

PROGRAMME

| | |
|---------------|---|
| 8h00 – 8h30 | Arrivée |
| 8h30 – 8h40 | Mot de bienvenue (Louis Gaboury, directeur) |
| 8h40 – 9h40 | Session I : Division cellulaire E. Goupil M. Larivière D. Wernike A. Das S. Nourreddine |
| 9h40 – 10h00 | Pause café |
| 10h00 – 11h15 | Session II : Signalisation cellulaire L. Aubert T. Houle N. El Bilali I. El Kasmi B. Khadivjam E.O.L. dos Santos |
| 11h15 – 12h30 | Présentation keynote Dr. Stéphane Angers, Université de Toronto <i>Identification des vulnérabilités génétiques dans le cancer au moyen de cribles CRISPR pour le développement de nouvelles thérapies</i> |
| 12h30 – 13h30 | Lunch |
| 13h30 – 14h30 | Posters |
| 14h30 – 16h00 | Session III : Pathologie cellulaire E. Arslanian H.K. Bilkhoo A.A. Grosset V. Krishnan A. Manoukian V.Q.H. Trinh C. Valdez |
| 16h00 | Cocktail et remise des prix |

SESSION I: DIVISION CELLULAIRE
8h40 – 9h40

1. Deux protéines de la famille des Anillines contrôlent la formation de la lignée germinale par cytokinèse incomplète chez *C. elegans*

Goupil E, Amini R, Labbé JC. *Département de pathologie et biologie cellulaire, et IRIC, Université de Montréal.*

2. Rôles de la formine Diaphanous lors de la cytokinèse

Larivière M, Ruella Y, d'Allard D, Hickson G. *Université de Montréal, Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, et Centre de Recherche, CHU Sainte-Justine.*

3. A key step in cell division: the formation of the midbody ring

Wernike D, El-Amine N, Hickson G. *CHU Sainte Justine Hospital Research Centre, Department of Pathology and Cell Biology, Université de Montréal*

4. USP9X counteracts ubiquitination of the ciliopathic protein NPHP5 by MARCH7 and BBS11 to regulate cilium homeostasis.

Das A, Qian J, Tsang WY. *Institut de recherches cliniques de Montreal and Université de Montréal.*

5. The NF45-NF90 complex is required for accurate chromosome segregation and cytokinesis

Nourredine S, Lavoie G, Paradis J, El Kadhi KB, Carréno S, Bouvier M, Roux PP. *Département de pathologie et biologie cellulaire, et Institut de recherche en immunologie et en cancérologie, Université de Montréal*

SESSION II: SIGNALISATION CELLULAIRE
10h00 – 11h15

6. Oncogenic KRAS induces a massive reprogramming of the epithelial cell surface during malignant transformation

Aubert L, Nandagopal N, Nourredine S, Lavoie G, Roux PP. *Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC) and Department of Pathology and Cell Biology, Université de Montréal.*

7. RSK controls glycolysis by phosphorylating and activating PFKFB2 in melanoma

Houles T¹, Gravel SP², Lavoie G¹, Savall M³, St-Pierre J², Roux PP¹. *¹Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC), Université de Montréal, ²Department of Biochemistry, Goodman Cancer Research Centre, McGill University, ³INSERM, U1016, Institut Cochin, Université paris VII, Paris, France.*

8. Évaluation quantitative de l'hétérogénéité des protéines dans les particules virales du virus herpès simplex de type I

El Bilali N, Duron J, Gingras D, Lippé R. *Department of Pathology and Cell biology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada*

9. Extended synaptotagmin 1 interagit avec la glycoprotéine M du virus herpès simplex de type 1 et module négativement la fusion membranaire induite par HSV-1

El Kasmi I¹, Lackman M¹, Duron J¹, Bonneil E², Thibault P² and Lippé R¹. ¹*Département de pathologie et biologie cellulaire, 2*Institut de recherche en immunologie et en oncologie, Université de Montréal.

10. The ATP-dependent RNA Helicase DDX3X Modulates Herpes Simplex Virus 1 Gene Expression

Khadijiam B,^a Stegen C,^a Hogue-Racine MA,^a El Bilali N,^a Döhner K,^b Sodeik B,^b Lippé R^a *Department of Pathology and Cell biology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada^a; Institute of Virology, Hannover Medical School, Hannover, Germany^b*

11. Galangine favorise l'élimination des bactéries *E. coli* par la libération des neutrophil extracellular traps (NET) dans le milieu extracellulaire

dos Santos EOL^{1,2}, Mansouri S², Sekheri M², El Kebir D², Filep JG^{1,2}. ¹*Departement de pathologie et biologie cellulaire. Université de Montréal, 2* Centre de Recherche, Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

SESSION III: PATHOLOGIE CELLULAIRE 14h30 – 16h00

12. L'oesophagite lymphocytaire : une entité encore méconnue

Arslanian E¹, Daoud DC¹, Therrien A¹, Bouin M², Soucy G¹. *Hôpital Saint-Luc, et Centre de recherche du CHUM*

13. Évaluation systématique de l'immunomarquage du complexe d'attaque membranaire dans les biopsies hépatique en pédiatrie: un projet pilote

Bilkhoo HK^a, Breton J^b, Beauchamp L^a, Paganelli M^b, Patey N^a, Bouron Dal Soglio D^a. ^a*Département de Pathologie, b*Département de Gastroentérologie Hépatologie et Nutrition, CHU Sainte-Justine.

14. L'intégration clinique de la microscopie Raman: un protocole optimisé pour un diagnostic plus précis

Grosset AA^{1,2}, St-Pierre C^{1,3}, Jermyn M^{3,4}, Aubertin K¹, Kougioumoutzakis A¹, Pineau M¹, St-Arnaud K³, Vladioiu MC¹, Leblond F^{1,3}, Trudel D^{1,2,5}. ¹*Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), 2*Dép. de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal, ³Dép. de génie physique, Polytechnique Montréal, ⁴Thayer School of Engineering, Dartmouth College, Hanover, États-Unis, ⁵Dép. de pathologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

15. L'examen extemporané lors des mastectomies : une série de cas au CHUM

Krishnan V, Bélisle A. *Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal.*

16. Projet de contrôle qualité : l'immunomarquage HER-2 au CHUM

Manoukian A, Trinh-Thanh D. *Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Dép. de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal*

17. Impact du carcinome intra-canalair de la prostate dans une cohorte multi-centrique de cancer de la prostate récurrent cliniquement

Trinh VQ^{1,2}, Sirois J¹, Bebzerdjeb N², Mansoori B¹, Grosset AA², Hovington H³, Albadine R¹, Latour M¹, Mes-Masson AM², Saad F², Bergeron A³, Fradet Y³, Ladouceur M², Trudel D^{1,2}. ¹Département de pathologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, ²Centre de Recherche du CHUM, Montréal. ³Laboratoire d'Uro-Oncologie expérimentale du Centre hospitalier universitaire de Québec.

18. Évaluation de la représentativité des biopsies hépatiques par échocendoscopie. Projet de contrôle de qualité.

Valdez C, Nguyen B. Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal

AFFICHES

19. Characterisation of the RSK interactome reveals p120-Catenin as a new substrate of the Ras/MAPK signaling pathway

Méant A, Gao B, Lavoie G, Jung F, Tcherkezian J, Gingras AC, and Roux PP. Département de pathologie et biologie cellulaire, et Institut de recherche en immunologie et en oncologie, Université de Montréal

20. Real-time monitoring of GTPase activity and signaling using NMR spectroscopy

Killoran RC, Smith, MJ. Département de pathologie et biologie cellulaire, et Institut de recherche en immunologie et en oncologie, Université de Montréal

21. Direct association of the KRAS effector AF6 to a master polarity rheostat, Scribble

Goudreault M¹, Seifried L², Muthuswamy S², Gingras A-C³, and Smith MJ¹. ¹Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC), Université de Montréal ; ²Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School ; ³Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, University of Toronto

22. Acteurs majeurs de l'homéostasie mitochondriale

Guerin M^{1,2}, Matheoud D¹, Thibault P², Desjardins M¹. ¹Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Université de Montréal; ²IRIC

23. Interactions Anilline/F-actine : comment façonner la cytokinèse

Jananji S², Risi C¹, Lindamulage IKS⁴, Picard LP², Van Sciver R¹, Laflamme G⁴, Albaghjati A⁴, Hickson GRX^{2,3}, Kwok BH^{4,5}, Galkin VE¹. ¹Department of Physiological Sciences, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, ²Sainte-Justine Hospital Research Center, ³Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, ⁴Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC), ⁴Département de médecine, Université de Montréal.

24. The role of Anillin in coordinating closure of the contractile ring and maturation of the midbody during cytokinesis

Kechad A, Hickson GR. Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal, CHU-Sainte-Justine

25. Identification des partenaires de gM par BioID et spectrométrie de masse chez les virus herpès simplex de type 1

Boruchowicz H, Lippé R. Département de pathologie et de biologie cellulaire, Université de Montréal.

