles containing cationic lipids) have emerged as the preferred platform for gene delivery for their transfection efficiency. However, they have limitations, including rapid accumulation in the liver post-intravenous injection, raising concerns about potential toxicity; the immunogenic properties of certain lipids that could trigger an immune response²; and the ultra-low temperatures to maintain stability, raising storage and transport issues³. Cationic polymers are promising candidates: by leveraging their amine groups, they establish electrostatic interactions with nucleic acids, forming nanoparticles known as polyplexes. They can be synthesized in different lengths and architectures and with substitutions or additions of functional groups with relative ease and flexibility⁴.

Aim: My aim is to explore a new type of synthetic polymers, known as bottlebrush (BB) polymers, that can be easily designed to control their encapsulation efficiency, penetration capacity, and biodistribution in vitro and in vivo. If designed properly to meet all safety requirements (degradability and low toxicity), these polymers could provide major attributes to the formulation such as enhanced stability, high loading, and most importantly high transfection efficiency.

Methods: First of all, we will create a library of BB polymers (biodegradable and nonbiodegradable), then we will develop a library of polyplexes that carry pDNA and mRNA and finally, we will evaluate the efficiency of transfection and expression in vitro and in vivo.

Conclusions: We expect that this research will provide new technological pathways for nucleic acid formulation, thus accelerating the integration of innovative gene therapies into clinical applications.

1. Ramamoorth M, Narvekar A. Non viral vectors in gene therapy - An overview. J Clin Diagnostic Res. 2015;9(1):GE01-GE06. 2. Zhao Y, L H. Lipid nanoparticles for gene delivery. Adv Genet. 2014;88:13-36. 3. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. Int J Pharm. 2021;601(April):120586. 4. Aied A, Greiser U, Pandit A, Wang W. Polymer gene delivery: Overcoming the obstacles. Drug Discov Today. 2013;18(21-22):1090-1098.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

15

Nouvelle formulation d'un comprimé à libération prolongée du naproxène

Tracy Fu, Mihaela Friciu, Grégoire Leclair, Gaëlle V. Roullin
Plateforme de Biopharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal.

Contexte : De nombreuses pathologies chroniques sont actuellement insuffisamment contrôlées par suite d'une mauvaise observance des patients, souvent liée à une prise trop fréquente de médicaments.[1] Utiliser une forme solide orale à libération prolongée permettrait de mieux prendre en charge ces pathologies, tout en diminuant le nombre de prises quotidiennes [1], [2].

Objectifs : Développer un comprimé à libération prolongée à l'aide d'une formulation appropriée d'un mélange d'excipients lipidiques et hydrophiles, capable de libérer l'actif modèle, le naproxène, sur 6 h minimum. Pour cela, nous allons :

1. Créer des pré-formulations en compression directe avec chaque excipient seul.
2. Combiner les excipients de nature inverse (lipidique avec hydrophile) pour optimiser la libération prolongée de l'actif.
3. Tester la stabilité de la formulation finale.

Méthodes :

- Production des comprimés par compression directe[3]–[5],
- Caractérisation selon les normes définies par l'USP[6],
- Quantification du naproxène par HPLC-UV adaptée d'une méthode validée[7].

Résultats / discussion : Des comprimés contenant du Compritol 888 (excipient lipophile) ont été obtenus avec une masse moyenne de $294,4 \pm 4,6$ mg pour une épaisseur de $3,621 \pm 0,236$ mm et un diamètre de $9,539 \pm 0,002$ mm. La teneur en actif est de 29% m/m. Ces comprimés résistent au test de désintégration pendant 2h, indiquant un comportement significativement différent de celui de formes à libération immédiate. Des études de libération de l'actif sont en cours pour caractériser le profil de libération de l'actif.

Conclusion : Le Compritol 888 est un candidat prometteur pour poursuivre le développement de la formulation de comprimés à libération prolongée.

[1] S. Van Dulmen, E. Sluijs, L. Van Dijk, D. De Ridder, R. Heerdink, et J. Bensing, « Patient adherence to medical treatment: a review of reviews », *BMC Health Serv. Res.*, vol. 7, no 1, p. 55, déc. 2007, doi: 10.1186/1472-6963-7-55.

[2] S. Patere et al., « Compritol® 888 ATO a Lipid Excipient for Sustained Release of Highly Water Soluble Active: Formulation, Scale-up and IVIVC Study », *Curr. Drug Deliv.*, vol. 10, no 5, p. 548-556, août 2013, doi: 10.2174/1567201811310050006.

[3] E. Palazzini, M. Cristofori, et M. Babbini, « Bioavailability of a new controlled-release oral naproxen formulation given with and without food », *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, vol. 12, no 4, p. 179-184, 1992.

[4] E. Palazzini, G. Galli, et M. Babbini, « Pharmacokinetic evaluation of conventional and controlled-release product of naproxen », *Drugs Exp. Clin. Res.*, vol. 16, no 5, p. 243-247, 1990.

[5] S. Wanwimolruk, S. Lipschitz, et M. S. Roberts, « Pharmacokinetics and bioavailability of Naprosyn CR 500 mg tablet, a new controlled-release formulation of naproxen, after single and multiple dosing », *Int. J. Pharm.*, vol. 75, no 1, p. 55-62, août 1991, doi: 10.1016/0378-5173(91)90250-R.

[6] « USP-NF (2) Oral Drug Products—Product Quality Tests ». Consulté le: 8 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-DA161518-EC27-4647-AACD-29D28F2A4E92_5_en-US

[7] B. Yilmaz, A. Asci, et A. F. Erdem, « HPLC Method for Naproxen Determination in Human Plasma and Its Application to a Pharmacokinetic Study in Turkey », *J. Chromatogr. Sci.*, vol. 52, no 7, p. 584-589, août 2014, doi: 10.1093/chromsci/bmt080.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

16

Approches métaboliques d'induction de l'axe IRF-1/PD-L1 dans le mélanome

Matilda Gangl-Chartrand et Simon-Pierre Gravel

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Contexte : Le mélanome de stade avancé est associé à la métastase et la résistance thérapeutique. Notre laboratoire a montré que le métabolisme mitochondrial des cellules de mélanome est associé au contrôle d'un programme transcriptionnel immunitaire. Entre autres, une diminution de l'expression de PGC-1b, un modulateur de la biogenèse mitochondriale, dans le mélanome, induit l'expression de gènes proinflammatoires et immunosuppresseurs, incluant PD-L1, une cible importante de l'immunothérapie.¹ L'induction de ce programme immunitaire implique un mécanisme dépendant de l'induction du facteur de transcription IRF-1, connu pour être induit par l'interféron g.

