

Publications

1. **Groulx JF**, Giroux V, Basora N, Carrier JC, Beaulieu JF. Integrin $\alpha 6A$ splice variant regulates proliferation and the Wnt/ β -catenin pathway in human colorectal cancer cells. *Carcinogenesis*. 2014
2. **Groulx JF**, Khalfaoui T, Benoit YD, Bernatchez G, Carrier JC, Basora N, Beaulieu JF (2012) Autophagy is active in normal colon mucosa. *Autophagy*.
3. **Groulx JF**, Gagné D, Benoit YD, Martel D, Basora N, Beaulieu JF (2011) Collagen VI is a basement membrane component that regulates epithelial cell-fibronectin interactions. *Matrix Biol*.
4. Benoit YD†, **Groulx JF**†, Gagné D, Beaulieu JF (2012) RGD-dependent epithelial cell-matrix interactions in the human intestinal crypt. *Journal of Signal Transduction*. † **Co-first authors**.
5. Khalfaoui T, **Groulx JF**, Sabra G, Basora N, Vermette P, Beaulieu JF (2013). Laminin receptor 37/67LR regulates adhesion and proliferation of normal human intestinal epithelial cells. *PLoS One*
6. Dydensborg AB, Teller IC, **Groulx JF**, Basora N, Paré F, Herring E, Gauthier R, Jean D, Beaulieu JF (2009) Integrin $\alpha 6\beta 4$ inhibits colon cancer cell proliferation and c-Myc activity. *BMC Cancer*.
7. Dydensborg AB, Teller IC, Basora N, **Groulx JF**, Auclair J, Francoeur C, Escaffit F, Paré F, Herring E, Ménard D, Beaulieu JF (2009) Differential expression of the integrins $\alpha 6\beta 4$ and $\alpha 6\beta 4$ along the crypt-villus axis in the human small intestine. **9**. *Histochem Cell Biol*.
8. Gagné D, **Groulx JF**, Benoit Y.D., Basora N., Vachon P.H, Beaulieu JF (2010). Integrin-linked kinase regulates migration and proliferation of human intestinal cells under a fibronectin-dependent mechanism. *J Cell Physiol*.
9. Benoit YD, Larrivée JF, **Groulx JF**, Stankova J, Vachon PH, Beaulieu JF (2010). Integrin $\alpha 6\beta 1$ confers anoikis susceptibility to human intestinal epithelial crypt cells. *Biochem Biophys Res Commun*

Présentations internationales

1. **Groulx JF**, Herring E, Beaulieu JF. The integrin $\alpha 6A$ splice variant regulates Wnt/ β -catenin and colorectal cancer cell proliferation through autophagic degradation of DVL2. *AACR* 2014.
2. **Groulx JF**, Giroux V, Carrier JC, Beaulieu JF. The integrin $\alpha 6A$ splice variant regulates the Wnt/ β -catenin pathway in colon cancer cells. *DDW*. 2013.
3. **Groulx JF**, Basora N, Herring E, Beaulieu JF. The integrin $\alpha 6A$ splice variant regulates colon cancer cell proliferation and the Wnt/ β -catenin pathway. *AACR*. 2012.
4. **Groulx JF**, Beaulieu JF. Autophagy is active in colon stem/progenitor cells. *DDW*. 2011.

Bourses, Prix & Distinctions

- Bourse FRQS postdoctoral (2014-2016)
- Bourse FRQS de doctorat (2011-2014)
- Bourse du CRC Étienne-LeBel de doctorat (2010)
- Mention d'Honneur du Doyen, Université de Sherbrooke (2012, 2013, 2014)
- Sélection pour Prix Jacques Genest CRCQ (2012)
- Meilleure présentation orale Canadian Connective Tissue Conference (2011)
- Distinction meilleure affiche CDDW (2011)



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE

JEAN-FRANÇOIS GROULX

Mercredi, le 28 mai 2014

13 H 30

Local 0431 (10^e étage - aile 4) - FMSS

Le rôle de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ dans la cancérogenèse colorectale humaine.



Résumé

Le cancer colorectal est la deuxième cause de décès par le cancer en Amérique du Nord. Il a été démontré que l'intégrine $\alpha6\beta4$ est surexprimée dans les tumeurs primaires colorectales et qu'elle a un rôle protumoral. Toutefois, deux variants d'épissage alternatif existent pour la sous-unité intégrine $\alpha6$ soient, $\alpha6A$ et $\alpha6B$. Ils possèdent des domaines cytoplasmiques différents laissant croire qu'ils ont également des fonctions différentes. Au niveau du cancer colorectal humain, une augmentation du ratio des variants $\alpha6A/\alpha6B$ est observée, suggérant ainsi que le variant $\alpha6A$ participerait à la fonction protumorale de l'intégrine $\alpha6\beta4$. Toutefois, le rôle précis du variant $\alpha6A$ et sa régulation dans le cancer colorectal humain demeurent inconnus.

Les travaux de recherche de cette thèse visent à identifier le rôle du variant $\alpha6A$ dans la carcinogenèse colorectale humaine, en plus de comprendre la régulation de son expression. Dans un premier temps, mes expériences ont confirmé qu'une augmentation du variant $\alpha6A$ est responsable de la surexpression de la sous-unité $\alpha6$ observée dans le cancer colorectal humain. L'abolition spécifique de ce variant par shARN dans les cellules cancéreuses colorectales humaines a entraîné un ralentissement de la prolifération cellulaire, démontré par les expériences de croissance cellulaire et d'incorporation de BrdU. De plus, cette réduction de la prolifération cellulaire est accompagnée d'une répression importante de la voie Wnt/ β -caténine, visualisée par la baisse de la β -caténine active, de sa localisation nucléaire et de son activité transcriptionnelle. La suppression du variant $\alpha6A$ dans les cellules cancéreuses colorectales humaines diminue leur capacité à développer des tumeurs en xénotransplante. Les analyses supplémentaires du mécanisme ont permis de constater que le variant $\alpha6A$ régule la voie Wnt/ β -caténine, possiblement par la dégradation autophagique de la protéine DVL2. De plus, la protéine PRICKLE1, un important médiateur de l'ubiquitination et la dégradation de DVL2, est augmentée par la suppression du variant $\alpha6A$. Par ailleurs, une forte corrélation positive entre l'expression du variant $\alpha6A$ et MYC a été observée *in vitro* et *in vivo*. Mes travaux ont révélé que MYC contrôle l'expression du promoteur de la sous-unité $\alpha6$ et qu'il favorise l'épissage de l'exon 25. Conséquemment, MYC régulerait l'expression du variant $\alpha6A$ par les facteurs d'épissage ESRP2 et HNRNPA2B1.

En conclusion, ces travaux ont permis de caractériser une nouvelle molécule proproliférative et protumorale contrôlée par MYC, soit l'intégrine $\alpha6A\beta$. Les découvertes issues de mes travaux démontrent le potentiel de l'utilisation du variant $\alpha6A$ et de son mécanisme comme cible thérapeutique et outil diagnostique.

SOUTENANCE DE THÈSE JEAN-FRANÇOIS GROULX

Membres du jury

Pr Fernand-Pierre Gendron, président de jury

Pr Jean-François Beaulieu, directeur des travaux

Pre Sophie Roux, évaluatrice externe au programme
Département de médecine/Service de Rhumatologie
FMSS

Pr Jacques Huot, évaluateur externe à l'Université
Centre de recherche en cancérologie
Université Laval à Québec

Pr Gaétan Guillemette, représentant du Doyen
Département de pharmacologie, IPS