

Publications

- **Lemieux E**, Bergeron S, Durand V, Asselin C, Saucier C and Rivard N. *Constitutively active MEK1 is sufficient to induce epithelial-to-mesenchymal transition in intestinal epithelial cells and to promote tumor invasion and metastasis*. *Int J Cancer*. 2009 Oct 1;125(7):1575-86.
- Bergeron S, **Lemieux E**, Durand V, Cagnol S, Carrier JC, Lussier JG, Boucher MJ, Rivard N. *The serine protease inhibitor serpinE2 is a novel target of ERK signaling involved in human colorectal tumorigenesis*. *Molecular Cancer*. 2010 Oct 13;9:271.
- **Lemieux E**, Boucher MJ, Mongrain S, Boudreau F, Asselin C, Rivard N. *Constitutive activation of the MEK/ERK pathway inhibits intestinal epithelial cell differentiation*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Oct;301(4):G719-30.
- Paquin MC, LeBlanc C, **Lemieux E**, Bian B, Rivard N. *Functional impact of colorectal cancer-associated mutations in the transcription factor E2F4*. *Int J Oncol* 2013; Dec;43(6):2015-22.
- **Lemieux E**, Carrier JC, and Rivard N. *Oncogenic KRAS signalling promotes Wnt/ β -catenin pathway through LRP6 in colorectal cancer*. (Soumis sous peu à Oncogene).

Présentations internationales

1. **Lemieux E** and N Rivard. *The Wnt/ β -catenin pathway is involved in KRAS-induced intestinal epithelial cell transformation*. AACR, Chicago, April 2012.
2. **Lemieux E** and N Rivard. *Constitutive activation of MEK/ERK pathway inhibits intestinal epithelial cell differentiation*. DDW, Chicago, June 2009.
3. **Lemieux E**, V Durand, MJ Boucher and N Rivard. *Constitutive activation of MEK/ERK MAPK pathway induces epithelial-mesenchymal transition in intestinal epithelial crypt cells*. Gastrointestinal Response to Injury – Canada 2007. Montébello, Qc, October 3-6 2007. Travel Grant from AGA Institute's
4. **Lemieux E**, V Durand, MJ Boucher and N Rivard. *Constitutive activation of MEK/ERK MAPK pathway induces epithelial-mesenchymal transition in intestinal epithelial crypt cells*. AGA, Washington, May 2007. Poster of Distinction.

Bourses, Prix & Distinctions

- **2009-2011**: Bourse de recherche **FRSQ** (3ans, 20 000\$/année).
- **2009-2010**: Bourse de recherche **CRSNG** (déclinée) (2ans, 21 000\$/année).
- **2009 et 2007**: Mention d'Honneur du Doyen, Université de Sherbrooke.
- **2008**: Prix de la relève Gilles-Dupuis (CRC Étienne-Le Bel).
- **2007**: Bourse du CRC Étienne-LeBel.
- **2005**: Bourse institutionnelle de l'Université de Sherbrooke.



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE ÉTIENNE LEMIEUX

Vendredi, le 4 avril 2014

13H30

Z8-1049 (Amphithéâtre-PRAC)

Rôle de la voie KRAS/ERK MAP kinase dans la différenciation, la transformation et la tumorigénèse des cellules de l'épithélium intestinal.



Résumé

Le cancer colorectal est issu des cellules de l'épithélium et se définit comme une pathologie induite par une suite d'altérations génétiques. Des mutations de type gain-de-fonction dans les gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* sont retrouvées dans plus de 60% des cancers colorectaux entraînant potentiellement l'activation constitutive de la signalisation en aval notamment le sentier MEK/ERK.

Dans cette thèse, nous avons évalué les mécanismes moléculaires par lesquels l'activation du sentier MEK/ERK régule la différenciation épithéliale et la tumorigénèse intestinale. Dans les cellules épithéliales intestinales (CEIs), nos résultats montrent que les kinases ERK1/2 doivent être inactivées pour permettre l'induction du processus de différenciation entérocytaire. En effet, l'expression d'une forme constitutive active de MEK1 (caMEK1) est suffisante pour bloquer leur différenciation morphologique et fonctionnelle. Un des mécanismes impliqués serait l'augmentation de la phosphorylation par ERK du facteur de transcription Cdx2, ce qui diminue son activité transcriptionnelle. De plus, l'expression du caMEK1 dans les CEIs indifférenciées induit une transition épithélium-mésenchyme (EMT), un processus associé au développement du cancer colorectal. Cette EMT confère aux CEIs des capacités invasives et métastatiques *in vivo* associées à la sécrétion de protéases (MMP2/9) et d'inhibiteurs de protéases (serpineE2). Notamment, nous avons démontré que la serpineE2 est une cible moléculaire directe de l'activité oncogénique de la voie KRAS/BRAF/MEK/ERK et démontré son importance dans la migration et l'invasion tumorale. Nous avons également caractérisé d'autres cibles impliquées dans l'EMT et identifié les cascades Fra-1/Snail2 et EGR-1/Snail1 comme les mécanismes régulant la répression transcriptionnelle de la E-cadhérine, une étape clé de l'EMT. Enfin, nous avons démontré que la transformation des CEIs induite par la forme oncogénique de KRAS ou caMEK1 cause une augmentation de l'activité de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine. La phosphorylation MEK-dépendante de LRP6 semble être responsable de cette transactivation qui résulte en l'augmentation de l'activité et de la localisation nucléaire de la β -caténine. La dérégulation de cette voie de signalisation constitue un événement majeur et très fréquent menant au développement du cancer du côlon et nos résultats supportent l'idée que la phosphorylation de LRP6 par ERK1/2 puisse être impliquée dans la progression tumorale dans le colon et le rectum.

En résumé, ces travaux ont permis une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires associés à l'activation oncogénique du sentier MEK/ERK, notamment au niveau de la différenciation et de la tumorigénèse des cellules de l'épithélium intestinal.

SOUTENANCE DE THÈSE ÉTIENNE LEMIEUX

Membres du jury

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

Pr^e Nathalie Rivard, directrice des travaux
Département d'anatomie et biologie cellulaire, PRAC

Pr Benoit Chabot, membre externe au programme
Département de microbiologie et d'infectiologie, PRAC

Pr Sylvain Meloche, membre externe à l'Université
Département de pharmacologie, Université de Montréal

Pr Jean-Guy Lehoux, représentant du Doyen
Département de biochimie, FMSS