Objectif(s): Ces données suggèrent que des mécanismes liés à des perturbations métaboliques et indépendants de l'IFN-g pourraient moduler l'expression d'IRF-1. Notre objectif de recherche est d'identifier et de caractériser au niveau moléculaire de nouvelles voies métaboliques qui modulent IRF-1.

Méthodes : : Nous allons effectuer un criblage de composés et évaluer l'induction d'IRF1 par microscopie et immunofluorescence, puis validerons par qRT-PCR. Nous allons analyser par séquençage d'ARN le transcriptome de cellules de mélanome traitées à l'ARN interférence contre PGC-1b et étudierons l'effet immunologique. **Résultats/ discussion:** Nous avons identifié des modulateurs mitochondriaux qui modulent les niveaux d'IRF-1. Nos analyses de séquençage d'ARN indiquent que la déplétion en PGC-1b module d'autres voies candidates et permettent de mieux comprendre les réseaux de régulation d'IRF-1.

Conclusion : : Cette recherche porte une lumière nouvelle sur les mécanismes reliant le métabolisme cellulaire et la réponse immunitaire dans le cancer. Elle permettra la validation de nouvelles cibles thérapeutiques pour traiter des cancers réfractaires aux thérapies

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

17

Développement d'approches thérapeutiques pour protéger le cerveau de la rigidité artérielle

Joe Germanos^{1,2,3,4}, Benjamin Le Gac^{1,2,3,4}, M. Barbeau-Grégoire^{1,2,3,4}, D. Vallerand^{1,2,3,4}, Hélène Girouard^{1,2,3,4}

¹Physiologie et pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

²Groupe de Recherche Universitaire sur le médicament (GRUM)

³Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA), Montréal, QC

⁴Groupe de recherche sur la Signalisation Neurale et la Circuiterie (SNC), Montréal, QC

Mon projet de recherche a pour but de développer des approches thérapeutiques pour protéger le cerveau de la rigidité artérielle. Chez toute personne, même en bonne santé, nos artères se rigidifient avec l'âge, surtout à partir de 50 ans. Cette rigidité peut être accentuée par certains modes de vie ou pathologies comme le tabagisme et le diabète. Il est important de garder nos artères souples car la souplesse des artères est responsable de l'absorption de l'énergie pulsatile du sang à la sortie du cœur qui donne un débit continu dans les plus petits vaisseaux. En revanche, lorsque les artères sont rigides, les petits vaisseaux reçoivent un flux sanguin très pulsé et leur structure n'est pas faite pour résister à ce type de stress. Il peut donc en résulter des lésions des petits vaisseaux. Nous proposons de tester les effets protecteurs de trois agents pharmacologiques dans un modèle murin de rigidité artérielle : le sildénafil, le tempol et la minocycline. Nous allons vérifier si ces médicaments réduisent la rigidité carotidienne tout en offrant une neuroprotection. Les médicaments ont été choisis en fonction de trois mécanismes cérébraux qui sont altérés dans notre modèle : Flux sanguin cérébral (sildénafil), production de radicaux libre (tempol) et inflammation/activation microgliale (minocycline). Ces paramètres seront évalués par débitmétrie et immunohistochimie. Ces résultats serviront d'assise à des traitements chez des patients en combinaison avec ceux qui diminueraient la rigidité artérielle.

Application of *N*-aminoimidazol-2-one peptide turn mimics to study cluster of differentiation – 36 receptor (CD36) modulation

Yousra Hamdane, Pradeep S. Chauhan, Suresh Vutla, Darince Truong, Mukandila Mulumba, Huy Ong and William D. Lubell
Department of Chemistry, Université de Montréal, Montréal, Canada

Imidazolones are found in active medicinal agents [1]. In the context of peptide mimicry, *N*-aminoimidazol-2-one (Nai) residues constrain peptide backbone geometry to favor β - and γ -turn conformers [2]. Using a general organocatalytic proline-catalyzed condensations of aldehydes and ketones onto azopeptides, 4-, 5- and 4,5-substituted Nai-peptides were synthesized and used to identify the bioactive conformer of a cluster of differentiation 36 receptor (CD36) modulator [3,4]. The synthesis and application of substituted Nai dipeptides will be highlighted in structure-activity relationship studies of cluster of differentiation-36 receptor ligands that modulate innate immunity and macrophage-driven inflammation [4].

1. Kortiwala, N.; Patel, J.; Desai, V. A. *J. Chem. Chemical Sci.* 2016, 6(1), 25-32.
2. St-Cyr D.J., García-Ramos Y., Doan N.D., Lubell W.D. *Peptidomimetics I.* Springer; Cham, Switzerland: 2017. Amino lactam, *N*-Aminoimidazolone, and *N*-Aminoimidazolidinone Peptide Mimics; pp. 125–175.
3. Hamdane, Y.; Poupart, J.; Lubell, W. D. *Synthesis*, 2022, 54 (6), 1518–1526.
4. Hamdane, Y.; Chauhan, S. P.; Vutla, S.; Mulumba, D.; Ong, H.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* 2021, 23 (9), 3491–3495

Ultrasound-Driven Surface Adhesion Control: A Force-Tuning Approach

Nahid Hassanpour¹, Chang-Sheng Wang¹, Daria Camila Boffito², Xavier Banquy¹

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

²Department of Chemical Engineering, Polytechnique Montréal

Background: Understanding the surface-surface cell interactions or cell interactions with extracellular components (e.g. proteins) is major factor to know the function of living organs. Controlling the underlying mechanism of cell- surfaces interactions at interfaces is one of most demanding aim for a range of scientific fields and applications in the diagnostic microarrays, biosensing, drug delivery and regenerative medicine [1,2]. Ultrasound (US), as a non-invasive method has developed to manipulate and diminish the cell attachment or detachment. For decades US has been used in medical diagnosis and imaging [3], enhancing the efficacy of many treatments and drug delivery [4] even tribology [5]. However, the effects of US on surface interactions (adhesion, lubrication) are still poorly investigated. Such knowledge could help understand how living tissues interact with biomaterials and how to use US to modulate such interactions.

