

Publications

1. **Ly K**, Essalmani R, Desjardins R, Seidah NG, Day R. An Unbiased Mass Spectrometry Approach Identifies Glypican-3 as an Interactor of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and LDL Receptor in Hepatocellular Carcinoma Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 2016. **En révision**
2. Kwiatkowska A, Couture F, Levesque C, **Ly K**, Beauchemin S, Desjardins R, Neugebauer W, Dory YL, Day R. Novel Insights into Structure-Activity Relationships of N-Terminally Modified PACE4 Inhibitors. *ChemMedChem*. 2016, 11:289-301.
3. Couture F, **Ly K**, Levesque C, Kwiatkowska A, Ait-Mohand S, Desjardins R, Guérin B, Day R. Multi-Leu PACE4 inhibitor retention within cells is PACE4-dependent and a prerequisite for antiproliferative activity. *Biomed Res Int*. 2015, Article ID 824014.
4. **Ly K**, Saavedra YG, Canuel M, Routhier S, Desjardins R, Hamelin J, Mayne J, Lazure C, Seidah NG, Day R. Annexin A2 Reduces PCSK9 Protein Levels via a Translational Mechanism and Interacts with the M1 and M2 Domains of PCSK9. *J Biol Chem*. 2014, 289: 17732-46.
5. Kwiatkowska A, Couture F, Levesque C, **Ly K**, Desjardins R, Beauchemin S, Prah A, Lammek B, Neugebauer W, Dory YL, Day R. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of a potent PACE4 inhibitor. *J Med Chem*. 2014, 57: 98-109.
6. Longuespée R, Boyon C, Desmons A, Vinatier D, Leblanc E, Farré I, Wisztorski M, **Ly K**, D'Anjou F, Day R, Fournier I, Salzet M. Ovarian cancer molecular pathology. *Cancer metastasis*. 2012, 31: 713-32.
7. Poirier S, Mayer G, Poupon V, McPherson PS, Desjardins R, **Ly K**, Asselin MC, Day R, Duclos FJ, Witmer M, Parker R, Prat A, Seidah NG. Dissection of the endogenous cellular pathways of PCSK9-induced low density lipoprotein receptor degradation: evidence for an intracellular route. *J Biol Chem*. 2009, 284: 28856-64.

Présentations internationales

1. **Ly K**, Kwiatkowska A, Sikorska E, Dory Y, Day R. EGF-A isomers – new templates to develop PCSK9 peptide inhibitors. *Gordon Research Conference : Protein Processing, Trafficking & Secretion*. 2016, New London (NH), USA.
2. **Ly K**, Kwiatkowska A, Dory Y, Day R. Structure-activity studies of non-native disulfide bond isomers of EGF-like derived peptides. *24th American Peptide Symposium*. 2015, Orlando (FL), USA.
3. **Ly K**, Kwiatkowska A, Routhier S, Desjardins R, Hamelin J, Dory Y, Seidah NG, Day R. Translational Regulation of PCSK9 by Annexin A2. *Gordon Research Conference : Protein Processing, Trafficking & Secretion*. 2014, New London (NH), USA.
4. **Ly K**, Kwiatkowska A, Routhier S, Desjardins R, Lewandowska M, Prah A, Hamelin J, Dory Y, Seidah NG, Day R. Development of peptide inhibitors disrupting PCSK9-LDLR protein-protein interaction. *23rd American Peptide Symposium*. 2013, Waikoloa Village (HI), USA.
5. **Ly K**, Kwiatkowska A, Routhier S, Desjardins R, Hamelin J, Dory Y, Seidah NG, Day R. Development of small molecules inhibitors of PCSK9 by SP-SPCL and rational drug design. *Gordon Research Conference : Proprotein Processing, Trafficking & Secretion*. 2012, New London (NH), USA.

Bourses, Prix & Distinctions

Bourses :

Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS) ; Bourses de formation de maîtrise (2010-2012) et formation de doctorat (2013-2015)

Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ; Bourse d'étude supérieure du Canada Frederick-Banting et Charles-Best au niveau de la maîtrise (2009-2010)

Prix de meilleure présentation par affiche :

Gordon Research Conference 2010, 2014 et 2016

Journée Phare 2011 et 2012



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOCHIMIE

KÉVIN LY

Mardi, le 27 septembre 2016

10H00

Z8-1049 (Amphithéâtre-PRAC)

Élucidation et identification des différents interacteurs impliqués dans le mécanisme de régulation du LDLR par la protéine PCSK9



Résumé

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité mondiale, soit le tiers des décès annuels selon l'Organisation mondiale de la Santé. L'hypercholestérolémie, caractérisée par une élévation des niveaux plasmatiques de lipoprotéines de faible densité (LDL), est l'un des facteurs de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires. La proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9) joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du cholestérol sanguin par la régulation des niveaux protéiques du récepteur LDL (LDLR). PCSK9 est capable de se lier au LDLR et favorise l'internalisation et la dégradation du récepteur dans les lysosomes. L'inhibition de PCSK9 s'avère une cible thérapeutique validée pour le traitement de l'hypercholestérolémie et la prévention des maladies cardiovasculaires. Par contre, plusieurs mécanismes responsables de la régulation et la dégradation du complexe PCSK9-LDLR n'ont pas encore été complètement caractérisés comme la régulation par la protéine annexin A2 (AnxA2), un inhibiteur endogène de PCSK9. De plus, plusieurs évidences suggèrent la présence d'une ou plusieurs protéines, encore inconnues, impliquées dans le mécanisme d'action de PCSK9. Celles-ci pourraient réguler l'internalisation et le trafic du complexe PCSK9-LDLR vers les lysosomes. Les objectifs de cette thèse sont de mieux définir le rôle et l'impact de l'AnxA2 sur la protéine PCSK9 en plus d'identifier de nouveaux partenaires d'interactions de PCSK9 pour mieux caractériser son mécanisme d'action sur la régulation des niveaux de LDLR. Nous avons démontré que l'inhibition de PCSK9 par l'AnxA2 extracellulaire s'effectue *via* sa liaison aux domaines M1+M2 de la région C-terminal de PCSK9 et nous avons mis en évidence les premières preuves d'un contrôle intracellulaire de l'AnxA2 sur la traduction de l'ARNm de PCSK9. Nos résultats révèlent une liaison de l'AnxA2 à l'ARN messager de PCSK9 qui résulte en une répression traductionnelle. Nous avons également identifié la protéine glypican-3 (GPC3) comme un nouveau partenaire d'interaction extracellulaire avec le PCSK9 et intracellulaire avec le complexe PCSK9-LDLR dans le réticulum endoplasmique des cellules HepG2 et Huh7. Nos études démontrent que GPC3 réduit l'activité extracellulaire de PCSK9 en agissant comme un compétiteur du LDLR pour la liaison avec PCSK9. Une meilleure compréhension des mécanismes de régulation et de dégradation du complexe PCSK9-LDLR permettra de mieux évaluer l'impact et l'efficacité des inhibiteurs de la protéine PCSK9.

SOUTENANCE DE THÈSE KÉVIN LY

Membres du jury

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

Pr Martin Bisailon, président de jury
Département de biochimie, PRAC

Pr Pedro D'Orléans-Juste, évaluateur externe au programme
Département de pharmacologie-physiologie, IPS

Dr Bertrand Cariou, évaluateur externe à l'Université
Université de Nantes – Clinique d'endocrinologie
Hôpital Guillaume & René Laennec, FRANCE

Pr Patrick Boissy, représentant du Doyen
Département de chirurgie orthopédique
Centre de recherche sur le vieillissement – CSSS-IUGS