26. Temporal-Dependent Role of BAF60a Subunit of SWI/SNF Complexes in Lymphopoiesis
Priam P, Krasteva V and Lessard J. *Département de pathologie et biologie cellulaire, et Institut de recherche en immunologie et en oncologie, Université de Montréal*

27. Rôle des effecteurs de la protéine kinase D de l'hôte dans la propagation du virus herpès simplex de type I

Roussel E, Lippé R. *Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie, Université de Montréal*

28. Regulation of abscission by class 1 Rab11-family-interacting proteins

Iannantuono N, Laflamme C, Carréno S, Roux P, Emery, G. *Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC)*

29. Implication of the ArfGAPs: Drongo and ArfGAP1 in collective migration of border cells

Zeledon C, Sun X, Emery G. *Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC).*

30. Une découverte inattendue dans une biopsie pour maladie de Erdheim-Chester, un premier cas rapporté

Pelletier MP, Maietta A. *Département de pathologie et biologie cellulaire et Centre Hospitalier Universitaire de Montréal – Site Notre-Dame, Université de Montréal*

31. Carcinome intracanalair de la prostate : Imagerie par spectrométrie de masse pour une caractérisation *in situ* orienté sur le pronostic

Ait Slimane A, Lauzon N, Fossouo L, Grosset A, Saad F, Chaurand P, Trudel D. *Institut de cancer de Montréal, Prostate Cancer Canada, CrCHUM, Université de Montréal*

32. Analyse d'image quantitative: nouvelle approche pour l'étude de marqueurs immunohistochimiques pronostiques

Chen Z¹, Grosset AA², Vladoiu M², Têtu B³, Bairati I³, Trudel D². *¹Université de Montréal, département de pathologie et biologie cellulaire, ²Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal/Institut du cancer de Montréal, ³Centre de Recherche de l'Université de Laval*

33. Les noyaux pyknotiques: nouveau marqueur pronostique pour le cancer de la prostate?

Diop MK^{1,2}, Ouellet V¹, Benzerdjeb N¹, Saad F^{1,3,4}, Trudel D^{1,2,4}. *¹Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), ²Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal, ³Département de chirurgie, Université de Montréal, ⁴Département de pathologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)*

34. Micro-étalage tissulaire pour l'évaluation de biomarqueurs de la Fondation du cancer du sein du Québec

Ouellet V¹, Fossouo L¹, Julien LA¹, Tran-Thanh D¹, Caron C¹, Bernard M¹, Delvoye N¹, Portelance L Chang SL², Tellier L², Bertos N³, Diorio C², Lapointe R¹, Park M³, Siegel P³, Mes-Masson AM¹. *(1) Centre de recherche du CHUM et Université de Montréal. (2) Centre Hospitalier de Québec (CHUQ) et Université Laval. (3) Goodman Cancer Research Center, Centre Universitaire de Santé McGill (MUHC) et Université McGill*

RÉSUMÉS

1. Deux protéines de la famille des Anillines contrôlent la formation de la lignée germinale par cytokinèse incomplète chez *C. elegans*

Goupil E, Amini R, Labbé JC. *Département de pathologie et biologie cellulaire, et IRIC, Université de Montréal.*

Introduction: La cytokinèse est la dernière étape de la division cellulaire séparant les cellules-filles. Chez la lignée germinale (LG) de la plupart des animaux, la cytokinèse échoue et mène à la formation d'un corps intermédiaire (CI) stable et d'un syncytium. Bien que la LG de *C. elegans* soit syncytiale, les régulateurs impliqués dans sa formation demeurent inconnus. ANI-2, une forme courte et non-canonique de la protéine d'échafaudage Anilline, est essentielle pour promouvoir l'architecture de la LG chez *C. elegans*. ANI-2 est exprimée durant l'embryogenèse chez la cellule précurseur de la LG, P₄, puis est redistribué au (CI) des deux cellules primordiales de la LG (CPGs). ANI-2 est enrichie aux ouvertures synsytiales durant la maturation de la LG, suggérant que sa présence durant l'embryogenèse est requise afin de promouvoir sa syncytiogenèse.

Méthodes et résultats: Nous avons suivi P₄ dans des embryons déplétés en ANI-2 par ARNi et observé une division normale, suivi d'un effondrement tardif de la partition membranaire séparant les CPGs. Contrairement aux cellules somatiques où le CI est habituellement libéré après la cytokinèse, celui des CPGs demeure stable. La déplétion de plusieurs régulateurs de cytokinèse/contractilité présente aussi un phénotype d'effondrement tardif similaire à celui d'ANI-2. Parmi ceux-ci, la GTPase RHO-1 et sa GEF ECT-2, ainsi que la centralspindline, sont requis pour la présence d'ANI-2 au CI des CPGs, alors qu'ANI-2 est requise pour celle de la myosine NMY-2 et de CYK-7 (une nouvelle composante du CI).

Conclusion et pertinence : Ces résultats suggèrent que la voie centralspindline-RHO-1 régule la présence d'ANI-2 au CI des CPGs afin stabiliser ses composantes et leur membrane, avant leur nucléation en syncytium. Ceci aidera à mieux comprendre les événements moléculaires régissant la dérégulation contrôlée de la cytokinèse durant le développement.

2. Rôles de la formine Diaphanous lors de la cytokinèse

Larivière M, Ruella Y, d'Allard D, Hickson G. *Université de Montréal, Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, et Centre de Recherche, CHU Sainte-Justine.*

Introduction : La cytokinèse est la dernière phase de la division cellulaire qui sépare le cytoplasme des cellules filles. Ce processus implique la formation d'un anneau contractile (AC) qui clive la cellule au niveau du fuseau mitotique. Fermeture de l'AC mène à la formation du Midbody (MB) qui gère plus tard l'abscission. La formine Diaphanous (Dia) est requis pour la cytokinèse et polymérise des filaments d'actine non-branchés. Il reste inconnu si l'activité de polymérisation de Dia et sa seule activité essentielle. Nous émettons l'hypothèse que Dia fonctionne également comme protéine d'échafaudage.

Méthodes et résultats : Pour tester l'hypothèse, une version de Dia avec 3 mutations dans son domaine FH2 (Dia-K3) a été généré pour bloquer sa liaison à l'actine. Des lignées stables de cellules S2 de drosophiles ont été généré qui expriment de façon inductible Dia-GFP sauvage ou Dia-K3-GFP, avec d'autres marqueurs du fuseau ou l'AC couplés à la mCherry. Suite à la déplétion de Dia endogène par ARNi, les comportements de Dia-GFP et Dia-K3-GFP ont été analysé par microscopie confocale à disque rotatif à lapse de temps. Les résultats démontrent que, contrairement au Dia-GFP, Dia-K3-GFP ne supporte pas la cytokinèse, qui échoue avec une structure qui ressemble le MB. Cependant, un marqueur dont le recrutement est dépendent de Dia, était toujours recruté par Dia-K3-GFP.

Conclusion et pertinence : Ces résultats démontrent que l'activité de Dia est essentiel pour la cytokinèse, mais que d'autres rôles contribuent également. Des expériences en cours ciblent à mieux comprendre ces mécanismes clés de la division cellulaire.

3. A key step in cell division: the formation of the midbody ring

Wernike D, El-Amine N, Hickson G. *CHU Sainte Justine Hospital Research Centre, Department of Pathology and Cell Biology, Université de Montréal*

Introduction: Cytokinesis is a highly conserved process that bisects a cell into two. First, signals from spindle microtubules orchestrate the formation of a contractile ring (CR) along the equatorial cortex. Following a constriction phase, the CR transitions into the midbody ring (MR), a stable cortical structure that drives cell abscission. Several studies have identified a variety of cytokinesis regulators, including Anillin and Citron kinase. Our work has shown that both proteins localize to the CR, and are essential for the formation of the MR. However, it is unclear how Anillin and Citron kinase work together and interact with other components of the cytokinetic machinery.

Methods and results: We use *Drosophila* S2 cells as a model system due to their RNAi sensitivity and amenability to high-resolution microscopy, allowing us to monitor dynamic behavior of labeled cytokinesis proteins in space and time. Although studies suggest that Anillin and Citron kinase are recruited independently to the CR, expressing GFP-tagged Citron truncations enabled us to identify an area within Citron's central region (~100 amino acids) that is recruited in an anillin-dependent manner. Moreover, we have identified a strong interaction between Anillin and Citron via GST-pulldown experiments. Extensive studies are underway to test the hypothesis that this interaction is critical to couple CR closure with the formation of the MR during cytokinesis.

Conclusion and relevance: This study contributes to a better understanding of the regulators and mechanisms involved in cell division, which often are dysfunctioning during carcinogenesis and may therefore represent potential therapeutic targets.

4. USP9X counteracts ubiquitination of the ciliopathic protein NPHP5 by MARCH7 and BBS11 to regulate cilium homeostasis

Das A, Qian J, Tsang WY. *Institut de recherches cliniques de Montreal and Université de Montréal.*

Introduction: Malfunction of cilia, hair-like protrusions possessing motility and/or sensory function, gives rise to a heterogeneous group of disorders called ciliopathies. How ciliopathy proteins are regulated in time and space remains an open question. Here, we show that NPHP5, a centrosomal protein required for ciliogenesis and deficient in ciliopathies, interacts with a deubiquitinase Usp9x and two E3 ligases MARCH7 and BBS11.

Méthodes et résultats: NPHP5 directly binds to and recruits Usp9x to the centrosome where the enzyme deubiquitinates NPHP5. Depletion of Usp9x predominately results in K48 ubiquitination of NPHP5, leading to protein degradation and inhibition of ciliogenesis. Conversely, expression of Usp9x prevents NPHP5 ubiquitination and increases protein stability. NPHP5 is a stable and slow-turnover protein which becomes mis-localized only in mitosis. Interestingly, MARCH7 specifically provokes K48 ubiquitination and degradation of NPHP5 to suppress ciliogenesis. MARCH7 is primarily cytoplasmic/nuclear but becomes aberrantly translocated to the centrosome upon Usp9x loss. In contrast, BBS11 localizes to the centrosome throughout the cell cycle where it specifically K63-ubiquitinates NPHP5, triggering its mis-localization and inhibiting ciliogenesis. K63 ubiquitination of NPHP5 occurs in mitosis and correlates with a loss of Usp9x binding.

