

Publications

Marchand B., Arsenault D., Raymond-Fleury A., Boisvert F-M. and Boucher M-J. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) inhibition induces pro-survival autophagic signals in human pancreatic cancer cells. *J. Biol. Chem.* (2015) 290(9) : 5592-605.

Marchand B., Tremblay I., Cagnol S. and Boucher M.-J. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 activity triggers an apoptotic response in pancreatic cancer cells through JNK-dependent mechanisms. *Carcinogenesis.* (2012) 33(3): 529-537.

Présentations internationales

2014-**Marchand B.** and Boucher M.-J. GSK3 inhibition triggers both apoptotic and autophagic signals in pancreatic cancer cells. 4th World Congress on Cancer Science & Therapy, Chicago.

2014-**Marchand B.**, Raymond-Fleury A. and Boucher M.-J. Regulation of the transcription factor TFEB and the autophagic/lysosomal network by GSK3 in pancreatic cancer cells. AACR Annual Meeting, San Diego, CA.

2013-**Marchand B.** and Boucher M.-J. Inhibition of GSK3 Reduces p70S6K Activity and Promotes Autophagy in Pancreatic Cancer Cells. APA Annual Meeting, Miami, FL.

2013-**Marchand B.** and Boucher M.-J. Inhibition of GSK3 reduces p70S6K activity and promotes autophagy independently of the JNK-cJun pathway. AACR Annual Meeting, Washington, DC.

2011-**Marchand B.** and Boucher M.-J. Treatment with the autophagy inhibitor 3-Methyladenine sensitizes pancreatic cancer cells to GSK3 inhibition-induced apoptosis. AACR Annual Meeting, Orlando, FL.

Bourses, Prix & Distinctions

2014 – Mention d'honneur du Doyen

2013 – Bourse de déplacement de la FMSS

2011 – Mention d'honneur du Doyen

2010-2011 – 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

BENOÎT MARCHAND

MARDI, LE 24 NOVEMBRE 2015

13H00

LOCAL Z8-1049- AMPHITHÉÂTRE (1^{er} étage - PRAC)

Rôle des Glycogène synthase kinases 3 (GSK3) dans la régulation de l'autophagie et du facteur de transcription EB (TFEB) dans les cellules pancréatiques tumorales humaines.



Plusieurs études ont suggéré une implication des Glycogène synthase kinases 3 (GSK3) dans la carcinogenèse, notamment du pancréas. D'ailleurs, les inhibiteurs des GSK3 sont présentement à l'étude comme traitement potentiel du cancer pancréatique. Une meilleure compréhension des voies de signalisation régulées par les GSK3 est toutefois nécessaire.

Les travaux de cette thèse ont été entrepris afin d'étudier les mécanismes impliqués dans la régulation de la survie des cellules pancréatiques tumorales par les GSK3. Nous avons précédemment observé que l'inhibition prolongée des GSK3 induit l'apoptose des cellules pancréatiques tumorales via l'activation de la voie JNK-cJUN. De façon intéressante, nos résultats démontrent que l'inhibition des GSK3 stimule également l'autophagie. L'induction de l'autophagie par l'inhibition des GSK3 est observée autant dans les cellules pancréatiques tumorales que non tumorales contrairement à l'apoptose observée spécifiquement dans les cellules pancréatiques tumorales. L'inhibition de l'autophagie sensibilise les cellules pancréatiques tumorales à l'apoptose induite suite à l'inhibition des GSK3 suggérant un rôle pro-survie de l'autophagie dans ces cellules. Nos travaux suggèrent que la régulation de l'autophagie par les GSK3 impliquerait la voie de signalisation mTORC1, ainsi que le facteur de transcription TFEB. De façon intéressante, nous avons démontré pour la première fois que les GSK3 régulent la phosphorylation et l'activité de TFEB dans les cellules pancréatiques tumorales. L'inhibition des GSK3 entraîne la déphosphorylation de TFEB, via l'implication de Ser/Thr phosphatases, et induit sa translocation vers le noyau. De plus, la déplétion de l'expression de TFEB sensibilise les cellules pancréatiques tumorales à l'apoptose induite suite à l'inhibition des GSK3 suggérant un rôle pro-survie de TFEB dans ces cellules.

En résumé, nos résultats démontrent que l'inhibition des GSK3 induit à la fois des signaux pro-apoptotiques et pro-survie suggérant que l'équilibre entre ces signaux dicterait l'impact des GSK3 sur la survie des cellules pancréatiques tumorales humaines.

SOUTENANCE DE THÈSE BENOÎT MARCHAND

Membres du jury

Pr François Boudreau, président de jury
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, PRAC

Pr^e Marie-Josée Boucher, directrice des travaux
Département de médecine, Service de gastroentérologie, PRAC

Pr^e Sophie Roux, évaluatrice externe au programme
Département de médecine, Service de rhumatologie, FMSS

Pr^e Louise Larose, évaluatrice externe à l'Université
Département de médecine, Université McGill

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