

## Publications

- **Bian B**, Mongrain S, Cagnol S, Langlois MJ, Boulanger J, Carrier J, Bernatchez G, Boudreau F, Rivard N. *Cathepsin B promotes colorectal tumorigenesis, cell invasion and metastasis*. Soumis à Oncogene.
- 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.

## Présentations

- **Bian B**, Mongrain S, Boudreau F, Rivard N: *The role of cathepsin B in colorectal tumorigenesis* AACR Orlando, Avril 2010.
- **Bian B**, Mongrain S, Rivard N : *L'implication des formes intra et extracellulaires de la cathepsine B dans les processus tumorigéniques colorectaux*. CRCQ 2011.
- **Bian B**, Mongrain S, Boudreau F, Rivard N : *Caractérisation de la cathepsine B dans les cancers colorectaux*. Symposium sur les physiopathologies digestives, Université de Sherbrooke, 2009.



UNIVERSITÉ DE  
**SHERBROOKE**

Études supérieures  
Faculté de médecine et des sciences de la santé

# SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE

**BENJAMIN BIAN**

VENDREDI, LE 4 JUILLET 2014

13 H 00

LOCAL Z8-1049-1<sup>ER</sup> ÉTAGE - PRAC

**L'implication de la protéase à cystéine cathepsine B  
dans la tumorigenèse colorectale.**



## Résumé

---

Les cancers expriment de hauts niveaux protéasiques favorisant leur expansion ainsi que leur potentiel métastatique. La cathepsine B est une protéase à cystéine qui agit comme endopeptidase au sein des compartiments endolysosomaux et dont la fonction principale est de dégrader les protéines en fin de vie. Durant la croissance tumorale, la régulation de l'expression de la cathepsine B peut être altérée à plusieurs niveaux, résultant le plus souvent en une augmentation de son expression et un export de cette protéase hors de la cellule.

Le but de cette étude a consisté, dans un premier temps, à caractériser l'expression de la cathepsine B dans les lignées cancéreuses colorectales ainsi que dans une banque de tumeurs colorectales humaines de différents stades de progression. Dans un second temps, nous avons étudié, par une approche d'interférence à ARN, les effets de la baisse d'expression de la cathepsine B sur les capacités tumorigéniques des lignées cancéreuses DLD1 et HT29. En parallèle nous avons caractérisé les effets de la neutralisation de l'activité extracellulaire de la cathepsine B par l'utilisation de l'inhibiteur non perméant Ca074 dans les mêmes lignées.

Nos résultats montrent que les tumeurs colorectales humaines expriment de hauts niveaux de transcrits et de protéines cathepsine B comparativement à leur marge de résection normale. De plus les lignées cancéreuses colorectales en culture expriment, elles aussi, de hauts niveaux de cathepsine B, mais de plus, elles ont la capacité de sécréter la forme zymogénique de la cathepsine B. L'utilisation de l'inhibiteur Ca074 réduit les capacités d'invasion sur MatriGel des deux lignées cancéreuses DLD1 et HT29 sans affecter leur capacité à croître en indépendance d'ancrage. Cependant le ciblage de l'expression de la cathepsine B par shARN réduit autant les capacités d'invasion que les potentiels de croissance en indépendance d'ancrage et en xénogreffes. Les analyses biochimiques des tumeurs sous-cutanées sous-exprimant la cathepsine B montrent des niveaux de l'inhibiteur de complexes CDK/cyclines p27<sup>kip1</sup> augmentés. Nous avons, par ailleurs, confirmé par des expériences de clivage *in vitro* ainsi que par imagerie confocale que l'inhibiteur p27<sup>kip1</sup> est une cible potentielle de la cathepsine B pour sa dégradation dans les processus tumorigéniques colorectaux.

En conclusion, nos résultats montrent que la protéase cathepsine B est un acteur important dans le développement tumoral colorectal, l'invasion et la dissémination métastatique. Ainsi cette protéase pourrait être une cible potentielle dans une approche pharmacologique de traitement contre les cancers colorectaux.

---

## SOUTENANCE DE THÈSE BENJAMIN BIAN

### Membres du jury

Pr<sup>e</sup> Caroline Saucier, présidente de jury

Pr<sup>e</sup> Nathalie Rivard, directrice des travaux

Pr Jean-Bernard Denault, évaluateur externe au programme  
Département de pharmacologie, IPS

Pr<sup>e</sup> Audrey Claing, évaluatrice externe à l'Université  
Département de pharmacologie, Faculté de médecine  
Université de Montréal

Pr Gaétan Guillemette, représentant du doyen  
Département de pharmacologie, IPS