Conclusion et pertinence : Thus, Usp9x promotes NPHP5-dependent ciliogenesis in two ways: by preventing ectopic localization of MARCH7 to the centrosome, and by directly deubiquitinating NPHP5 and counteracting BBS11 activity during interphase. Importantly, our data suggest that dynamic ubiquitination and deubiquitination of a ciliopathy protein is crucial for maintaining cilium homeostasis.

5. The NF45-NF90 complex is required for accurate chromosome segregation and cytokinesis

Nourredine S, Lavoie G, Paradis J, El Kadhi KB, Carréno S, Bouvier M, Roux PP. *Département de pathologie et biologie cellulaire, et Institut de recherche en immunologie et en cancérologie, Université de Montréal*

Introduction : NF45 and NF90 are binding partners that are capable of interacting with RNA. Both proteins are upregulated in several malignancies, including breast, ovarian, pancreatic and lung cancer. The NF45/NF90 complex regulates different steps of gene expression, including transcription and translation. Depletion of NF45 or NF90 results in reduced cell proliferation and polyploidy, but the mechanism by which these proteins regulate mitosis remains unknown.

Méthodes et résultats : To study the mitotic functions of NF45 and NF90, we have used flow cytometry, immunofluorescence and 5D time-lapse microscopy. Our results show that cells depleted in NF45 or NF90 present lagging chromosomes from metaphase to telophase as well as cytokinesis failure, leading to mitotic catastrophe. Moreover, cells depleted in NF45 or NF90 failed to synchronize in mitosis in response to spindle poisons, which is suggestive of a defective mitotic checkpoint. Interestingly, we found that knockdown of NF45 and NF90 decreases expression of several proteins essential for chromosome segregation, cytokinesis and mitotic checkpoint.

Conclusion et pertinence : We show that NF45 and NF90 are required for the execution of mitotic programme. This mechanism may play an important role in proliferation of cancer cells that upregulate this complex, highlighting NF45-NF90 as a potential drug target.

6. Oncogenic KRAS induces a massive reprogramming of the epithelial cell surface during malignant transformation

Aubert L, Nandagopal N, Nourredine S, Lavoie G, Roux PP. *Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC) and Department of Pathology and Cell Biology, Université de Montréal.*

Introduction: KRAS is frequently mutated in human cancers, including ~45% of colorectal adenocarcinoma (CRC). Despite continuous efforts, oncogenic KRAS is still deemed “undruggable”, warranting the need for alternative therapeutic approaches. While oncogenic KRAS is described to regulate many intracellular signaling events that are currently being evaluated as potential therapeutic targets, much less is known about its potential impact on the cell surface. Elucidating how oncogenic KRAS modifies the cell surface proteome (surfaceome) could help understand its complex mechanism of action, and possibly identify new “druggable” targets and/or tumor- specific biomarkers.

Methods and results: Herein, we have optimized a cutting-edge chemoproteomic approach based on the labeling of cell surface proteins with biotin reagents, their subsequent purification with avidin chromatography, and quantification using label-free quantitative proteomics with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Using an intestinal crypt epithelial cell model that reflects KRAS-induced malignant transformation, our LC-MS/MS analyses allowed the identification of over 350 cell surface molecules from which 13% and 22% were significantly upregulated and downregulated in KRAS-transformed cells, respectively. Thus, we found that oncogenic KRAS modulates the surface expression of a large network of proteins. Interestingly, while many of these changes are associated with a KRAS-dependent gene expression signature, we also identified numerous surface proteins that appear to be regulated in a transcription-independent manner.

Conclusion and relevance: Taken together, these results indicate that oncogenic KRAS leads to a massive reprogramming of the epithelial cell surface, and suggest multiple cell surface proteins as molecular targets or diagnostic markers for KRAS-dependent cancers.

7. RSK controls glycolysis by phosphorylating and activating PFKFB2 in melanoma

Houles T¹, Gravel SP², Lavoie G¹, Savall M³, St-Pierre J², Roux PP¹. ¹*Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC), Université de Montréal,* ²*Department of Biochemistry, Goodman Cancer Research Centre, McGill University,* ³*INSERM, U1016, Institut Cochin, Université Paris VII, Paris, France.*

Introduction: RSK (p90 ribosomal S6 kinase), a MAPK-activated protein kinase, regulates various biological functions, including cell growth and proliferation. This kinase is frequently deregulated in several types of cancer, especially in melanoma. Moreover melanoma, like many cancers, is characterized by a metabolic rewiring termed as aerobic glycolysis. This study revealed that RSK increases glucose utilization in melanoma cells through the activation and specific phosphorylation of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase (PFKFB2).

Méthodes et résultats: A proteomic study performed in the lab identified PFKFB2 as a potential RSK substrate. Using pharmacological inhibitors, we confirmed that RSK phosphorylates PFKFB2 *in vitro* and in multiple cell types, including BRAF-mutated melanoma cells. We identified two RSK phosphorylation sites in PFKFB2, Ser466 and Ser483, located in the regulatory domain of the protein. We found that RSK inhibition reduces lactate production as well as the TCA cycle, suggesting a role for RSK in increasing glycolytic flux. Using phosphorylation mutants of PFKFB2, we found that RSK-mediated phosphorylation increases PFKFB2 activity, and promotes melanoma growth in nude mice.

Conclusion et pertinence: Taken together, our results suggest that the activation of aerobic glycolysis requires the phosphorylation of PFKFB2 generated by the Ras/MAPK signaling cascade, and that RSK-mediated PFKFB2 activation is necessary for melanoma cell proliferation.

8. Évaluation quantitative de l'hétérogénéité des protéines dans les particules virales du virus herpès simplex de type I

El Bilali N, Duron J, Gingras D, Lippé R. *Department of Pathology and Cell biology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada*

Introduction : Plusieurs gènes de virulence ont été jusqu'à présent identifiés dans le génome du virus de l'herpès simplex de type 1. Il est admis que l'hétérogénéité des protéines entre les virions affecte davantage le comportement viral. Cependant, lier cette variabilité directement à l'infectiosité au niveau de chaque particule virale a été difficile.

Méthodes et résultats : Pour résoudre ce problème, nous avons utilisé une approche puissante basée sur la cytométrie en flux, que nous avons récemment utilisé afin d'analyser des particules virales individuelles pour identifier les protéines de tégument qui varient et déterminer directement si cette variabilité est biologiquement pertinente. Nous avons trouvé que si certaines protéines du tégument ont une stœchiométrie stable, d'autres varient significativement d'une particule virale à l'autre. Les virus triés pour leur forte teneur en VP16 ou VP22 ont une modeste mais reproductible augmentation de l'infectiosité par rapport à leur équivalent contenant une faible quantité de VP16 ou VP22. Une analyse par Western Blot quantitatif a révélé des altérations importantes de la composition des virions lors de la manipulation de protéines de tégument.

Conclusion et pertinence : Ces résultats réaffirment l'interdépendance des composants du virion et corrobore que l'aptitude virale n'est pas seulement influencée par le génome des virus, mais aussi par la stœchiométrie des protéines dans chaque virion. Le manuscrit est actuellement soumis pour publication.

9. Extended synaptotagmin 1 interagit avec la glycoprotéine M du virus herpès simplex de type 1 et module négativement la fusion membranaire induite par HSV-1

El Kasmi I¹, Lackman M¹, Duron J¹, Bonneil E², Thibault P² and Lippé R¹. ¹Département de pathologie et biologie cellulaire, ²IRIC, Université de Montréal.

Introduction : Les virus enveloppés ont la spécificité d'utiliser leur propre machinerie de fusion pour entrer dans les cellules. Les virus herpétiques sont particulièrement intéressants car ils interagissent avec différents compartiments cellulaires pendant leur cycle viral. Étant donné que ces différents événements de fusion doivent se produire tout en évitant le mélange incontrôlé entre les membranes de l'hôte, une régulation rigoureuse de leur mécanisme de fusion est très essentielle.

Méthodes et résultats : En étudiant la glycoprotéine gM du virus herpès simplex de type 1, nous avons identifié par spectrométrie de masse la protéine cellulaire E-Syt1 (Extended synaptotagmin-1) comme partenaire d'interaction. Cette interaction a été confirmée par co-immunoprécipitation dans des cellules transférées et également dans un contexte d'infection ce qui suggère que cette interaction ne nécessite pas la présence d'autres protéines virales. Plus intéressant encore, nous montrons que la protéine E-Syt1 qui appartient à la famille des Synaptotagmines régulant la fusion membranaire, et qui est liée à la protéine E-Syt3 module négativement la sortie du virus dans le milieu extracellulaire, son entrée dans les cellules voisines et également la propagation du virus de cellule à cellule, tous ces processus impliquant la fusion membranaire.

Conclusion et pertinence : Ces travaux montrent pour la première fois qu'un virus se sert de la machinerie de fusion cellulaire pour se propager d'une cellule à l'autre.

Ces résultats mettent donc particulièrement en évidence l'interaction entre la machinerie de fusion cellulaire et virale.

