



Titre du projet	Comprendre le rôle du CD89 dans la récurrence de la vasculite à IgA
Niveau(x)	<input type="checkbox"/> Maîtrise <input type="checkbox"/> Doctorat <input checked="" type="checkbox"/> Postdoctorat
Chercheur(s) responsable(s)	Chercheur(s) responsable(s) Dr Alexandra Cambier Dr Hélène Mathieu
Durée du projet	Durée du projet 2 ans
Date de début	Date de début (soyez le plus précis possible) Dès que possible

Date d'affichage : 2023-06-21

Présentation du laboratoire de recherche

Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine est le plus grand centre mère-enfant au Canada et l'un des quatre plus importants centres pédiatriques en Amérique. Ses 5 000 employés et ses 500 médecins, dentistes et pharmaciens œuvrent dans un milieu à la fois hautement innovant, où des connaissances sont générées et partagées au quotidien, et respectueux des personnes, plaçant le patient et sa famille au cœur de la pratique. Associé à l'Université de Montréal, le CHU Sainte-Justine est de loin le plus grand centre de formation en pédiatrie au Québec et un chef de file au Canada; il accueille chaque année plus de 4 000 étudiants et stagiaires.

Le laboratoire du Dr CAMBIER a un axe de recherche immunologique sur la néphropathie à IgA (NlgA) en particulier de l'enfant. Le programme de recherche est centré sur le rôle inflammatoire du récepteur myéloïde le CD89 dans la NlgA. Plus spécifiquement, nous nous intéressons à l'étude de la voie de la cascade inflammatoire impliquant la famille des TNF récepteurs, à l'activation du complément et la voie mTOR conduisant à l'inflammation glomérulaire puis à une glomérulosclérose avec de la fibrose rénale lorsque l'inflammation n'est pas contrôlée. Ce processus pouvant entraîner une insuffisance rénale terminale à long terme. De plus, le CD89 représenterait un biomarqueur spécifique de la NlgA et pourrait remplacer les biomarqueurs non spécifiques connus tels que la protéinurie. Cette hypothèse est la base fondamentale de ce programme de recherche. Ce programme de recherche démêlera les voies clés qui peuvent être ciblées par de nouveaux médicaments thérapeutiques. Cela ouvrira la porte à la conception de thérapies ciblées notamment dans les cIgAN où des immunosuppresseurs non spécifiques, tels que les corticoïdes, sont prescrits avec des effets toxiques systémiques sur la croissance.

Description du projet de recherche

Première partie

La néphrite associée à la vasculite à IgA (N-VIgA) est une maladie vasculitique multisystémique dont l'évolution rénale est très variable, allant d'une protéinurie ou une hématurie isolée autorésolutive, à une forme de maladie rénale récidivante s'apparentant à la néphropathie à IgA (NlgA). Au-delà des similitudes cliniques, la N-VIgA et la NlgA partagent également plusieurs similitudes immunologiques, notamment l'implication de plusieurs marqueurs immunologiques communs (IgA1 hypogalactosylés (Gd-IgA1), auto-anticorps IgG (anti-Gd-IgA1), récepteur soluble

CD89 (sCD89) lié à l'IgA (sCD89-IgA)), ainsi que l'implication des TNF receptors ainsi que la cascade du complément (complexe d'attaque membranaire (C5b9 ou MAC, membrane attack complex)). Basé sur ces observations, il serait pertinent de se questionner sur l'utilisation de ces marqueurs afin de nous aider à prédire l'évolution des N-VIgA : maladie monophasique ou récidivante similaire à la NlgA.

Ces marqueurs, en relation avec les caractéristiques cliniques et biochimiques, et histologiques pourraient contribuer à mieux prédire l'évolution clinique des patients atteints de N-VIgA. Nous proposons donc d'étudier ces marqueurs chez les patients atteints de la maladie dans le serum des patients par des technique Elisa, Westernblot. Afin de mieux caractériser les complexes immuns, nous ferons une analyse en mass spectrometrie après immunoprécipitation par l'igA1 ou le CD89.

Aussi Les spécimens histologiques des patients identifiés, seront aussi analysés pour établir le degré de prolifération cellulaire et de glomérulosclérose en utilisant le score de Oxford (MEST-C score) et les dépôts de IgA1 humaines, de complément C3, C4d, MAC et du CD89. Ces analyses seront fait en immunohistochimie sur les lames des biopsies rénales.

Nous proposons également de réaliser du spatial transcriptomique sur les biopsies rénales de patients pour mieux comprendre l'implication du CD89 avec la voie mTOR/PI3K/AKT dans l'inflammation rénale.

Nous entrevoyons la possibilité de guider autant l'approche thérapeutique que l'évaluation du pronostic de la N-VIgA.

Deuxième partie

L'activation de la voie des mTOR et de la voie des TNF semblent être un point clef dans l'inflammation intra rénal. Ces voies sont étudiées présentement dans notre laboratoire dans un type cellulaires les cellules mésangiales. Mais le signaling entre les cellules mésangiales et les autres cellules rénales comme les cellules podocytaire menant à la protéinurie est inconnue.