Aim(s): Our hypothesis is that controlled amount of ultrasound radiation will manipulate the surface-surface interactions from adhesive to repulsive.

Methods: The experiments will be performed using the surface forces apparatus (SFA) which allows to quantitatively measure the interaction forces between two surfaces in the presence of external stimuli such as ultrasound (US) to evaluate the impact of US on the interaction forces between surfaces and to identify the key parameters that can eliminate any possible adhesive.

Results / discussion: Our results show that controlled amount of ultrasound radiations, including amplitude and frequency as tuning parameters, modulate surface-surface interactions. Specifically, we observed that ultrasound radiation transfers the state of surface-surface interaction from adhesive to repulsive.

Conclusions: In conclusion, the obtained results present a promising advancement in the potential application of ultrasound (US) for modulating cell-cell membrane interactions. The observed outcomes not only support the feasibility of this approach but also suggest a positive direction for further exploration and application in diverse biological contexts.

1. Cole, Martin A., et al. "Stimuli-responsive interfaces and systems for the control of protein-surface and cell-surface interactions." *Biomaterials* 30.9 (2009): 1827-1850.

2. Hui, Elliot E., and Sangeeta N. Bhatia. "Micromechanical control of cell-cell interactions." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104.14 (2007): 5722-5726.

3. Fenster, Aaron, Donal B. Downey, and H. Neale Cardinal. "Three-dimensional ultrasound imaging." *Physics in medicine & biology* 46.5 (2001): R67.

4. Mitragotri, Samir. "Healing sound: the use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications." *Nature reviews Drug discovery* 4.3 (2005): 255-260.

5. Dwyer-Joyce, R. S. "The application of ultrasonic NDT techniques in tribology." *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part J: Journal of Engineering Tribology* 219.5 (2005): 347-366.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

20

Analyse simultanée de la libération de neurotransmetteurs et de l'hyperactivité neuronale dans l'hippocampe de rat induits par des oligomères d'Amyloïde Bêta

Vincent Hervé, Laurie Bonenfant, Jonathan Brouillette

Département de de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

Contexte : Un des principaux marqueurs observés dans la Maladie d'Alzheimer (MA) est l'apparition de plaques amyloïdes causées par l'agrégation (oligomérisation) du peptide amyloïde-bêta (A β). Sur la base de plusieurs études (cellulaires, animales, humaines), l'hyperactivité neuronale induite par les oligomères A β est apparue comme une caractéristique fonctionnelle précoce de la MA, déclenchant des déficits synaptiques, un dysfonctionnement de la mémoire et une neurodégénérescence. Plusieurs études suggèrent que les oligomères A β diminue l'activité inhibitrice du système Gabaergique, entraînant une activation excessive du système glutamatergique.

Objectif : Évaluer simultanément chez le même animal l'activité neuronale, le niveau de relâche de glutamate et GABA ainsi que la neurodégénérescence induits par l'injection chronique d'oligomères A β dans l'hippocampe de rat.

Méthodes : Une électrode et une sonde de microdialyse sont placées dans l'hippocampe de rat. Ceci permettant d'injecter quotidiennement sur 5 jours les oligomères A β ou d'A β scramble, de collecter du liquide cébrospinal et de réaliser des enregistrements électroencéphalographiques (EEG) simultanément. Ce dispositif permet d'évaluer chez le même animal l'impact d'oligomères A β sur l'activité neuronale locale et sur la libération de neurotransmetteurs.

Résultats / discussion : Les premières injections ont été effectuées, montrant la faisabilité du design expérimental. Notre méthode d'analyse et de quantification de nos neurotransmetteurs d'intérêts a été validée. L'enregistrement des signaux EEG est encore en cours d'optimisation.

Conclusion : Cette étude permettra donc d'établir pour la première fois l'effet direct des oligomères A β sur la quantité de glutamate libérée et l'activité neuronale afin de mieux comprendre la neurotoxicité associée aux oligomères A β .

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

21

Exploring the potential winning combinations to treat non-small cell lung cancer using immune checkpoint inhibitors (ICI), radiotherapy (RT), and quantitative system pharmacology

Khalil-elmehdi Ismaili¹ ; Jérémy Bruneau¹ ; Miriam Schirru¹ ; Hamza Charef¹ ; Frédérique Fenneteau¹ ; Didier Zugaj³ ; Pierre-Olivier Tremblay³ ; Fahima Nekka^{1,2}

¹ Laboratoire de recherche en Pharmacométrie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

² Centre de recherches mathématiques

³ Syneos Health, Clinical Pharmacology, Québec, Canada

Background : NSCLC is the leading cause of cancer mortality worldwide. ICIs provide hope for long-term survival. This optimism is hampered by a 19–47%¹ efficacy rate. It is believed that RT can overcome the resistance to ICI. The optimal use of this strategy remains to be elucidated. While the shortage of patients slows clinical research, QSP offers a predictive tool to support drug R&D.

Aims : Our systematic review of clinical trials aims to showcase outcomes of combined RT and ICI. This work serves as a foundation to validate protocols' efficacy in virtual trials.

Methods : Clinicaltrials.gov was used to identify trials involving both RT and ICI. Published protocols and results were assessed through global research. Were excluded trials involving therapies other than RT, ICI, and chemotherapy, other cancer types, and brain metastasis. Selected trials were used to validate efficacy outcomes in virtual trials.

Results / discussion : 309 trials were identified, of which 27 were retained for further analysis and data extraction, involving resectable (n=3), early stage (n=3) and locally advanced (n=9) unresectable as well as advanced (n=12) NSCLC. The comparison with virtual clinical trials demonstrates a reasonable replication of response rates, confirming the ability of the platform to predict a synergistic of RT-IO.