10. The ATP-dependent RNA Helicase DDX3X Modulates Herpes Simplex Virus 1 Gene Expression

Khadivjam B,^a Stegen C,^a Hogue-Racine MA,^a El Bilali N,^a Döhner K,^b Sodeik B,^b Lippé R^a *Department of Pathology and Cell biology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada^a; Institute of Virology, Hannover Medical School, Hannover, Germany^b*

Introduction: The human protein DDX3X is a DEAD box ATP-dependent RNA helicase that regulates transcription, mRNA maturation, and mRNA export and translation. DDX3X concomitantly modulates the replication of several RNA viruses and promotes innate immunity. We previously showed that herpes simplex virus 1 (HSV-1), a human DNA virus, incorporates DDX3X into its mature particles and that DDX3X is required for optimal HSV-1 infectivity.

Méthodes et résultats: First, using immunofluorescent, RNA interference (siRNA) and protein overexpression we show that a balanced level of DDX3X is essential for efficient viral propagation. Next, using qPCR and western blotting we show that DDX3X is crucial for HSV-1 gene expression at transcription and translation level. Conducting and entry assay indicated that surprisingly, DDX3X from incoming viral particles was not required for the early stages of the HSV-1 infection, but, rather, the protein controlled the assembly of new viral particles (immunofluorescent and electron microscopy). Finally, our results showed that, DDX3X impacts HSV-1 by an interferon-independent pathway.

Conclusion et pertinence : DDX3X is an important player in HSV-1 life cycle and the virus is sensitive to amounts of DDX3X. This protein controls virus at several levels during its replication. Host-pathogen interactions are very complex and our knowledge about this domain is still far from complete. This study, sheds light on one of these interactions which could be used to design therapeutics against HSV-1 which is a very recurrent infection worldwide. Moreover, many functions of DDX3X has been discovered through studying its interplay with pathogens and we might be able to discover some other functions in the context of HSV-1 infection.

11. Galangine favorise l'élimination des bactéries *E. coli* par la libération des neutrophil extracellular traps (NET) dans le milieu extracellulaire

dos Santos EOL^{1,2}, Mansouri S², Sekheri M², El Kebir D², Filep JG^{1,2}. *¹Departement de pathologie et biologie cellulaire. Université de Montréal, ² Centre de Recherche, Hôpital Maisonneuve-Rosemont.*

Introduction : Galangine composé de la famille des flavonoïdes, est de plus en plus considéré comme un agent prometteur dans le traitement de l'inflammation. Galangine semble capable de réguler les fonctions et la signalisation intracellulaire des macrophages. Cependant il n'est pas connu si galangine, lors d'une infection, pourrait affecter la capacité des neutrophiles à éliminer les bactéries, une étape critique dans la résolution de l'inflammation.

Méthodes et résultats : Pour cela, nous avons étudié la phagocytose, l'élimination des bactéries et les mécanismes moléculaires sous-jacents chez le neutrophile humain. Nous avons trouvé que galangine diminue la phagocytose des bactéries par les neutrophiles sans altérer l'expression des récepteurs du complément C3aR(CD11b) et C5aR(CD88) mais en revanche il augmente l'élimination des bactéries par les neutrophiles. Galangine réduit la production des ROS après traitement avec l'ADN bactérien ou l'acétate de phorbol myristate (PMA), il provoque la libération des NET par les neutrophiles, mis en évidence par l'utilisation d'un marqueur d'ADN le Sytox-green. L'effet de galangine est proportionnel à sa concentration et cet effet est inhibé par la DNase I, l'inhibiteur des ERK, le PD98059 et par l'inhibiteur de PKC le piceatannol. Pour sa part, la DNase I permet une restauration de la phagocytose. Galangine exerce aussi un effet antimicrobien direct qui pourrait être inhibé par la DNase I et le piceatannol.

Conclusion et pertinence : Nos résultats démontrent que le galangine est un inducteur de NET par les neutrophiles, via l'activation des voies ERK et PKC et de manière indépendante de la formation des ROS. Nos résultats suggèrent que galangine pourrait être considéré comme une nouvelle approche thérapeutique pour faciliter la résolution de l'infection par les *E. coli*. (Supporté par IRSC).

12. L'oesophagite lymphocytaire : une entité encore méconnue

Arslanian E¹, Daoud DC¹, Therrien A¹, Bouin M², Soucy G¹. *Hôpital Saint-Luc, et Centre de recherche du CHUM*

Introduction: L'oesophagite lymphocytaire est une entité histologique rare décrite en 2006. Elle est caractérisée par la présence invariable de spongiose et par l'infiltration lymphocytaire péripapillaire en l'absence de granulocytes. Son diagnostic n'est pas encore pratique courante, et ses paramètres cliniques demeurent à préciser. Nous avons donc cherché à caractériser les cas disponibles au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

Méthodes et résultats: Les biopsies oesophagiennes, rétrospectivement sélectionnées, ont été prélevées entre 2010 et 2015. Un consentement a été obtenu de 61 patients dont le rapport de pathologie contenait les mots-clés «lymphocytes»/«lymphocytaire» et «oesophagite». Nous avons exclu les sujets avec une néoplasie de l'oesophage, une oesophagite éosinophilique ou une chirurgie de l'oesophage. Les critères histologiques sont inspirés de la littérature et excluent les autres formes d'oesophagite. Ainsi, le diagnostic requiert une spongiose, une infiltration lymphocytaire péripapillaire (minimum de 15 lymphocytes par champ à fort grossissement, ≥ 15 /HPF) et une absence d'infiltration granulocytaire significative (0 neutrophile et maximum 5 éosinophiles/HPF). Les caractéristiques cliniques proviennent des dossiers médicaux.

Conclusion et pertinence : Des 61 biopsies, 8 ont rempli nos critères. Ces sujets étaient de sexe masculin, d'âge moyen de 55 ans. La dysphagie a amené 7 d'entre eux à initialement consulter. L'endoscopie a montré un oesophage normal (5 cas), une sténose (2 cas) et un cas d'oesophagite. La reconnaissance du diagnostic en pathologie pourrait améliorer la prise en charge des patients.

13. Évaluation systématique de l'immunomarquage du complexe d'attaque membranaire dans les biopsies hépatique en pédiatrie: un projet pilote

Bilkhoo HK^a, Breton J^b, Beauchamp L^a, Paganelli M^b, Patey N^a, Bouron Dal Soglio D^a.

^aDépartement de Pathologie, ^bDépartement de Gastroentérologie Hépatologie et Nutrition, CHU Sainte-Justine.

Introduction: Le complexe d'attaque membranaire (MAC) est un marqueur irréfutable de l'activation du complément au niveau des hépatocytes. L'immunomarquage du MAC a récemment été adressé pour le diagnostic de pathologie hépatique gestationnelle d'origine alloimmune. Toutefois, sa spécificité diagnostic n'a pas été évaluée dans une série de pathologie hépatique en pédiatrie.

Méthodes et résultats: Une analyse immunohistochimique a été réalisée sur 50 biopsies dont 7 biopsies néonatales avec approche semiquantitative. Les dépôts hépatocytaires du MAC ont été observés dans 6 (12%) des 50 cas, majoritairement des dysimmunités représentant 50% des cas positifs. La distribution du marquage MAC était hétérogène et sans systématisation. Une réactivité atypique du MAC a été observée dans les cellules de canaux biliaires, les plasmocytes et dans certaines zones de fibroses. Les amas de polymorphonucléaires ont été marqués intensément dans une des quatre biopsies chirurgicales illustrant le rôle du complément dans le recrutement des leucocytes.

Conclusion et pertinence : Aucune corrélation n'a été observée entre la positivité du MAC et l'activité inflammatoire, la nécrose ou la souffrance hépatocytaire. Aucune reproductibilité des dépôts du MAC a été dénoté en fonction d'une pathologie hépatique. La prévalence faible et variabilité élevée de l'immunomarquage du MAC suggère que ce dernier n'agit pas en tant que facteur diagnostic dans les pathologies hépatiques en pédiatrie. Alors que les dépôts du MAC peuvent évoquer une dysimmunité hépatique, ils ne peuvent les discriminer ou encore établir leur activité. Une étude à grande échelle est suggérée pour confirmer cette hypothèse.

14. L'intégration clinique de la microscopie Raman: un protocole optimisé pour un diagnostic plus précis

Grosset AA^{1,2}, St-Pierre C^{1,3}, Jermyn M^{3,4}, Aubertin K¹, Kougioumoutzakis A¹, Pineau M¹, St-Arnaud K³, Vladioiu MC¹, Leblond F^{1,3}, Trudel D^{1,2,5}. ¹Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), ²Dép. de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal, ³Dép. de génie physique, Polytechnique Montréal, ⁴Thayer School of Engineering, Dartmouth College, Hanover, États-Unis, ⁵Dép. de pathologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

Introduction: Le développement d'analyses complémentaires pour aider les pathologistes à résoudre les diagnostics incertains est un besoin constant, en particulier pour les biopsies de la prostate. La microscopie Raman est une technique d'imagerie moléculaire non destructive qui utilise la lumière rétrodiffusée suite à l'excitation du tissu par un laser. Cependant, cette technique est très sensible au verre, ce qui limite considérablement son application clinique.

