

PROGRAMME DE STAGES D'ÉTÉ
Initiation à la recherche biomédicale
au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
Été 2019

Caractérisation du mécanisme d'action d'un peptide anti IL-6 récepteur inhibant le travail préterme.

Numéro de l'offre de stage : No. 5

Équipe de recherche

Sylvain Chemtob, M.D. , Ph.D. , FRCPC

Néonatalogie

Axe de recherche : Pathologies foetomaternelles et néonatales

Coordonnées

Sylvain.chemtob@gmail.com ; cquiniou@gmail.com

Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine

Montréal, Qc, H3T 1C5

Responsable de la supervision du stagiaire

Christiane Quiniou

Associée de recherche

Description du projet

[English follows]

Le travail préterme se définit par une naissance avant 37 semaines de gestation. La prématurité est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité néonatale. Plusieurs études récentes démontrent la présence de l'interleukine 6 (IL-6; protéine pro-inflammatoire majeure) dans le liquide amniotique, le sang du fœtus et les tissus impliqués dans la gestation peu avant un accouchement préterme. IL-6 serait impliquée dans l'activation de l'utérus avant l'accouchement. Notre laboratoire a développé un petit peptide, nommé 633, qui module l'activité du récepteur de IL-6 (IL-6R). Des résultats préliminaires ont démontré in vivo dans un modèle murin de travail préterme induit par le LPS que 633 pouvait inhiber le travail prématuré (de même que l'anticorps anti IL-6 Tocilizumab).



PROGRAMME DE STAGES D'ÉTÉ

Initiation à la recherche biomédicale au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine Été 2019

Projet 1 : Caractériser la pharmacologie de 633 en déterminant l'effet dose réponse de 633 sur l'expression de gènes pro inflammatoires et sur la phosphorylation de kinase induites par IL-6. Nous utiliserons des cellules macrophages et recombinantes qui expriment le IL-6R.

Une autre partie du projet pourrait contenir l'obtention d'une dose réponse in vivo sur un modèle de souris gestantes.

Projet 2 : Nous avons aussi généré des dérivés structuraux du peptide 633. Ce projet consistera à mesurer les paramètres pharmacologiques in vitro pour déterminer si des changements dans la séquence du peptide et/ou des retraits d'acides aminés peuvent changer l'activité du peptide; le tout dans le but d'optimiser l'activité inhibitrice. Les peptides ayant la meilleure activité seront testés in vivo dans un modèle murin de travail préterme.

Techniques : qPCR, extraction d'ARN, Western blots, culture cellulaire, manipulation d'animaux et de tissus.

Preterm birth (PTB; delivery before 37 weeks of gestation) is one of the main causes of neonatal mortality and morbidity. Current studies showed an increase of cytokine Interleukin (IL)-6 levels before the onset of PTB. Neonate morbidity is shown to be linked to increased levels of IL-6 in amniotic fluid (AF), fetal blood and gestational tissues (GT). IL-6 increases uterine activation proteins leading to PTB. A small peptide, labelled 633, has been developed by our lab and modulates the IL-6 receptor in an allosteric manner. Results showed that LPS aggravates birth outcomes (length, newborn survival and weight), while 633 and Tocilizumab (IL-6 antibody) were able to restore a non-inflamed pregnancy phenotype and term birth. Histological analysis on the lungs and intestins displayed that 633 diminishes deleterious effects of inflammation.

Project no 1 will focus on characterizing 633 effect on signaling pathways and on estimating pharmacodynamics parameters such as dose-response effect of 633 on IL-6 induced gene expression and kinase phosphorylation on macrophages and cells overexpressing IL-6R. A dose response of 633 effect will also be established in vivo.

Project no 2 will focus on characterizing chemical derivatives of peptide 633 to determine if a change of amino acids or a truncation of the peptide sequence will jeopardize activity.

Techniques: qPCR, Western Blots, mice manipulations, tissue collection, RNA extraction.

Mots clés

Prématurité, travail préterme, inflammation, cytokines, IL-6, inhibiteur, foetus