

Publications

Cloutier, A., Shkreta, S., Toutant, J., Durand, M., Thibault, P., Chabot, B., *hnRNP A1/A2 and Sam68 collaborate with SRSF10 to control the alternative splicing response to DNA damage*. **2017** (article soumis).

Shkreta, L., Cloutier, A., Toutant, J., Vennin Rendos, H., Chabot, B., *Regulation of alternative splicing and the case of Bcl-x*. Pak. J. Biochem. Mol. Biol. **2015**; 48(2): 27-38.

Montes, M., Cloutier, A., Sánchez-Hernández, N., Michelle, L., Lemieux, B., Blanchette, M., Hernández-Munain, C., Chabot, B., Suñé, C., *TCERG1 regulates alternative splicing of the Bcl-x gene by modulating the rate of RNA polymerase II transcription*. Mol Cell Biol. **2012** Feb;32(4):751-62.

Michelle, L., Cloutier, A., Toutant, J., Shkreta, L., Thibault, P., Durand, M., Garneau, D., Gendron, D., Lapointe, E., Couture, S., Le Hir, H., Klinck, R., Elela, SA., Prinos, P., Chabot, B., *Proteins associated with the exon junction complex also control the alternative splicing of apoptotic regulators*. Mol Cell Biol. **2012** Mar;32(5):954-67.

Revil, T., Pelletier, J., Toutant, J., Cloutier, A., Chabot, B., *Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K represses the production of pro-apoptotic Bcl-xS splice isoform*. J Biol Chem. **2009** Aug 7;284(32):21458-67.

Présentations internationales

Cloutier, A., Barbier, J., Toutant, J., Chabot, B., *Permanent alteration of alternative splicing by transient depletion of RNPS1*. 19th Meeting of the RNA Society, juin **2014**, Qc, Canada.

Cloutier, A., Shkreta, L., Toutant, J., Chabot, B., *hnRNP A1/A2 couple Bcl-x splicing regulation with the PKC and DNA damage response pathways*. 16th Meeting of the RNA Society, juin **2011**, Kyoto, Japon.

Bourses, Prix & Distinctions

Premier prix de présentation par affiche, Symposium sur le cancer (avril 2014).

Bourse d'études supérieures D (ÉS D) du CRSNG (mai 2012 à mai 2015).

Troisième prix de présentation par affiche, Journée Scientifique FMSS (mars 2012).

Bourse de formation de doctorat (FRSQ) (mai 2011 à mai 2012).

Mention d'honneur du Doyen de la FMSS (2011).

Bourse Alexander-Graham Bell du CRSNG (mai 2010 à mai 2011).



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN MICROBIOLOGIE

ALEXANDRE CLOUTIER

Jeudi, le 29 juin 2017

13H30

Z8-1049 (Amphithéâtre-PRAC)

Contrôle et stabilité des profils
d'épissage alternatif



Résumé

La première partie de cette thèse traite du contrôle de l'épissage alternatif du pré-ARNm encodant le régulateur apoptotique Bcl-x et permettant la production de deux isoformes aux fonctions opposées par l'utilisation alternative de sites d'épissage 5'. Mon étude s'est portée sur l'élément SB1, une région répressive pour l'utilisation du site d'épissage de Bcl-xS et un point de convergence de la voie de signalisation de la protéine kinase C (PKC) et de la cascade de réponse des dommages à l'ADN (DDR). La dissection par mutagénèse de cet élément a permis d'identifier des sous-régions régulatrices. Des essais de chromatographie d'ARN utilisant des portions de SB1 comme appât ont permis de récupérer la protéine 14-3-3 ϵ (partenaire d'interaction de SRSF10) et la protéine hnRNP A1 (partenaire d'interaction de Sam68). Alors que SRSF10, 14-3-3 ϵ , hnRNP A1/A2 et Sam68 ne participent que faiblement à la régulation normale de l'épissage alternatif de Bcl-x, celles-ci deviennent des joueurs clés de la levée de la répression du site xS suite à l'induction de dommages à l'ADN ou à la répression de PKC. Le traitement à l'oxaliplatine ou à la staurosporine entraîne un remodelage dynamique des interactions protéiques entre les RBPs repêchées et de leur liaison à l'ARN pré-messager de Bcl-x. En étudiant la régulation d'autres pré-ARNm, nous avons constaté que plusieurs composantes de ce réseau de régulation constituent des effecteurs communs permettant une coordination de la régulation de l'épissage alternatif de transcrits impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN en réponse à l'induction de stress.

La deuxième partie de cette thèse traite de l'instabilité génomique et de son impact permanent sur les profils d'épissage alternatif. Les stress génotoxiques introduisent une instabilité génomique et nous postulons que ceux-ci peuvent provoquer des mutations pouvant affecter l'épissage de manière permanente. Une diminution transitoire dans l'abondance d'un facteur d'épissage peut entraîner l'apparition de dommages à l'ADN via la formation d'une structure ARN-ADN appelée R-loop. En étudiant la régulation de l'épissage alternatif de 192 événements dans les cellules HCT116, nous avons premièrement observé que les profils d'épissage évoluent dans les cellules en culture. Cette altération a pu être stimulée par un traitement impliquant des déplétions transitoires de RNPS1, et ce, seulement pour les événements d'épissage régulés normalement par RNPS1. Cette altération découlerait de l'apparition de mutations chez les unités dont l'épissage est régulé par RNPS1, tel qu'observé pour ADARB1, une conclusion soutenue par des transfections croisées et le séquençage direct d'unités.

SOUTENANCE DE THÈSE

ALEXANDRE CLOUTIER

Membres du jury

Pr Benoit Chabot, directeur des travaux
Département de microbiologie et d'infectiologie, PRAC

Pr Brendan Bell, président de jury
Département de microbiologie et d'infectiologie, PRAC

Pr Éric Massé, évaluateur externe au programme
Département de biochimie, PRAC

Pr Marc-Étienne Huot, évaluateur externe à l'Université
Département de biologie moléculaire, biochimie
et pathologie - Université Laval à Québec

Pr Guylain Boissonneault, Représentant du Doyen
Département de biochimie, PRAC