

Publications

Babeu, J-P., Carrier, J. et Boudreau F. HNF4 α P1 isoforms expression is repressed by beta-catenin while HNF4 α P2 isoforms are associated with oncogenic gene networks in colorectal cancer. *En préparation*.

Babeu, J-P., Wilson, S., Levesque, D., Boisvert, F-M. et Boudreau, F. Proteomic analysis of HNF4 α protein partners reveals a novel association with DNA repair. *En préparation*.

Roy, S., Allaire, J., Ouellet, C., Maloum-Rami, F., Pomerleau, V, Lemieux, E., **Babeu, J-P.**, Rousseau, J., Paquet, M., Garde-Granger, P., Boudreau, F. et Perreault, N. Loss of mesenchymal bone morphogenetic protein signaling leads to development of reactive stroma and initiation of the gastric neoplastic cascade. *Scientific Reports, En révision*.

Babeu, JP. et Boudreau, F. 2016. « Targeting the nuclear receptor HNF4 α as a potential therapy for gut inflammation and cancer ». Dans *Frontiers in Therapeutic Targets for Inflammation and Cancer in the Gastrointestinal Tract*, édité par Chi Hin Cho, In press. Singapore: World Scientific.

Babeu JP. et Boudreau F. 2014. *Hepatocyte nuclear factor 4-alpha involvement in liver and intestinal inflammation networks*. World Journal of Gastroenterology, 20(1): 22-30.

Présentations internationales

Babeu, J.P., Darsigny, M., Carrier, J., Boudreau, F., (2013) HNF4 α nuclear receptor P1 and P2 isoforms are differently expressed among proliferative and differentiated intestinal epithelial cells as well as in colorectal cancer. Digestive Disease Week, Orlando, Florida, USA, 2013.

Bourses, Prix & Distinctions

CAG Honourable Mention, Canadian Digestive Disease Week, Toronto, 2014.

Bourse d'études supérieures F.Banting et C. Best doctorat, IRSC, Ottawa, 2010.



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE

JEAN-PHILIPPE BABEU

MARDI, LE 16 AOÛT 2016

13H00

LOCAL Z8-1049-1050 (Amphithéâtre - PRAC)

Les isoformes P1 et P2 du récepteur nucléaire HNF4 α ont des fonctions différentes dans le cancer colorectal



Le récepteur nucléaire HNF4 α est un facteur de transcription qui contrôle l'expression des gènes au niveau de l'épithélium de l'intestin et du côlon. Récemment associé au cancer colorectal, HNF4 α pourrait réguler des processus importants pour la survie des cellules cancéreuses. Son rôle exact dans le cancer colorectal est toutefois controversé puisque les évidences actuelles permettent autant de lui associer une fonction oncogénique que suppresseur de tumeur. HNF4 α effectue toutefois ses fonctions au côlon via deux différentes classes d'isoformes (P1 et P2) qui ont été très peu caractérisées jusqu'à présent. Dans le but de clarifier le rôle de HNF4 α , nous avons donc évalué les fonctions spécifiques de ses isoformes P1 et P2 dans le cancer colorectal.

Nous avons observé tout d'abord que la localisation des isoformes de HNF4 α diffère le long des cryptes du côlon. Les isoformes P1 sont majoritairement localisées dans la région supérieure différenciée des cryptes alors que les isoformes P2 se retrouvent dans la région inférieure proliférative. Ensuite, au cours du cancer colorectal, l'expression des isoformes P1 est inhibée au niveau de leur ARNm par l'activation de la β -caténine alors que l'expression des isoformes P2 est maintenue. Pour vérifier si ces isoformes ont des fonctions spécifiques dans le cancer colorectal, nous avons déterminé par ChIP-seq et RNA-seq leurs gènes cibles spécifiques chez les Caco2/15. Les résultats suggèrent que les isoformes de HNF4 α régulent des réseaux de gènes distincts permettant aux isoformes P1 d'influencer le métabolisme énergétique et aux isoformes P2 les mécanismes moléculaires associés au développement du cancer colorectal. De plus, plusieurs des partenaires protéiques des isoformes P2 identifiés par GFP-Trap et BioID chez les cellules cancéreuses sont associés aux mécanismes de réparation des dommages à l'ADN suggérant un nouveau rôle pour HNF4 α .

Notre étude suggère donc que les isoformes P1 et P2 de HNF4 α régulent des réseaux de gènes différents dans le cancer colorectal. L'inhibition des isoformes P1 par la β -caténine pourrait permettre d'adapter le métabolisme aux besoins des cellules cancéreuses alors que le maintien de l'expression des isoformes P2, favoriser l'activité des voies oncogéniques et contribuer à la réponse aux dommages à l'ADN.

SOUTENANCE DE THÈSE JEAN-PHILIPPE BABEU

Membres du jury

Pr François Boudreau, directeur des travaux
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, PRAC

Pr^e Julie Carrier, présidente de jury
Département de médecine, Service de gastroentérologie, PRAC

Pr Luc Gaudreau, membre externe au programme
Département de biologie, Faculté des sciences
Campus principal

Pr^e Marjorie Brand, membre externe à l'Université
Département de médecine, Université d'Ottawa

Pr Patrick Boissy, représentant du Doyen
Département de chirurgie, CDRV