Méthodes et résultats: Nous avons développé un protocole rapide et standardisé pour la préparation des tissus diagnostiques : 4 µm d'épaisseur, lames d'aluminium à faible coût, déparaffinage en 8 minutes et 20 minutes de séchage. Un total de 304 spectres Raman de 68 échantillons humains ont été analysés à partir d'une micromatrice tissulaire de cancer de la prostate. Nos résultats ont permis d'identifier le score de Gleason avec une précision de 91%, une sensibilité de 93% et une spécificité de 89%.

Conclusion et pertinence : Les signatures du cancer de la prostate en microscopie Raman démontrent le potentiel d'améliorer les pratiques actuelles en pathologie. Par conséquent, cette technologie pourrait avoir un impact économique important dans les hôpitaux par la diminution du nombre de biopsies et de prostatectomies radicales.

15. L'examen extemporané lors des mastectomies : une série de cas au CHUM

Krishnan V, Bélisle A. *Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal.*

Introduction : Les congélations lors des mastectomies ne sont pas formellement indiquées. Toutefois, elles sont pratiquées occasionnellement au CHUM dans le contexte de mastectomies avec reconstruction simultanée. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer les indications de la congélation, évaluer la qualité des lames de congélation et évaluer la concordance/discordance des résultats de congélation émis versus le diagnostic final.

Méthodes et résultats : Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers des cas de mastectomie répertoriés entre 01/01/2015 et 01/01/2016. Au total, neuf cas ont été identifiés pour lequel des congélations ont été demandés. L'indication de la congélation dans ces cas n'est pas formellement documentée, mais serait basée sur le jugement du chirurgien (doute sur une marge positive). Sur les neuf cas, seul un a démontré une discordance entre le résultat de la congélation et la pathologie finale. Cette discordance est attribuée à un biais d'échantillonnage plutôt qu'à un problème technique. Globalement, la qualité des lames de congélation était satisfaisante.

Conclusion et pertinence : Les congélations lors des mastectomies ne sont pas formellement indiquées. Toutefois, la qualité des lames et la concordance avec la pathologie finale sont globalement satisfaisantes dans notre série de cas au CHUM.

16. Projet de contrôle qualité : l'immunomarquage HER-2 au CHUM

Manoukian A, Trinh-Thanh D. *Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Dép. de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal*

Introduction : Le CHUM utilisait deux clones (Zymed et Dako) pour l'immunomarquage du HER-2 dans le sein, soit le clone TAB250 Her-2 de Zymed, qui était peu sensible et trop spécifique, et le clone A0485 Her-2 de Dako, qui était trop sensible et peu spécifique. En 2016, le CHUM a changé ces clones pour le clone 4B5 Her-2 de Ventana. Nous avons donc décidé de déterminer si ce changement d'anticorps diminue le nombre de résultats équivoques et si c'est plus sensible et spécifique que l'ancienne méthode.

Méthodes et résultats : Nous avons sélectionné les 253 premiers cas de cancer du sein de 2015 (clones Zymed+Dako) et les 252 premiers cas de cancer du sein de 2016 (clone Ventana) du CHUM. En 2015 avec les clones Zymed+Dako, nous avons 4.7% (n=12) de résultats positifs, 49.8% (n=126) de résultats équivoques et 115 (n=115) résultats négatifs. En 2016 avec le clone Ventana, nous avons 10.7% (n=27) résultats positifs, 34.1% (n=86) de résultats équivoques et 55.2% (n=139) de résultats négatifs. Les résultats FISH des cas équivoques avec les clones Zymed+Dako étaient 16.7% (n=21) de cas positifs, 3.2% (n=4) de cas équivoques et 80.2% (n=101) de cas négatifs alors que nous avons 9.3% (n=8) de cas positifs, 12.8% (n=11) de cas équivoques et 77.9% (n=67) de cas négatifs avec le clone Ventana. Nous avons noté 15.7% moins de résultats équivoques avec le clone Ventana comparé aux clones Zymed+Dako.

Conclusion et pertinence : Le clone Her-2 de Ventana est plus sensible et plus spécifique que les clones Her-2 de Zymed et de Dako, ce qui nous permet de diminuer considérablement nos coûts de laboratoire.

17. Impact du carcinome intra-canalair de la prostate dans une cohorte multi-centrique de cancer de la prostate récurrent cliniquement

Trinh VQ^{1,2}, Sirois J¹, Bebzerdjeb N², Mansoori B¹, Grosset AA², Hovington H³, Albadine R¹, Latour M¹, Mes-Masson AM², Saad F², Bergeron A³, Fradet Y³, Ladouceur M², Trudel D^{1,2}. ¹Département de pathologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, ²Centre de Recherche du CHUM, Montréal. ³Laboratoire d'Uro-Oncologie expérimentale du Centre hospitalier universitaire de Québec.

Introduction : Chez les hommes atteints de cancer de la prostate (CaP), le carcinome intra-canalair de la prostate (IDCP) est associé à un risque élevé de récurrence clinique (RC). Peu est connu concernant le site de récurrence et sa progression naturelle. Nous investiguons l'impact de l'IDCP chez les patients avec CaP avec RC.

Méthodes : Les spécimens proviennent des biobanques du CRCHUM et du laboratoire d'Uro-oncologie expérimentale du CHUQ. Les hommes étudiés ont été traités par prostatectomie radicale de première ligne puis ont subi une RC (locale, régionale et/ou métastatique). Une révision permet l'identification de l'IDCP et la mise à jour du grade. Les statistiques sont effectuées dans SPSS v.20.

Résultats : Parmi 85 patients, 76.5% démontre l'IDCP. Le délai médian avant RC est similaire peu importe le statut IDCP (IDCP + 50 mois ; IDCP- : 53 mois, $P=0.356$). Une régression logistique associe l'IDC-P avec une première RC métastatique ($P=0.007$). La radiothérapie est associée à une amélioration de la survie de 20,0% ($P=0.028$). Dans une cohorte IDCP+ exclusive, cet effet est amplifié à 43,0% ($P=0.041$). Une régression de Cox qui inclut la présence d'IDCP, le grade et la radiothérapie, met en évidence pour cette dernière un rapport de risque de 0.46 ($P=0.035$) pour le décès spécifique au cancer.

Conclusion et pertinence : L'IDCP+ est associé à la RC de type métastatique, avec la même vélocité que les IDCP-. De plus, la radiothérapie pourrait agir différemment avec l'IDC-P. Ces résultats clarifient la progression clinique de l'IDCP.

18. Évaluation de la représentativité des biopsies hépatiques par échoendoscopie. Projet de contrôle de qualité

Valdez C, Nguyen B. *Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal*

Introduction : L'échoendoscopie est une nouvelle méthode pour l'obtention de biopsies hépatiques chez les patients subissant une échoendoscopie digestive haute. Cependant, les prélèvements obtenus par cette voie sont généralement plus fragmentés et de petite taille, ne remplissant pas les critères habituels d'une biopsie hépatique adéquate.

Nous avons évalué la représentativité des biopsies hépatiques faites par Échoendoscopie à l'HSL entre 2011 et 2015.

Méthodes : Révision des biopsies par échoendoscopie faites à l'HSL entre 2011 et 2015, leurs rapports de pathologie et de procédure, ainsi qu'une relecture de lames. En prenant compte du type d'aiguille utilisé pendant la procédure, les caractéristiques des fragments, le nombre d'espaces portes, le diagnostic recherché et la capacité d'arriver à un diagnostic, nous avons classifié la représentativité en 3 catégories : représentative, acceptable et non représentative.

Résultats : 19 biopsies ont été retenues. 11 ont été classifiées représentatives, 6 acceptables et 2 non représentatives.

Conclusion et pertinence : La biopsie hépatique par échoendoscopie est une alternative sûre à la biopsie percutanée ou transjugulaire. Bien que les échantillons obtenus dans notre série étaient généralement plus petits que ceux traditionnellement considérés comme adéquats, un diagnostic a été obtenu dans 89% des cas. La taille et la fragmentation du spécimen, le nombre d'EP, et l'indication de biopsie sont des critères pour évaluer la représentativité.

19. Characterisation of the RSK interactome reveals p120-Catenin as a new substrate of the Ras/MAPK signaling pathway

Méant A, Gao B, Lavoie G, Jung F, Tcherkezan J, Gingras AC, and Roux PP.
Département de pathologie et biologie cellulaire, et IRIC, Université de Montréal

Introduction: The Ras/MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathway plays a key role in transducing extracellular signals to intracellular targets involved in cell growth, survival and proliferation. Inappropriate regulation of this pathway leads to a variety of diseases, including cancer and diabetes. This pathway regulates the activation of the RSK (p90 ribosomal S6 kinase) family of protein kinases, which is composed of four isoforms (RSK1-4). The RSK kinases are differently expressed amongst cell types and organs, suggesting isoform-specific biological functions. While a number of phosphorylation substrates have been identified for RSK1 and RSK2, the exact functions of RSK3 and RSK4 remain elusive.

Methods and Results: In order to characterize RSK isoform-specific functions, we have used a proximity-based labeling approach (BioID) to identify potential binding partners in cells. This proteomic approach has resulted in the identification of potential binding partners for each RSK isoform. Among them, we have identified the protein p120-catenin. This protein plays an important role in maintaining adherens junction between cells, as well as in the regulation of Rho GTPase activity. Using more specific cell-based assays, we were able to identify p120-catenin as a *bona fide* RSK phosphorylation substrate, suggesting a role for RSK in cell-cell adhesion and cytoskeletal organization.