Conclusion: ICIs are a cornerstone when systematic therapy is needed. RT-IO needs more investigation to become a viable option. A validated QSP platform can shed light on the best protocols and biomarkers.

¹ Xia WY, et al. Radiotherapy for non-small cell lung cancer in the immunotherapy era: the opportunity and challenge—a narrative review. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(5):2120-2136. doi:10.21037/tlcr-20-827

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

22

Characterization of human 2N4R tau propagation from the hippocampus to the entorhinal cortex in a mouse model

Daniel Lamontagne-Kam¹, Arsalan Rahimabadi², Laurie Bonenfant¹, Habib Benali², Jonathan Brouillette¹

¹Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

²Department of Electrical and Computer Engineering and PERFORM Centre, Concordia University

Background: Tau pathology is an important neuropathological marker of Alzheimer's Disease (AD) and correlates closely with neurodegeneration and cognitive decline in patients. Tau propagates in a stereotypical manner in AD, spreading from the entorhinal cortex (EC) to the hippocampus during the early stages of the disease. To date, much of the work examining tau propagation has been performed using mutated tau and/or transgenic animal models.

Aim(s): Since tau is not mutated in AD, the main objective of this study is to characterize the anterograde and retrograde propagation of non-mutated tau in a mouse model.

Methods: Tau preformed fibrils (2 µg) or a vehicle solution were injected in the hippocampus or in the entorhinal cortex in 2-month-old C57BL/6J mice. Mutated P301L tau was also injected to determine if propagation patterns differ between mutated and non-mutated tau. Tau propagation is evaluated at different time points following single or chronic injections (24 h after one injection, or 24 h, 1, 5, 9, 13 weeks after 5 consecutive days of injections).

Results / discussion: Patterns of propagation and neurodegeneration were determined using a variety of fluorescent and DAB antibodies. Preliminary results validate the methods currently used.

Conclusions: Examining the propagation of non-mutated fibrils of human tau in a wild-type mouse model will give novel information regarding how tau can influence neurodegeneration and cognitive decline in the early stages of AD.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

23

Le phénotype mitochondrial des cellules de mélanome module la nature de la réponse immunitaire induite par des inhibiteurs de la kinase RSK

Émilie Lavallée, Roxana Cardona, Viviane Giang, Dominic Chaput, Simon-Pierre Gravel.
Faculté de Pharmacie à l'université de Montréal.

Introduction : Le mélanome est le plus mortel des cancers de la peau. À un stade avancé, le mélanome est associé au développement de métastases et à la résistance à diverses thérapies. Les cellules cancéreuses peuvent modifier leur métabolisme pour faciliter leur survie et fuir le système immunitaire. Notre laboratoire a récemment démontré que l'inhibition de voies en aval de la signalisation BRAF-MEK, comme la kinase p90 ribosomal S6 (RSK), peut moduler une réponse immunitaire dans des cellules du mélanome. Nous émettons l'hypothèse que l'inhibition de RSK entraîne une dysfonction métabolique qui active la réponse immunitaire pouvant avoir un impact sur la progression tumorale et la réponse thérapeutique, notamment en cas de résistance à l'inhibition de BRAF-MEK.

Méthodes : Nous avons utilisé neuf lignées cellulaires de mélanome humain pour tester la sensibilité à l'inhibition de RSK au niveau de la prolifération et de l'expression génique. Nous avons effectué des analyses transcriptomiques pour étudier l'impact sur l'expression différentielle de gènes. Enfin, nous avons réalisé des traitements métaboliques pour identifier les déterminants qui modulent la sensibilité à l'inhibition de RSK.

Les résultats : L'inhibition de RSK a permis d'identifier 2 sous-groupes de cellules de mélanome qui diffèrent par la nature de leur réponse immunitaire. Nous avons déterminé par criblage de composé qu'une autre cible que RSK est responsable des effets pro-inflammatoires, et qu'un profil mitochondrial explique la sensibilité de réponse.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que le remodelage métabolique mitochondrial peut être exploité en vue de moduler la réponse immunitaire tumorale et d'améliorer la réponse à certains traitements.

Mitochondrial dysfunctions in induced neurons derived from patients with idiopathic Parkinson's disease

Emilie M. Legault¹, Aigars Hahamovs¹, Roger A. Barker², Arnaud Chevrollier³ and Janelle Drouin-Ouellet¹

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Canada.

²John van Geest Centre for Brain Repair & Department of Neurology, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

³Laboratoire Mitovasc, Université d'Angers, Angers, France.

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disorder for which the most important risk factor is aging. It is characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra as well as accumulation of α -synuclein. Approximately 90% of PD cases are idiopathic (iPD) and yet, most of what we know about PD pathophysiology stems from studies of monogenic cases. Using direct neuronal reprogramming to generate induced neurons (iNs) from patient fibroblasts, we have shown that PD iNs retain signs of cellular aging and exhibit autophagy impairment leading to pathological α -synuclein accumulation. Here, we investigate dysfunctions in mitophagy which have been associated with familial forms of PD, although their contribution to iPD pathophysiology remains unclear. We assessed mitophagy alterations in iPD iN derived from n=17 iPD patients and n=10 controls using CCCP. Autophagic structures were quantified using high-throughput acquisition microscopy. Our results show that compared to control iNs, CCCP does not induce mitophagy in PD iNs, but induces an accumulation of mitochondria in LC3+ autophagic structures and a decrease in LAMP1+ lysosome-containing mitochondria in the iPD group. Altogether, this suggests alterations in mitophagy. Ongoing experiments are aiming at investigating the underlying mechanisms of these mitophagy impairments, as well as how this impacts other mitochondrial dysfunction in these cells. This study will shed light on the contribution of mitophagy and mitochondrial functions to the pathophysiology of iPD, and how this can be targeted for therapy.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

25

Évaluation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de l'aspirine à enrobage entérique chez les patients diabétiques stables

Florence Lipp, Mélanie Welman, Guillaume Marquis-Gravel, Marie Lordkipanidzé

1 Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, QC, Canada

2 Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

Contexte : Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire important¹. L'aspirine est recommandée pour diminuer le risque thrombotique chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires. Or, son efficacité est incertaine en prévention cardiovasculaire primaire chez les patients diabétiques².

