

Publications 1^{er} auteur

F Couture, R Sabbagh, R Desjardins, A Kwiatkowska, S-P Guay, L Bouchard, R Day: PACE4 Undergoes Oncogenic Alternative Splicing in Prostate Cancer. Cancer Research, Acceptée.

F Couture, K Ly, C Levesque, A Kwiatkowska, S Ait-Mohand, R Desjardins, B Guérin, R Day: Multi-Leu PACE4 Inhibitor Retention within Cells Is PACE4 Dependent and a Prerequisite for Antiproliferative Activity. BioMed Research International 01/2015.

F Couture*, A Kwiatkowska*, Y L Dory, R Day: Therapeutic uses of furin and its inhibitors: a patent review. Expert Opinion on Therapeutic Patents 01/2015; * co-premier auteur.

F Couture, C Levesque, V Dumulon-Perreault, S Ait-Mohand, F D'Anjou, R Day, B Guérin: PACE4-Based Molecular Targeting of Prostate Cancer Using an Engineered ⁶⁴Cu-Radiolabeled Peptide Inhibitor. Neoplasia. 08/2014; 16(8):634-643.

F Couture, F D'Anjou, R Desjardins, F Boudreau, R Day: Role of proprotein convertases in prostate cancer progression.. Neoplasia. 11/2012; 14(11):1032-1042.

F Couture, F D'Anjou, R Day: On the cutting edge of proprotein convertase pharmacology: from molecular concepts to clinical applications. Biomolecular concepts 10/2011; 2(5):421-438.

Présentations internationales

Secretome Proteomic Analysis Identifies Substrates of the Proprotein Convertase PACE4 in Prostate Cancer, Gordon Research Seminar – Proteolytic Enzymes and Their Inhibitors. Juin 2016, Lucca (Barga), Italy,

Novel cancer-specific splice variant of PACE4 - insight as a biomarker for prostate cancer, Gordon Research Seminar- Protein Processing, Trafficking & Secretion. Juillet 2014, New London (NH), USA.

The role of proprotein convertases in prostate cancer, Gordon Research Seminar- Proprotein Processing, Trafficking & Secretion, Juillet 2012, New London (NH), USA.

Bourses, Prix & Distinctions

Bourse doctorale Banting & Best des IRSC (2014-2017).

Graduate Studentship awards, Cancer de la Prostate Canada (2013 & 2014).

Bourse de formation de doctorat du FRQ-S (2013-2016).

Bourse de formation de maîtrise du FRQ-S (2011-2013).

Mentions d'honneur du doyen de la FMSS (2014-2015-2016).

Prix « Étudiant de l'année » du Département de biochimie (2013 & 2014).

1^{er} prix de présentation par affiche, Journée Phare (2013 & 2015).

Prix d'excellence pour présentation orale, Journée scientifique de chirurgie, 2015.

Chairman du Gordon Research Seminar 2016: Protein Processing, Trafficking & Secretion.



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOCHIMIE

FRÉDÉRIC COUTURE

Lundi, le 11 décembre 2017 - 13H00
X2-6214 (Amphithéâtre - FMSS)

Étude des implications biochimiques et moléculaires sous-jacentes à la pharmacothérapie ciblée contre la proprotéine convertase PACE4 dans le cancer de la prostate



Résumé

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes et la capacité des tumeurs à développer une résistance face aux thérapies anti-androgéniques vient souvent compromettre le pronostic des patients. Le développement de nouvelles approches thérapeutiques afin de circonvier à la progression de ces tumeurs représente un besoin important la gestion de ce type de cancer. Plusieurs démonstrations récentes établissent l'implication de la famille des proprotéines convertases dans la progression tumorale. Ces enzymes ont pour fonctions biologiques de cliver une variété de précurseurs protéiques jouant des rôles importants dans la tumorigénèse. Dans le cancer de la prostate, la proprotéine convertase PACE4 est fortement surexprimée dans les cellules cancéreuses et joue un rôle dans la prolifération et la capacité à former des tumeurs, ce qui en fait une cible thérapeutique d'intérêt. En ce sens, des inhibiteurs peptidomimétiques ont été développés dans l'optique de la thérapie ciblée contre la PACE4. Toutefois, dans le but de développer une approche thérapeutique optimale, il convient néanmoins de comprendre le niveau de redondance fonctionnelle entre les différents membres de la famille des convertases, qui sont connus pour partager plusieurs de leurs substrats, ainsi que les mécanismes moléculaires régissant l'activité de la PACE4 et de ses substrats sous-jacents.

L'utilisation d'une approche de répression génique stable envers les différentes convertases a permis de mettre en lumière les fonctions uniques de la PACE4 dans la progression tumorale. De plus, grâce à une approche de protéomique comparative, le premier substrat de la PACE4 dans le cancer de la prostate; le *growth differentiation factor 15*, a été découvert. Ce substrat permet de commencer à dresser l'implication de PACE4 dans le paysage moléculaire du cancer de la prostate. Grâce à des modalités d'imagerie moléculaire, l'emploi de versions radiomarquées des inhibiteurs peptidiques a également permis de démontrer que les composés s'accumulent dans les cellules cancéreuses en fonction des niveaux de PACE4 présents, et ce, tant *in cellulo* qu'*in vivo*. Ces données suggèrent un potentiel pour le développement d'un examen théranostique pour prédire la réponse tumorale à la pharmacothérapie anti-PACE4. Finalement, l'analyse de l'épissage alternatif de l'ARNm de PACE4 a permis l'élucidation des caractéristiques biochimiques et des fonctions spécifiques d'une nouvelle isoforme; la PACE4-altCT, qui est exprimée chez les cellules cancéreuses de la prostate, mais aussi d'autres types de cancer. Cette découverte a permis de redéfinir le modèle de travail en intégrant le concept de la rétention intracellulaire de cette isoforme qui semble médier la plupart de l'activité pro-proliférative reliée à l'activité PACE4, ce qui en fait la cible pharmacologique principale des inhibiteurs peptidiques dans le cancer de la prostate, mais aussi un biomarqueur potentiel.

SOUTENANCE DE THÈSE FRÉDÉRIC COUTURE

Membres du jury

Pr Robert Day, directeur des travaux
Département de chirurgie, Service d'urologie, FMSS

Pr Guylain Boissonneault, président de jury
Département de biochimie, PRAC

Pr Fernand Gobeil Jr, évaluateur externe au programme
Département de pharmacologie-physiologie, FMSS

Pre Chantal Guillemette, évaluatrice externe à l'Université
Université Laval à Québec

Pre Gina Bravo, représentante du Doyen
Département des sciences de la santé communautaire
FMSS