Conclusion: Using an unbiased proteomic approach, we have identified cellular partners for each RSK isoforms. These results help understand the specific role of the RSK isoforms, particularly with respect to their described functions in cancer. Our results indicate that RSK directly modulates p120-catenin activity, suggesting that the Ras/MAPK pathway may play roles in cellular functions associated to p120-catenin.

20. Real-time monitoring of GTPase activity and signaling using NMR spectroscopy

Killoran RC, Smith, MJ. *Département de pathologie et biologie cellulaire, et Institut de recherche en immunologie et en oncologie, Université de Montréal*

Introduction: The enzymes known as small GTPases are guanine nucleotide binding proteins that function downstream of membrane-bound receptors to control cellular activities such as cell differentiation, proliferation and survival. Within this family of enzymes, the Ras subfamily of proteins are key drivers in human cancers, with Ras mutations present in nearly 30% of tumours. Ras signaling networks represent complex systems that typically cross-talk with each other, occur in a spatiotemporal context and respond to environmental factors in a highly intricate and organized way. In order to study Ras activity and its activation of downstream kinase pathways in a relevant biological environment, read-out tools must be developed to assess how activities are altered in real-time and in a physiological setting.

Méthodes et résultats: NMR spectroscopy is a powerful technique to monitor isotopically labelled probes at atomic resolution. Using this biophysical approach, small GTPase activation can be analyzed in real-time in complex physiological environments such as whole cell lysates. Further, designed probes can report on positive and negative signals (ie kinases and phosphatases). Selective isotopic labelling of GTPases and downstream kinase domains will allow these NMR assays to be multiplexed, allowing signaling outputs to be quantitatively measured.

Conclusion et pertinence : Development of these assays will provide quantitative data of GTPase/Ras signaling outputs, exposing the variance in activation of downstream pathways by specific oncogenic mutants of Ras and Ras signaling components. These biophysical assays may be expanded to study other disease-associated signaling phenomena in cells.

21. Direct association of the KRAS effector AF6 to a master polarity rheostat, Scribble
Goudreault M¹, Seifried L², Muthuswamy S², Gingras A-C³, and Smith MJ¹. ¹*Institute for Research in Immunology and Cancer (IRIC), Université de Montréal ;* ²*Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School ;* ³*Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, University of Toronto*

Introduction: RAS oncoproteins signal to numerous 'effectors', including PI3K and RAF that promote growth and survival. Monotherapies targeting these kinases are proving ineffective due to resistance. As RAS is recognized by numerous effectors, improved knowledge of the networks through which alternative partners signal could allow combinatorial therapies. The effector AF6 plays an essential role in adherens junctions formation, very unique for a RAS binding protein.

Méthodes et résultats: We have identified novel interactors for AF6 using a proteomics technique called BiOLD. The interaction network includes the tumour suppressor Scribble, a master regulator of planar cell polarity and cellular adhesion linked to the cancer-driving Hippo pathway. Existing evidence supports a RAS-AF6-Scribble axis, including dissolution of cell-cell contacts and enhanced invasion of RAS-transformed cells expressing mislocalized Scribble. We show that AF6 and Scribble directly interact *via* a non-canonical FHA-PDZ domain interaction. In addition, polarized cells lacking AF6 and Scribble have a clear proliferation defect.

Conclusion et pertinence: Systems data expanding our knowledge of alternative RAS effector pathways, and biophysical analysis of interactions mediating these pathways, will play a key role in elucidating mechanisms of RAS-mediated transformation. Concomitantly, our data provide molecular details of potential targets for combinatorial therapeutic intervention.

22. Acteurs majeurs de l'homéostasie mitochondriale

Guerin M^{1,2}, Matheoud D¹, Thibault P², Desjardins M¹. ¹*Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Université de Montréal;* ²*IRIC*

Introduction : Le dysfonctionnement mitochondrial est associé à de nombreuses maladies neurodégénératives. En effet, plusieurs protéines impliquées dans ces maladies ont une fonction importante dans le fonctionnement mitochondrial. Par exemple, les protéines PINK1 et Parkin associées à la maladie de Parkinson sont impliquées dans la dégradation des mitochondries via un mécanisme appelé mitophagie. En absence de ces protéines, un autre mécanisme de contrôle qualité de la mitochondrie se met en place : la formation de vésicules dérivées des mitochondries (MDVs). Notre équipe a récemment démontré que ce mécanisme est responsable de la présentation antigénique mitochondriale (MitAP) et que les protéines PINK1 et Parkin ont un rôle répresseur dans cette voie. Cette découverte fait entrer le système immunitaire comme nouvel acteur des maladies neurodégénératives.

Méthodes et résultats : Nous montrons ici l'identification de partenaires moléculaires régulant MitAP et la formation des MDVs en se basant sur l'isolation des mitochondries et les MDVs par immunoprécipitation. Par la suite, les échantillons obtenus sont analysés par chromatographie en phase liquide couplée à une analyse de spectrométrie de masse en tandem (LC MS/MS) afin d'identifier les protéines présentes dans ces organelles.

Conclusion et pertinence : L'identification des partenaires moléculaires des mitochondries lors de la formation des MDVs est une étape importante dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui régulent MitAP. Ces acteurs pourraient avoir un rôle dans les maladies neurodégénératives et être des cibles thérapeutiques ou de biomarqueurs.

23. Interactions Anilline/F-actine : comment façonner la cytokinèse

Jananji S², Risi C¹, Lindamulage IKS⁴, Picard LP², Van Sciver R¹, Laflamme G⁴, Albaghjati A⁴, Hickson GRX^{2,3}, Kwok BH^{4,5}, Galkin VE¹. ¹*Department of Physiological Sciences, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA,* ²*Sainte-Justine Hospital Research Center,* ³*Département de Pathologie et Biologie Cellulaire,* ⁴*IRIC,* ⁴*Département de médecine, Université de Montréal.*

Introduction : La cytokinèse est la séparation physique d'une seule cellule en deux. Ce processus débute par la formation d'un anneau contractile, composé principalement de filaments d'actine et de myosine, qui se compacte en une structure dense, nommée midbody. L'anilline, une protéine d'échafaudage, est indispensable à la cytokinèse. Elle s'incorpore à l'anneau contractile et se maintient au midbody jusqu'à l'abscission. L'anilline a été découverte par sa capacité à lier l'actine-F et à la compacter en faisceaux. Son domaine de liaison à l'actine (ActBD) peut être décomposé en trois sections : A, B et C.

Méthodes et résultats : Afin d'en apprendre davantage sur leur impact durant la cytokinèse, plusieurs protéines de fusion du domaine ActBD ont été générées (ABC, AB, BC, A, B, C). Les interactions ActBD/F-actine ont été analysées par microscopie électronique. La reconstruction en 3D a permis la caractérisation de trois sites (ABS1-3) et modes de liaison sur l'actine. De plus, des analyses de co-sédimentation *in vitro* ont démontré que ActBD-ABC et BC avaient une forte affinité pour l'actine-F. Bien qu'il faille au moins 2 sites de liaison à l'actine pour former des faisceaux, ceux-ci diffèrent dans leur organisation selon les ActBD utilisés. Lorsque surexprimés dans les cellules de *Drosophiles*, seuls ActBD-ABC et BC peuvent se localiser au cortex.

Conclusion et pertinence : Cette analyse multidisciplinaire a permis de réaliser que l'interaction Anilline/F-actine est complexe. Le domaine ActBD comporte trois sites de liaisons distincts dotés d'une affinité diverse. Celles-ci permettraient de modeler l'actine-F en faisceaux plus ou moins denses et leur absence peut mener à l'échec de la cytokinèse.

24. The role of Anillin in coordinating closure of the contractile ring and maturation of the midbody during cytokinesis

Kechad A, Hickson GR. *Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal, CHU-Sainte-Justine*

Introduction : Cytokinesis is a multi-step conserved process by which a cell physically separates into two. First, signalling between the mitotic spindle (MS) and the cortex provides cues to position the cleavage furrow. Then, an acto-myosin contractile ring (CR) is assembled and will constrict the cell at its equator. As it constricts the MS's midzone will mature to form the midbody (MB). This midbody maturation is accompanied by a transition of the dynamic CR to a more stable structure, the midbody ring (MR), which serves as a platform for abscission that completes cytokinesis. Maturation of the microtubule (MT) and cortical structures appear to occur together. However, the mechanisms governing this interdependence are not understood.

Méthodes et résultats : Our studies by real time microscopy of Anillin depleted cells has revealed that Anillin is required for the formation of the MR and the maturation of the MB. Analysis of truncated mutants revealed that the C-terminal portion of Anillin, composed of a conserved (AHD) and a PH domain is required for this function. These domains are involved in the recruitment of septins and MTs associated proteins such as RacGAP50C. We hypothesise that Anillin coordinates the maturation of the MB through its interaction with the MTs-associated protein RacGAP50C/Tum.

Analysis of RacGAP50C truncation mutants revealed that the Anillin binding region of RacGAP50C is required for CR formation and closure and that this function depends on Anillin. Furthermore, we find that the GAP activity of RacGAP50C is dispensable for CR formation and closure, but rather that the GAP domain contribute to MB/MR anchoring later during cytokinesis.

Conclusion et pertinence : These results suggest that the interaction between Anillin and RacGAP50C is involved in furrowing and the maturation of the MB.