Objectif(s) : Le projet APPEASED cherche à déterminer si chez les patients diabétiques de type 2, la prise quotidienne d'aspirine à enrobage entérique inhibe adéquatement la fonction plaquettaire.

Méthodes : Les sujets diabétiques sans maladie cardiovasculaire documentée ou d'indication clinique de prise d'aspirine sont éligibles. L'activité plaquettaire des participants est mesurée au jour 0, soit avant toute prise d'aspirine, puis au jour 7 suivant 6 jours de prise quotidienne d'aspirine 81 mg à enrobage entérique. À cette visite, une prise de sang est faite avant et après la prise observée du dernier comprimé d'aspirine (24h et 2h post aspirine respectivement). L'agrégation plaquettaire est évaluée par agrégométrie optique en réponse à l'acide arachidonique (AA) pour l'issue principale, et à l'ADP, au TRAP, au collagène et à l'épinéphrine pour les issues secondaires. Une inhibition plaquettaire insuffisante est définie comme une agrégation à l'AA $\geq 20\%$.

Résultats / discussion : Sur les 36 participants inclus dans l'étude, 8 ont démontré une inhibition insuffisante de la fonction plaquettaire en réponse à l'AA 24h après 6 jours de prise quotidienne d'aspirine. Toutefois, 2h après la prise observée d'aspirine, tous les sujets ont démontré une inhibition adéquate de la fonction plaquettaire.

Conclusion : En conclusion, 22,22% des patients de cette étude sont des non-répondeurs à l'aspirine 24h post aspirine, et 0% 2h post aspirine. Ceci suggère des causes pharmacodynamiques plutôt que pharmacocinétiques de résistance à l'aspirine.

1. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, Beulens JW. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. Eur J Prev Cardiol. 2019 Dec;26(2_suppl):25-32. doi: 10.1177/2047487319878371. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31722562.

2. DeBlois D. Métabolites de l'acide arachidonique. Dans: Pharmacologie fonctionnelle et expérimentale: Université de Montréal ; 2022. p.1-63.

Entry to medically relevant peptide mimics using copper catalyzed SN2' alkylation

Nassim Maarouf, Ramakotaiyah Mulamreddy, N. D. Prasad Atmuri, William D. Lubell
Département de Chimie, Université de Montréal

In pharmaceutical synthesis, copper catalyzed reactions of organozincates and allylic halides are employed commonly for making carbon-carbon bonds [1]. Employing such copper chemistry, our laboratory has developed catalytic and scalable methods for synthesizing vinyl β -homoproline, vinyl proline, and indolizidinone analogs from aspartate- and serine-derived zincates [2-5]. The vinyl prolines are used in constrained analogs for studying peptide chemical biology [6]. For example, β -homoproline/isoproline chimeras derived from vinyl β homoproline offer potential to nucleate anti-parallel β -sheets [2]. Indolizidinone dipeptides adopt dihedral angle geometry analogous to the central residues of type II' β -turn secondary structures and employed in prostaglandin-F2 α modulators as treatments of preterm labour [4,5,7]. Our presentation will feature developments in the copper chemistry and applications of the unsaturated amino acids in peptide-based drug discovery.

1. Vargová, D., Némethová, I., & Šebesta, R. Asymmetric copper-catalyzed conjugate additions of organometallic reagents in the syntheses of natural compounds and pharmaceuticals. *Org. Biomol. Chem.* 2020, 18(20), 3780-3796.
2. Maarouf, N.; Lubell, W.D. manuscript in preparation.
3. Mulamreddy, R.; Atmuri, N. P.; Lubell, W. D., 4-Vinylproline. *J. Org. Chem.* 2018, 83, 13580-13586.
4. Mulamreddy, R.; Hou, X.; Chemtob, S.; Lubell, W.D. 6-Hydroxymethyl Indolizidin-2-one Amino Acid Synthesis, Conformational Analysis, and Biomedical Application as Dipeptide Surrogates in Prostaglandin-F2 α Modulators. *Org. Lett.* 2021, 23, 5192–5196.
5. Mulamreddy, R.; Lubell, W.D. Constrained Dipeptide Surrogates: 5-and 7-Hydroxy Indolizidin-2-one Amino Acid Synthesis from Iodolactonization of Dehydro-2, 8-diamino Azelates. *Molecules* 2021, 27, 67.
6. Menegazzo I, Fries A, Mammi S, Galeazzi R, Martelli G, Orena M, Rinaldi S. Synthesis and structural characterisation as 12-helix of the hexamer of a beta-amino acid tethered to a pyrrolidin-2-one ring. *Chem. Commun.* 2006, 4915-7.
7. Mulamreddy, R., Hou, X., Chemtob, S., & Lubell, W. D. Synthesis of 5-and 7-hydroxy indolizidin-2-one prostaglandin-F2 α modulators and activity on myometrial contractility towards development of agents for delaying preterm birth. *J. Pept. Sci.* 2022, e3455.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

27

Identification des principaux médicaments utilisés lors de la prise en charge des victimes de violences sexuelles en République Démocratique du Congo

Isaac Mutshitshi Kasongo^{1,3}, Pierrot Mwamba Tshilumba¹, Philomène Lungu Anzwak², Valérie Gaëlle Roullin³, Grégoire Leclair³, Jean-Baptiste Kalonji Ndoumba^{1,3}

¹Laboratoire de Pharmacie Galénique et Analyse des médicaments, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Lubumbashi, N°25, Avenue Kato (coin Usoke), Quartier Industriel, Commune Kampemba Lubumbashi, RD. Congo

²École de Santé Publique, Université de Lubumbashi

³Plateforme de Biopharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Canada H3C 3J7

Les victimes de violences sexuelles sont exposées à différentes infections (1,2). Leur prise en charge fait appel à certains médicaments, dont le schéma thérapeutique a été élaboré par l'autorité sanitaire de la République Démocratique du Congo, et conditionnés sous dans une trousse d'urgence (3). En pratique, plusieurs autres médicaments sont utilisés, suite aux ruptures de stock ou aux échecs thérapeutiques.

