

## Publications

Integrin-linked kinase regulates migration and proliferation of human intestinal cells under a fibronectin-dependent mechanism.

Gagné D, Groulx JF, Benoit YD, Basora N, Herring E, Vachon PH, Beaulieu JF.  
Journal of cellular physiology (2010) 222(2): 387-400.

Integrin-linked kinase expression supports intestinal cells contractility through its role in fibronectin assembly. (en préparation)

Gagné D, Groulx JF, Benoit YD, Basora N, Herring E, Vachon PH, Beaulieu JF.

RGD-dependent epithelial cell-matrix interactions in the human intestinal crypt.

Benoit YD, Groulx JF, Gagné D, Beaulieu JF.  
Journal of signal transduction (2012) 2012: 248759.

Collagen VI is a basement membrane component that regulates epithelial cell-fibronectin interactions.

Groulx JF, Gagné D, Benoit YD, Martel D, Basora N, Beaulieu JF.  
Matrix Biology (2011) 30(3): 195-206.

Upregulation of a functional form of the  $\beta 4$  integrin subunit in colorectal cancers correlates with c-Myc expression.

Ni H, Dydensborg AB, Herring FE, Basora N, Gagné D, Vachon PH, Beaulieu JF.  
Oncogene (2005) 24(45): 6820-6829.

Human intestinal epithelial cell survival and anoikis differentiation state-distinct regulation and roles of protein kinase B/Akt isoforms.

Dufour G, Demers MJ, Gagné D, Dydensborg AB, Teller IC, Bouchard V, Beaulieu JF, Cheng JQ, Fujita N, Tsuruo T, Vallée K, Vachon PH.  
Journal of Biological Chemistry (2004) 279(42): 44113-44122.

Human intestinal epithelial crypt cell survival and death: Complex modulations of Bcl-2 homologs by Fak, PI3-K/Akt-1, MEK/Erk, and p38 signaling pathways.

Harnois C, Demers MJ, Bouchard V, Vallée K, Gagné D, Fujita N, Tsuruo T, Vézina A, Beaulieu JF, Côté A, Vachon PH.  
Journal of cellular physiology (2004) 198(2): 209-222.

## Présentations internationales

Implication of ILK in the control of extracellular matrix/cytoskeletal organization in human intestinal epithelial cells.

Gagné D, Vachon PH, Beaulieu JF.  
Digestive Disease Week (DDW) 2006, Los Angeles.

Role for ILK in the control of fibronectin expression and deposition in human intestinal epithelial cells.

Gagné D, Vachon PH, Beaulieu JF.  
Digestive Disease Week (DDW) 2008, San Diego.



UNIVERSITÉ DE  
SHERBROOKE

Études supérieures

Faculté de médecine et des sciences de la santé

# SOUTENANCE DE THÈSE

## DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE DAVID GAGNÉ

MERCREDI, LE 16 DÉCEMBRE 2015  
13H00

LOCAL 0431-SALLE DE CONFÉRENCE (10<sup>e</sup> étage - FMSS)

Rôle de l'integrin-linked kinase dans la régulation des fonctions des cellules épithéliales de la crypte intestinale.



L'*integrin-linked kinase* (ILK) est une protéine adaptatrice des points d'adhésion focaux (FAs) dont les fonctions ont été associées au contrôle de nombreuses voies de signalisation. L'ILK est également le constituant central du complexe tripartite PINCH-ILK-parvine (PIP). Ce complexe est entre autres impliqué dans le recrutement de différentes protéines (p. ex. tensine) des sites d'adhésion des intégrines (p. ex. FAs) à la matrice extracellulaire (MEC) et est considéré comme un élément central dans la stabilisation de l'interface intégrine-actine. L'objectif de mes travaux de doctorat visait à caractériser les fonctions de l'ILK dans l'épithélium de la muqueuse intestinale humaine normale. Nos travaux ont d'abord permis de mettre en évidence que l'ILK et les autres membres du complexe PIP sont détectés de façon prépondérante à la base des cellules épithéliales intestinales (CEIs) des cryptes l'axe crypte-villosité humain, et en parallèle, dans les FAs des cellules prolifératives et indifférenciées des modèles de CEI humaine HIEC et Caco-2/15. Nos travaux ont ensuite démontré que l'inhibition de l'expression de l'ILK avec un siRNA altère la prolifération, l'étalement et la migration des cellules HIEC, de même que la prolifération et le processus de restitution épithéliale des cellules Caco-2/15. De plus, nous avons montré que la réduction forcée de l'ILK entrave la fibrillogénèse de la fibronectine chez les cellules HIEC, de même que le développement des structures de l'axe intégrine-actine (p. ex. FAs de type tardif) qui sont habituellement associées au phénotype contractile de ces cellules. Cependant, l'adhésion à un substrat de fibronectine exogène en condition d'inhibition de l'expression de l'ILK suffit pour rétablir la fibrillogénèse de la fibronectine, la voie RhoA/ROCK/p<sup>S19</sup>MLC et le phénotype contractile chez les cellules HIEC, mais également pour secourir l'essentiel des altérations aux fonctions des cellules HIEC et Caco-2/15. Par ailleurs, nos données suggèrent que le complexe PIP cible spécifiquement les étapes du processus de fibrillogénèse permettant aux CEIs d'initier l'assemblage de la forme soluble de la fibronectine.

Nos travaux suggèrent dans l'ensemble que la contribution principale de l'ILK dans l'élaboration du phénotype contractile des cellules HIEC et dans la régulation des fonctions des CEIs en culture, résulte des effets fibronectine-dépendants de ce rôle du complexe PIP dans le processus de fibrillogénèse. Finalement, la corrélation entre la distribution des membres du complexe PIP à la base des CEIs cryptales de l'axe crypte-villosité et celles de la fibronectine dans la lame basale propose que ce complexe possède un rôle équivalent envers la fibronectine chez les CEIs *in vivo*, et donc, que l'expression de l'ILK soit importante pour l'intégrité des interactions cellules-MEC régulant les fonctions des CEIs de la crypte intestinale humaine.

# SOUTENANCE DE THÈSE DAVID GAGNÉ

## Membres du jury

**Pr Fernand-Pierre Gendron**, président de jury  
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, PRAC

**Pr Jean-François Beaulieu**, directeur des travaux  
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, PRAC

**Pr Pierre H. Vachon**, codirecteur des travaux  
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, FMSS

**Pr<sup>e</sup> Nathalie Fauchoux**, évaluatrice externe au programme  
Faculté de Génie, Département de Génie chimique et biotechnologie  
Campus principal

**D<sup>re</sup> Nathalie Lamarche-Vane**, évaluatrice externe à l'Université  
Département d'anatomie et de biologie cellulaire  
Université McGill

**Pr Robert Dumaine**, représentant du Doyen  
Département de pharmacologie-physiologie, FMSS