25. Identification des partenaires de gM par BioID et spectrométrie de masse chez les virus herpès simplex de type 1

Boruchowicz H, Lippé R. *Département de pathologie et de biologie cellulaire, Université de Montréal.*

Introduction : Le virus herpès simplex de type 1 (HSV-1) est un virus à ADN muni d'une enveloppe d'origine cellulaire qui réplique son génome et assemble de nouvelles particules virales dans le noyau. Parmi les glycoprotéines virales que le virus contient, la glycoprotéine M (gM), est la première détectée dans les membranes nucléaires. On ne sait toutefois pas comment gM est ciblé à la membrane nucléaire interne. L'hypothèse est que les protéines destinées à la membrane nucléaire interne y sont acheminées en interagissant avec d'autres molécules, notamment des protéines régulant le transport au travers des pores nucléaire et la matrice intranucléaire. Pour clarifier ce processus de ciblage, mon projet consiste à identifier les partenaires de gM par spectrométrie de masse en utilisant une approche de BioID.

Méthodes et résultats : Dans un premier temps, génération de lignées cellulaires avec plasmides (BirA en amont ou en aval de gM) et d'un plasmide contrôle sans gM. Suite à l'addition de biotine dans le milieu, on fait une purification sur colonne de streptavidine des molécules qui interagissent avec gM suivie d'une identification par spectrométrie de masse. Enfin, une validation de leur présence et importance est nécessaire par immunobuvardage, essais de plaques, immunofluorescence, microscopie électronique et si disponible via des mutants.

Conclusion et pertinence : Cette approche permettra d'identifier les molécules interagissant avec gM dont certaines devraient être impliqués dans le ciblage de cette glycoprotéine virale à la membrane interne. Cette étude bonifiera notre compréhension du mécanisme qui permet au virus de transiter au travers les membranes nucléaires mais aussi de clarifier comment les protéines de l'hôte y sont aussi ciblées.

26. Temporal-Dependent Role of BAF60a Subunit of SWI/SNF Complexes in Lymphopoiesis

Priam P, Krasteva V and Lessard J. *Département de pathologie et biologie cellulaire, et Institut de recherche en immunologie et en oncologie, Université de Montréal*

Introduction: Recent work from our lab suggests that combinatorial assembly of specialized families of subunits within SWI/SNF complexes orchestrates hematopoietic cell fate. Interestingly, we identified a key component of this combinatorial code as being the mutually exclusive usage of the Baf60a/b/c family subunits.

Results and methods: Since *BAF60a* null mice are early embryonic lethal, we generated a conditional knock-out allele to address its role during adult hematopoiesis. *BAF60a*-deficient mice develop a severe lymphopenia characterized by a near complete absence of B- and T-lymphocytes whereas all myeloid and erythroid populations remain unchanged, indicating that BAF60a is specifically required for lymphopoiesis. Interestingly, acute deletion of *BAF60a* in committed B cell progenitors (using CD19-Cre transgenics) is permissive for B cell maturation, suggesting a temporal-dependent role for BAF60a in lymphopoiesis. BAF60a interacts with p53, which is essential for B cell proliferation, survival and differentiation. The potential role of p53 in mediating BAF60a function in early B cell progenitors will thus be studied both in vitro (Trp53 shRNA-mediated depletion) and in vivo (*Trp53* KO mouse model). We are also currently deciphering the BAF60a transcriptional network in the B-cell compartment using genome-wide RNA-seq and ChIP-seq approaches that will further validate a potential deregulation of the p53 pathway.

Conclusion: Altogether, this work will enrich our understanding of the role and mechanisms of action of BAF60a in normal and leukemic hematopoiesis. Future studies will verify whether BAF60a is essential for lymphomagenesis and whether loss-of-function mutations in *BAF60a* can be found in patients suffering from lymphopenia.

27. Rôle des effecteurs de la protéine kinase D de l'hôte dans la propagation du virus herpès simplex de type 1

Roussel E, Lippé R. *Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie, Université de Montréal.*

Introduction : Le virus herpès simplex de type 1 (VHS-1) présent dans plus de 80% de la population fait partie de la famille des herpesviridae. Il est associé à plusieurs pathologies telles que les feux sauvages, les encéphalites, les maladies vénériennes et la cécité. Malgré le fait que le VHS-1 peut être traité cliniquement pendant sa phase active, il persiste à long terme dans le corps et des souches résistantes aux traitements actuels font présentement surface.

Le VHS-1 est un virus enveloppé qui acquiert son enveloppe finale au réseau trans-Golgien (TGN). Le laboratoire a démontré que la protéine kinase D (PKD) de l'hôte joue un rôle crucial dans la relâche du virus de ce site vers la membrane plasmique. Notre hypothèse est que les différents effecteurs de PKD et adaptateurs d'Arf1 sont également impliqués dans la relâche du virus du TGN.

Méthodes et résultats : Différents effecteurs ont été ciblés par ARN d'interférence et leur production virale quantifiée par essais de plaque. Des contrôles d'immunobuvardage et de viabilité ont confirmé l'efficacité des traitements. À ce jour, les protéines de l'hôte GGA2 et Arfapin1 semblent jouer un rôle dans la relâche du virus au TGN. Le rôle de ces protéines sera examiné de plus près notamment par microscopie confocale et électronique.

Conclusion et pertinence : Ces résultats permettront de mieux comprendre comment le virus atteint la surface de la cellule et pourront ultimement mener à de nouveaux traitements anti-herpétiques contrant la résistance aux antibiotiques.

28. Regulation of abscission by class 1 Rab11-family-interacting proteins

Iannantuono N, Laflamme C, Carréno S, Roux P, Emery, G. *Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC)*

Introduction: Cytokinesis occurs at the end of mitosis/meiosis wherein the cytoplasm of daughter cells are separated giving rise to two independent cells. It is evident that this process needs to be highly regulated as deficient abscission, (the final cutting process) can lead to diseases such as Lowe-Syndrome and cancer. Importantly, the modulation of the lipid composition at the site of ingression and abscission needs to be tightly regulated to ensure this process. We recently identified an axis involving recruitment of class 1 Rab11-Family-Interacting Proteins (Rab11FIPs), 14-3-3 proteins, the small GTPase Rab35 and its effector OCRL to the intercellular bridge in order to modulate the lipid composition and promote abscission. This project will aim to better characterize this dynamic axis.

Methods and Results: 1) Preliminary results using live and fixed microscopy suggest that only Rab11FIP1 isoforms are recruited to the bridge during cytokinesis. 2) Purify the interacting partners of the Rab11FIPs by either BioID or other candidate approaches in order to identify molecular motors or other regulators. 3) Use RNAi and rescue experiments to determine the impact of Rab11FIP loss-of-function on cytokinesis.

Conclusion and Relevance: Deficient cytokinesis can lead to several diseases including cancer. This project will aid in better understanding a fundamental cellular mechanism that impacts virtually every cellular process.

29. Implication of the ArfGAPs: Drongo and ArfGAP1 in collective migration of border cells

Zeledon C, Sun X, Emery G. *Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC).*

Introduction: Cell migration is implicated in various important biological processes, notably it is central for cancer and formation of metastases. Recently, our lab has showed that endocytosis regulates cell guidance and cell-cell coordination during collective cell migration. Our hypothesis is that other events of vesicular trafficking might be implicated in collective cell migration. Mainly, we propose that small GTPases Arfs, important for the formation of vesicles and sorting of cargo in these vesicles, and their regulators might regulate trafficking and localization of determinants of collective cell migration

Methods and Results: During oogenesis in *Drosophila melanogaster*, a group of cells named border cells, migrate collectively towards the oocyte. We performed a candidate RNAi screen, where genes were depleted specifically in border cells and found that every Arfs, three ArfGAPs and two ArfGEFs are necessary for normal border cell migration. However, we found that depletion of Arfs affect various determinants of border cell migration, whereas depletion of the ArfGAPs Drongo and ArfGAP1 affects specifically active RTKs localisation or Myosin-II activity. Surprisingly, live-imaging showed that we have distinct migration defects induced by the depletion of these two ArfGaps. Indeed, Drongo depletion leads to a detachment defect whereas when ArfGAP1 is depleted, cells detach properly, but lose directionality during migration. These differential phenotypes are possibly due to their different localisation in border cells or the fact that they might act on different Arfs.

Conclusion and Relevance: Loss-of-function of Arf proteins induce pleiotropic effects, so that it is difficult to determine their exact role during collective cell migration. However their regulators have more specific effects, possibly through the regulation of precise vesicular transport events in the cell.

30. Une découverte inattendue dans une biopsie pour maladie de Erdheim-Chester, un premier cas rapporté

Pelletier MP, Maietta A. *Département de pathologie et biologie cellulaire et Centre Hospitalier Universitaire de Montréal – Site Notre-Dame, Université de Montréal*

Introduction: La maladie de Erdheim-Chester est une maladie histiocytaire rare. Certaines maladies histiocytaires sont décrites en association avec certaines maladies hématologiques pour les lymphomes. Il s'agit ici du premier cas rapporté dans la littérature d'une maladie de Erdheim-Chester associée à un lymphome de bas-grade, soit un lymphome à petites cellules.

Méthodes et résultats: Le dossier complet du patient a été révisé (notes cliniques, examens radiologiques, bilans biochimiques et hématologiques) suite au diagnostic posé sur la biopsie de masses péri-rénales pour suspicion de maladie de Erdheim-Chester. Une revue de littérature a été effectuée et la plus récente classification des maladies histiocytaires par l'OMS a été consultée.