Objectifs : Cette étude vise à identifier les médicaments utilisés dans la prise en charge des victimes, en vue d'une évaluation qualitative pour s'assurer de l'efficacité des soins.

Méthodes : Une étude rétrospective au sein des structures sanitaires de prise en charge et des établissements de vente massive a été menée afin de recueillir des données sur les médicaments couramment utilisés.

Résultats : Trois groupes de médicaments sont utilisés soit : (i) les antibiotiques et antiparasitaires : azithromycine, céfixime, doxycycline, métronidazole et amoxicilline, disponibles sous plusieurs marques ; (ii) les antirétroviraux dont ténofovir, lamuvidine et dolutégravir, qui sont retrouvés exclusivement dans les trousse d'urgence, et (iii) un contraceptif d'urgence, lévonogestrel. Les antibiotiques proviennent majoritairement de l'Inde, et minoritairement du Pakistan, de la Roumanie et de Chypre.

Conclusion : Cette étude a montré que l'existence de plusieurs marques pour un même produit peut compromettre la qualité des soins. Il serait ainsi judicieux de mener des analyses de contrôle-qualité et de stabilité sur ces médicaments pour s'assurer d'une bonne prise en charge médicamenteuse de femmes victimes.

1. OMS. (2022). Prise en charge clinique des survivantes de viol et de violence exercée par un partenaire intime.

2. PNSR. (2012). MODULE DE FORMATION DES PRESTATAIRES DES SOINS DE SANTE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SURVIVANTS/ VICTIMES DES VIOLENCES SEXUELLES ET BASEES SUR LE GENRE.

3. Traoré, M. (2002). Violences sexuelles: Aspects cliniques en consultation gynécologique dans le service de gynéco-obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré. A propos de 115 cas. Université du

Mali

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

28

Effets potentiels des médicaments vedettes en sénescence et implications pour la sénothérapie

Catherine Nadeau¹, Jade Montpetit¹, John Stagg¹, Francis Rodier^{1 2}

¹Axe cancer, Centre de recherche du CHUM et Institut du cancer de Montréal, QC, Canada;

²Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

Contexte: Les médicaments vedettes « blockbuster drugs », sont des médicaments très populaires, ce qui leur confère l'avantage d'être très bien caractérisés. Plusieurs études sur certaines de ces drogues ont montrées qu'elles pouvaient avoir un impact sur le cancer et plus spécifiquement sur la sénescence, un arrêt prolifératif stable des cellules. Dans notre laboratoire, nous travaillons sur une technique que l'on peut nommer « une pierre deux coups ». Celle-ci consiste à induire une sénescence chez les cellules cancéreuses et d'éliminer par la suite ces cellules à l'aide de sénolytiques.

Objectif(s): L'objectif de cette revue de la littérature est d'établir une liste des médicaments vedettes qui pourraient potentiellement avoir un impact sur les cellules sénescents et être utilisés en combinaison avec des agents anticancéreux.

Méthodes: Pour y arriver, il a fallu dresser une liste de critères qui permettrait d'identifier les médicaments les plus adaptés aux besoins. À la suite de cette liste, une analyse et des recherches basées sur ces critères ont pu être effectuées.

Résultats / discussion: Un aspect très intéressant découvert de ces drogues est qu'elles ont presque toutes un effet anti-inflammatoire. Parmi les nombreuses recherches, quelques-uns des médicaments prometteurs qui sont ressortis sont la Metformine, le Célécoxib et l'Hydroxychloroquine.

Conclusion: De futures études in vitro suivies par d'autres in vivo pourraient réellement avoir un impact sur la vie des patients en apportant une nouvelle combinaison de traitements sur le marché plus sécuritaires et attaquant le cancer sur plusieurs fronts.

Tatouages médicaux délivrés par micro-aiguilles pour la surveillance non invasive du glucose / Microneedle delivered medical tattoo for noninvasive glucose monitoring

Shihao Pei, Samuel Babity & Davide Brambilla
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Background: Diabetes constitutes a persistent medical condition impacting the metabolic conversion of dietary constituents into bioavailable energy within the human body¹. Presently available diagnostic methodologies for diabetes necessitate either percutaneous blood sampling or subcutaneous glucometer implantation, both of which precipitate discomfort and distress in patients². Recent scientific investigations have substantiated that microneedles (MNs) offer a noninvasive avenue for the administration of medical tattoos³. Nevertheless, the incongruous metabolic kinetics of glucose oxidase (GOx) and fluorescent dyes within the dermal layer pose impediments to the further advancement of this technology⁴. Therefore, we proffer a prospective resolution to this challenge by the immobilization of pH sensitive Cy7 moieties onto GOx. Through this modification, GOx catalyzes the conversion of glucose into gluconic acid and H₂O₂, consequently modulating the microenvironment's pH and enabling real-time monitoring of interstitial fluid (ISF) glucose concentrations. This conjugated system can be loaded into the dissolving MNs to be delivered as medical tattoo, together with our portable device, achieving a contactless and non-invasive glucose monitoring system.

Aim(s): Establish a fluorescent based medical tattoo for the continuous monitoring of ISF glucose level.

Methods: Using pH sensitive fluorophore conjugated with GOx for the detection of glucose. Then load this conjugate into dissolving MNs for the application of glucose sensitive tattoo.

Results / discussion: We successfully synthesized the pH sensitive fluorescent dyes and conjugated it on the surface of GOx. This platform shows good sensitivity towards physiological glucose level, and the distance between the enzyme and the fluorophore can greatly affects the performance.

Conclusions: This platform demonstrates glucose responsiveness in physiological range, and it can work in the presence of albumin.

(1) Chen, G.; Yu, J.; Gu, Z. Glucose-Responsive Microneedle Patches for Diabetes Treatment. *J Diabetes Sci Technol* 2019, 13 (1), 41–48. <https://doi.org/10.1177/1932296818778607>.

(2) Bruen, D.; Delaney, C.; Florea, L.; Diamond, D. Glucose Sensing for Diabetes Monitoring: Recent Developments. *Sensors* 2017, 17 (8), 1866. <https://doi.org/10.3390/s17081866>.