Nous proposons donc d'étudier in vitro l'interaction entre ces 2 cellules soit à partir de lignées commercialisées soit en les produisant à partir de cellules souches dans le laboratoire.

Cette deuxième partie en culture cellulaire comportera des analyses en rtqPCR, elisa, westernblot et microscopie confocal. La viabilité cellulaire sera mesurée par le taux de LDH et l'activité caspase 3 mesurée en Immunofluorescence.

Profil et formation recherchés

Diplôme universitaire de baccalauréat dans un champ de spécialisation approprié ; PhD

- Maîtrise des techniques de biologie moléculaire : extraction d'ADN et d'ARN, ELISA, Westernblot, PCR classique, PCR Taqman en temps réel, clonage et construction de plasmides;



- Travail avec des modèles murins.
- Spatial transcriptomique
- Analyse en bioinformatique
- Différenciation de cellules souches
- Biologie cellulaire : culture in vitro de cellules en suspension ou adhérentes, production de lentivirus ou AAV;
- Pratique de la cytométrie de flux;
- Excellente maîtrise des outils de bureautique (Word, Excel, Powerpoint) ;
- Bonne connaissance de logiciels d'analyse statistique (Graphpad Prism) ;
- Effectue des analyses approfondies servant à identifier la nature et les causes de problèmes à résoudre et recommande les solutions appropriées s'il y a lieu.
- supervision des activités de recherche de l'équipe, en synergie avec le chercheur responsable, et exerce un contrôle qualité sur le déroulement des activités du laboratoire.
- Conceptualise, élabore et prépare des demandes de fonds pour le ou les projets de recherche selon les priorités établies avec le chercheur.
- Dirige des projets d'envergure et de complexité clinique lourde, multisites, avec une forte composante externe.
- Participe et anime certaines activités du laboratoire de type lab meeting et journal club, dirige les discussions sur les résultats de recherche obtenus, et révisé, s'il y a lieu, les orientations stratégiques.
- Rédige des articles scientifiques .
- Bonne connaissance du français et/ou de l'anglais.
- Qualités professionnelles requises :
 - Goût du travail en équipe et capacités relationnelles
 - Autonomie importante dans la réalisation des missions qui lui sont confiées
 - Disponibilités techniques et scientifiques au sein de l'équipe
 - Sens de l'organisation, de la coordination
 - Réactivité, esprit d'analyse et de synthèse
 - Motivation, esprit d'initiative

Conditions

Travail temps plein étudiant post doctorant

Soumettre votre candidature

Les postulants doivent faire parvenir les documents requis au DR CAMBIER Alexandra par courriel à cambier.alexandra.med@ssss.gouv.qc.ca.

Prière de fournir :

- ✓ *Curriculum vitæ*
- ✓ Relevé de notes le plus récent
- ✓ Lettre de motivation
- ✓ Références

Adresse complète du destinataire

Équité, diversité et inclusion

Le genre masculin est utilisé sans discrimination et dans le seul but d'alléger le texte. Le CHU Sainte-Justine souscrit au principe d'accès à l'égalité aux opportunités et invite les femmes, les membres des minorités visibles et des minorités ethniques, les personnes handicapées et les Autochtones à poser leur candidature. Nous vous saurions gré de nous faire part de tout handicap qui nécessiterait un aménagement technique et physique adapté à votre situation lors du processus de sélection. Soyez assuré que nous traiterons cette information avec confidentialité.

Étudier au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

En poursuivant vos [études supérieures ou postdoctorales](#) au **Centre de recherche du CHU Sainte-Justine**, vous serez des quelque 500 étudiants, résidents et stagiaires qui participent à l'accélération du développement du savoir en santé de la mère, de l'enfant et de l'adolescent, que ce soit en recherche fondamentale, clinique ou transversale. Encadré par des chercheurs de renom, notamment en leucémie, maladies pédiatriques rares, génétique, périnatalogie, obésité, neuropsychologie, cognition, scoliose et réadaptation, vous évoluerez dans des équipes scientifiques pluridisciplinaires, au sein de laboratoires accueillant des collaborateurs de partout dans le monde.

À propos du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Le **Centre de recherche du CHU Sainte-Justine** est un établissement phare en recherche mère-enfant affilié à l'Université de Montréal. Axé sur la découverte de moyens de prévention innovants, de traitements moins intrusifs et plus rapides et d'avenues prometteuses de



médecine personnalisée, il réunit plus de 200 chercheurs, dont plus de 90 chercheurs cliniciens, ainsi que 500 étudiants de cycles supérieurs et postdoctorants. Le centre est partie intégrante du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, le plus grand centre mère-enfant au Canada et le deuxième centre pédiatrique en importance en Amérique du Nord. Détails au recherche.chusj.org