Conclusion et pertinence : L'association d'une maladie de Erdheim-Chester est d'un lymphome n'a pas été rapporté à ce jour dans la littérature. Il s'agit d'un premier cas rapporté. D'ailleurs, la plus récente classification des maladies histiocytaires qui sera publié dans le livre de l'OMS en 2017 ne fait pas mention de l'association entre maladie de Erdheim-Chester et lymphome.

31. Carcinome intracanalair de la prostate : Imagerie par spectrométrie de masse pour une caractérisation *in situ* orienté sur le pronostic

Ait Slimane A, Lauzon N, Fossouo L, Grosset A, Saad F, Chaurand P, Trudel D. *Institut de cancer de Montréal, Prostate Cancer Canada, CrCHUM, Université de Montréal*

Introduction : Le carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P) est une variante histologique du cancer de la prostate (CaP), cancer le plus fréquent chez l'homme au Canada. Étant associé à plusieurs facteurs de mauvais pronostics et à la récurrence biochimique, l'IDC-P représente lui-même un facteur pronostic prometteur. L'absence de marqueurs diagnostiques de l'IDC-P rend cependant son utilisation limitée.

Méthodes : Des tumeurs d'hommes avec IDC-P et récurrence biochimique précoce seront comparées à des tumeurs sans IDC-P et récurrence précoce (≤ 18 mois) et à des tumeurs avec IDC-P et récurrence tardive (>5 ans) ou sans récurrence après 5 ans de suivi.

L'imagerie par spectrométrie de masse (IMS) permettra l'identification et la caractérisation protéomique *in situ* de l'IDC-P, nécessaire de par le caractère focal de l'IDC-P. Une première validation sera aussi effectuée en parallèle à l'aide de la spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie liquide

Résultats : Plusieurs paramètres ont été testés pour assurer l'optimisation adéquate de la technique. Les spectres obtenus dévoilent divers pics correspondant aux peptides retrouvés dans nos tissus et ce, dans des conditions distinctes. Un protocole optimal a ainsi été mis au point.

Conclusion et pertinence : L'IMS permet, tel que le montre la présence de peptides sur les spectres obtenus, une caractérisation *in situ* des tissus utilisés. Ainsi, ce projet contribuera à l'optimisation des traitements du cancer de la prostate ainsi que le développement d'une technique qui, jusqu'à aujourd'hui, demeure peu développée.

32. Analyse d'image quantitative: nouvelle approche pour l'étude de marqueurs immunohistochimiques pronostiques

Chen Z¹, Grosset AA², Vladoiu M², Têtu B³, Bairati I³, Trudel D². ¹Université de Montréal, département de pathologie et biologie cellulaire, ²Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal/Institut du cancer de Montréal, ³Centre de Recherche de l'Université de Laval

Introduction : une des barrières en recherche en pathologie est la concordance inter et intra-observateur. Bien que la machine soit encore loin de pouvoir remplacer l'oeil humain dans des tâches complexes telles que l'interprétation d'image, elle est néanmoins très fiable lorsqu'il s'agit de quantifier une couleur ou de compter des objets. Nous avons précédemment démontré que la sous-expression de "A Disintegrin And Metalloproteinase domain-containing protein 10" (ADAM10) est associée à un mauvais pronostic dans le carcinome séreux de l'ovaire de haut grade.

Objectif : Pour s'assurer d'une bonne concordance, nous avons voulu valider l'impact pronostic ADAM10 dans une cohorte indépendante par analyse digitale. Un logiciel d'analyse d'image a donc été utilisé pour évaluer la valeur pronostique du marquage d'ADAM10 en immunohistochimie dans les carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire.

Matériel : pour l'étude, trois lames de la micromatrice tissulaire (*tissue microarray*, TMA) de la biobanque COEUR (*Canadian Ovarian Experimental Unified Resource*) ont été analysées. Elles contiennent, entre elles, 691 carottes de tissu tumoral de 222 patientes atteintes de carcinome séreux de haut grade de l'ovaire. Ces lames ont été colorées en immunohistochimie pour l'expression d'ADAM10, puis numérisées.

Méthode : l'analyse des lames numérisées est faite à l'aide du logiciel d'analyse d'image Visiomorph™. L'image numérisée de chaque carotte des TMA est examinée afin de rejeter les carottes non-représentatives et de noter, à l'oeil, l'intensité du marquage et le pourcentage de cellules positives. À l'aide du logiciel Visiomorph™, un algorithme de délimitation de zone d'intérêt est programmé pour cerner les régions où se trouvent les cellules tumorales. À cet effet, deux différents algorithmes de convolution d'image sont utilisés, et les images obtenues, superposées. Puis, à l'aide d'un outil de reconnaissance des formes intelligent, les zones avec cellules tumorales sont identifiées. Une région d'intérêt est ensuite délimitée à partir de ces zones grâce au logiciel, utilisant des algorithmes post-traitement. Les régions d'intérêts de chaque carotte du TMA sont validées, puis des formules de calculs d'intensité moyenne de marquage et d'aire de positivité sont employées dans ces régions d'intérêt.

Résultat : l'intensité moyenne de marquage n'est pas représentative, à elle seule, de l'expression d'ADAM10 en raison du marquage des cellules stromales. Cependant, l'utilisation d'algorithmes de positivité, lorsque combinés avec d'autres algorithmes de détection de zones tumorales, permet une quantification précise de l'intensité de marquage des cellules cancéreuses.

Conclusion : bien que certains algorithmes généraux ne soient pas appropriés, avec des algorithmes adaptés en place, l'analyse digitale de lame numérisée est un excellent outil pour l'évaluation du marquage immunohistochimique.

33. Les noyaux pyknotiques: nouveau marqueur pronostique pour le cancer de la prostate?

Diop MK^{1,2}, Ouellet V¹, Benzerdjeb N¹, Saad F^{1,3,4}, Trudel D^{1,2,4}. ¹Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), ²Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal, ³Département de chirurgie, Université de Montréal, ⁴Département de pathologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Introduction : Malgré le diagnostic précoce du cancer de la prostate (CaP) non métastatique, une grande variation du taux de survie est observée chez les patients atteints par cette maladie. De plus, chez 30 à 40% des patients ayant pourtant des stades, des scores de Gleason (SG) et des taux d'APS (antigène prostatique spécifique) similaires, les traitements ne sont pas efficaces. Il est donc impératif de trouver de nouveaux facteurs pronostiques pour mieux orienter le traitement. Dans une étude préliminaire effectuée sur une cohorte de 6 patients atteints de CaP, un pourcentage plus important de noyaux pyknotiques a été observé dans les cancers les plus agressifs. Les noyaux pyknotiques ont été suggérés comme nouveau facteur pronostique du CaP.

Méthodes et résultats : Colorées au H&E, les micromatrices tissulaires de la cohorte test du *Canadian Prostate Cancer Biomarker Network (CPCBN)*, constituées de 250 patients, ont été analysées pour déterminer la quantité de noyaux pyknotiques dans le tissu cancéreux (-, +, ++ et +++). Les analyses statistiques montrent que chez les patients avec un SG de 3+3 et avec plus de 15% de noyaux pyknotiques (catégories ++ et +++), la probabilité de survie sans récurrence biochimique est plus courte ($p=0.029$).

Conclusion et pertinence : Afin de valider ces résultats, les mêmes analyses seront effectuées sur une cohorte de 1267 patients. La validation de ce marqueur histologique contribuerait à l'établissement du diagnostic des patients en aidant à calculer le risque de récurrence.

34. Micro-étalage tissulaire pour l'évaluation de biomarqueurs de la Fondation du cancer du sein du Québec

Ouellet V¹, Fossouo L¹, Julien LA¹, Tran-Thanh D¹, Caron C¹, Bernard M¹, Delvoye N¹, Portelance L Chang SL², Tellier L², Bertos N³, Diorio C², Lapointe R¹, Park M³, Siegel P³, Mes-Masson AM¹. (1) Centre de recherche du CHUM et Université de Montréal. (2) Centre Hospitalier de Québec (CHUQ) et Université Laval. (3) Goodman Cancer Research Center, Centre Universitaire de Santé McGill (MUHC) et Université McGill

Introduction : Le cancer du sein est la deuxième cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes canadiennes. De nouveaux biomarqueurs à visées pronostiques et thérapeutiques se font attendre afin d'améliorer la prise en charge et la survie des personnes atteintes. Cependant, l'étude et la validation de biomarqueurs expérimentaux nécessitent la mise en place de cohortes ayant suffisamment de patientes, et elles sont ralenties par le manque de données de suivi clinique et de tissu tumoral de femmes atteintes de cancer du sein.

Méthodes et résultats : Nous avons entrepris de construire une série de micro-étalages tissulaires (TMA) de carcinomes mammaires, de tissu stromal adjacent et de tissu inflammatoire associé. Nous avons débuté l'analyse histologique de cas de cancer du sein de bio-banques du Centre de recherche du CHUM, du Centre de santé McGill et du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. Pour chaque cas, nous documentons le type histologique, le grade, la présence de carcinome in situ, le pourcentage de lymphocytes intra-tumoraux (stromal-TILs) et la présence de structures lymphoïdes tertiaires. Les données cliniques sont répertoriées dans une base de données.

Conclusion : Une fois l'analyse histologique et l'intégration des données cliniques complétées, nous entreprendrons de construire les TMAs afin de les rendre disponibles à la communauté scientifique québécoise et favoriser l'identification de nouveaux biomarqueurs.