(3) Babity, S.; Couture, F.; Campos, E. V. R.; Hedtrich, S.; Hagen, R.; Fehr, D.; Bonmarin, M.; Brambilla, D. A Naked Eye-Invisible Ratiometric Fluorescent Microneedle Tattoo for Real-Time Monitoring of Inflammatory Skin Conditions. *Adv Healthcare Materials* 2022, 11 (6), 2102070. <https://doi.org/10.1002/adhm.202102070>.

(4) He, R.; Liu, H.; Fang, T.; Niu, Y.; Zhang, H.; Han, F.; Gao, B.; Li, F.; Xu, F. A Colorimetric Dermal Tattoo Biosensor Fabricated by Microneedle Patch for Multiplexed Detection of Health-Related Biomarkers. *Advanced Science* 2021, 8 (24), 2103030. <https://doi.org/10.1002/advs.202103030>.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

30

Cartographie cellulaire du métabolisme de l'homocystéine dans la rétine / Cellular mapping of homocysteine metabolism in the retina

Aurélien Perdriel, Sergio Crespo-Garcia
École d'optométrie, Université de Montréal

Background: Homocysteine is an amino acid not present in food that our body synthesizes mainly from methionine. In excess, it can cause damage to blood vessels, including those of the retina. The levels of homocysteine increase naturally with age and have been linked to different sight-threatening vascular pathologies including diabetic retinopathy (DR) and age-related macular degeneration (AMD). While hyperhomocysteinemia has been considered a risk factor to DR and AMD, not much is known about the underlying mechanisms leading to disease. Recently, high levels of homocysteine were found elevated in the retina and vitreous of patients with vascular disease, suggesting that there might exist an ocular local metabolism of homocysteine that fails in disease.

Objective: This project aims at elucidating which retina cell types are responsible of the recycling of homocysteine, and whether the process of aging incapacitates the metabolism of homocysteine and predisposes the retina to suffer vascular complications.

Methods: Gene expression was assessed using single-cell RNA sequencing data of the human retina. Protein expression was studied in the aging retina of foveate non-human primates using immunohistochemistry.

Results: The expression of genes involved in the recycling of homocysteine is heterogeneous and varies among retina cell types. Key genes CBS and FOLR1 were highly associated to glial cells, and the preliminary histological validation confirmed the expression of these targets in the inner retina.

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

31

Antimicrobial Activity and Mechanism of Action of Bis-benzimidazolium Salts to Combat Antibiotic Resistance and Biofilms

Maude Petit, Andreea Schmitzer

The appearance of resistant strains to antibiotics has become an alarming threat to the global health care system. This project aims at establishing the first steps towards the development of new antibiotics to combat the increase in antimicrobial resistance and bacterial persistence associated with biofilms. Our approach consists in mimicking the structural properties of natural compounds, cationic antimicrobial peptides (AMPs), in order to reproduce their biological activity while overcoming their disadvantages.

To limit the development of resistance, we designed a library of bis-benzimidazolium salts that target the bacterial membrane in a selective but non-specific manner through supramolecular interactions. The cationic amphiphilic nature of the compounds enables selective targeting of the bacterial membrane by electrostatic interactions, followed by the disruption of the lipid bilayer by hydrophobic interactions.

A study of the structure-activity relationship has been carried out by testing the compounds on a range of pathogens presenting resistance to conventional antibiotics. Then we thought to elucidate the relevant physicochemical properties of the structure for enhanced antimicrobial activity, selectivity and anti-biofilm activity. In this study we also examined the mechanism of action of the compounds by following the chloride efflux through membrane models of bacterial and mammalian cell membranes

Understanding the phenomena related to the (in)stability of nanoparticles to increase the efficacy of photothermal treatments

Justine Saber¹, Marine Le Goas¹, Pierre-Luc Latreille¹, Daria Boffito², Xavier Banquy¹

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

²Department of Chemical Engineering, Polytechnique Montréal

Context: With the development of nanotechnology, the potential applications of nanoparticles (NPs) for nanomedicine and biosystem imaging have strongly increased. However, few cancer nanodrugs have been successfully translated into clinical use.

Among the various nanomedicine-based treatments, photothermal therapy is an extremely promising method in oncology, suitable for the treatment of solid, localized, and shallow tumors. The use of plasmonic particles-generated hyperthermia allows targeted removal of the tumor without creating significant peripheral toxicity, which constitutes a great benefit for the patient compared to chemotherapy. However, the stability of plasmonic particles in a biological environment is unpredictable², which limits their photothermal efficiency and hinders their translation to the clinic. The colloidal stability of plasmonic NPs is ensured by organic surface ligands that can be degraded or undergo exchange with molecules naturally present in vivo. This can in turn change the surface properties (and therefore affect the targeting ability) and/or alter the core of the NP (dissolution, aggregation, reorganization)

Objectif: The aim of this project is therefore to understand the mechanisms responsible for this instability and to develop strategies to ensure the stability of plasmonic NPs in biological environments, to increase the therapeutic efficacy of photothermal treatments.

Methods: As gold nanoparticles are the most studied nanoparticles in photothermal therapy, they were chosen as model objects for this stability study using Dynamic Differential Microscopy (DDM). This versatile technique can characterize the dynamics of particles (and therefore their size) in a large variety of samples, from biological media to cells or living zebrafish larvae^{5,6}. We have shown that DDM can be used to follow ligand exchange on the surface of NPs. Different ligand exchange conditions were studied, varying both the initial and incoming ligands (polymers, proteins).

Conclusion: All the measurements carried out make it possible to follow the evolution of surface chemistry in very different media.

Modelling PD-related Inflammaging with human iPSC-derived microglia

Chiara Tocco, Sandrine Armanville, Florence Petit, Janelle Drouin-Ouellet
Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Canada.

Background: Increase in life expectancy and sustained decline in fertility rates led to world's population aging and increase in neurodegenerative diseases incidence. As such, ageing is considered one of the main risk factors of Parkinson's Disease. To date, the cause of PD is still elusive, but recent studies point to a role of neuroinflammation in driving neurodegeneration¹. In the brain, inflammation is mostly mediated by microglia. While in the healthy brain they maintain homeostasis by eliminating pathogens and dying cells, their ability to initiate neuroinflammation is abnormally enhanced during ageing and in PD². However, the available knowledge on microglial function mainly relies on rodent studies, and further studies in human-derived models is needed.

Aim(s): We investigate the impact of aging on microglia function in PD, by assessing microglia identity, function, and regulation of neuroinflammation in healthy controls and PD patient derived cells.

Methods: To identify age-related phenotypes, iPSCs derived from PD patients and healthy controls are first differentiated into microglia through hematopoietic progenitor cells³. Cells are then aged using a chemical cocktail that inhibits key homeostatic processes⁴. Identity and function of young and aged cells are assessed.

Results / discussion: We show that microglia can be efficiently derived from human iPSCs and preserve typical features and function such as marker expression, and secretion of pro-inflammatory cytokines upon stimulation. Furthermore, we show that an ageing signature can be chemically induced in microglia-like cells and is characterised by increased DNA damage and b-galactosidase expression, and reduction of phagocytic activity.

Conclusions: Our work focuses on key mechanisms of PD pathology that have so far been widely understudied. By investigating the impact of ageing on neuroinflammation, our goal is to find novel potential therapeutic targets to prevent and treat PD via the immune system.

1. Marogianni, C. et al. Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 21, 1–15 (2020)².

2. Olah, M. et al. A transcriptomic atlas of aged human microglia. *Nat Commun* 9, (2018).

3. McQuade, A. et al. Development and validation of a simplified method to generate human microglia from pluripotent stem cells. *Mol Neurodegener* 13, (2018).

4. Fathi, A. et al. Chemically induced senescence in human stem cell-derived neurons promotes phenotypic presentation of neurodegeneration. *Aging Cell* 21, e13541 (2022).

Résumés-présentations par affiche / Abstracts-posters

34

L'analyse transcriptomique et épigénomique des divers types cellulaires affectés par les oligomères amyloïdes-bêta dans l'hippocampe de rats

Tra-My Vu, Klarissa Leduc, Jonathan Brouillette

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

Contexte : La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée principalement par l'agrégation des oligomères amyloïde-bêta (A β) et les enchevêtrements neurofibrillaires. Les oligomères A β s'accumulent 10 à 15 ans avant l'apparition des premiers signes cliniques de la MA. Les études ont démontré que les oligomères A β sont impliqués dans les pertes synaptiques et la mort neuronale qui sont observées au niveau de l'hippocampe, une région impliquée dans la mémoire qui est affectée dès les débuts de la MA.

Objectif(s) : Nous nous sommes donc intéressés à déterminer l'effet des oligomères A β sur les différents types cellulaires retrouvés dans l'hippocampe chez un modèle de rat.

Méthodes : Lors de ce projet, les oligomères A β seront injectés quotidiennement dans l'hippocampe pendant 0, 2, 4 ou 6 jours. Par la suite, les cerveaux seront prélevés et coupés au cryostat. À l'aide de la microdissection laser nous récupérerons les cellules situées directement sous le site d'injection. Les noyaux seront isolés individuellement puis nous ferons une analyse transcriptomique et épigénétique simultanément sur chacun de ces noyaux (single nucleus RNA-seq + ATAC-seq; 10xGenomics) provenant des neurones, astrocytes, oligodendrocytes, péricytes, cellules endothéliales et de la microglie.

Résultats préliminaires : Nous avons observé une perte neuronale progressive au niveau de la couche granulaire du gyrus dentelé au cours du temps après les injections des oligomères A β de 2, 4, 6 jours consécutifs. La qualité des noyaux a été aussi diminuée après les injections des oligomères A β .

Conclusion : Cette étude permettra de déterminer les changements d'expression de gènes et les sites d'ouverture de l'ADN induits spécifiquement par les oligomères A β dans chaque type cellulaire au cours du développement de la pathologie A β afin de pouvoir éventuellement trouver de nouvelles cibles thérapeutiques contre la MA.

β -Turn mimicry with tetrasubstituted benzotriazepinones

Xiaozheng Wei, William D. Lubell

Département de chimie, Université de Montréal

β -Turn is essential in various biological progresses, especially molecular recognition which has been gained significantly consideration in drug discovery [1]. Benzodiazepines have been commonly applied as “privileged structure” in medicinal chemistry compared with its aza counterpart, benzotriazepines [2-4].

Our recent work revealed the β -turn mimicry using tetrasubstituted benzotriazepines due to the low barrier for sp³ nitrogen dynamic configurational isomerization which was studied by X-ray crystallography and demonstrated both type I and I ϕ β -turn geometry exhibiting (Figure 1) [5,6]. Additionally, benzotriazepines have been employed as allosteric modulators to Urotensin receptor and biological activity will be presented [7].

[1] Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V.J. Peptidomimetics, a synthetic tool of drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 292-6.

[2] Ball, J. B.; Hughes, R. A.; Alewood, P. F.; Andrews, P. R. β -Turn topography. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3467-3478.

[3] Ripka, A. S.; Rich, D. H. Peptidomimetic design. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 441-452.

[4] Hata, M.; Marshall, G. R. Do benzodiazepines mimic reverse-turn structures? *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2006**, *20*, 321-331.

[5] Bouayad-Gervais, S. H.; Lubell, W. D. Examination of the potential for adaptive chirality of the nitrogen chiral center in aza-aspartame. *Molecules* **2013**, *18*, 14739-14746.

[6] Wei, X.; Douchez, A.; Lubell, W. D., 1, 3, 5, 8-Tetrasubstituted 1, 3, 4-Benzotriazepin-2-one Scaffolds for β -Turn Mimicry without Stereogenic Carbon Centers: Synthesis and Conformational Analysis. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 4633-4648.

[7] Wei, X.; Diarra, S.; Douchez, A.; Dallagnol, J. C. C.; Hébert, T. E.; Chatenet, D. and Lubell W. D. Urotensin II receptor modulation with 1,3,4-benzotriazepin-2-one tetrapeptide mimics. *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 14241-14262.

Merci!
Thank you!