

**RAPPORT ANNUEL DE LA CHAIRE DE RECHERCHE SUR LE CANCER
POUR LE SÉNAT ACADÉMIQUE**

Titulaire de la Chaire : **Sandra Turcotte** Département : chimie-biochimie Faculté : Sciences

Informations sur la Chaire: La Chaire de recherche sur le cancer est un partenariat entre la Société Canadienne du Cancer, l'institut Atlantique de recherche sur le cancer (IARC) et l'Université de Moncton. Je suis entrée en fonction le 1^{er} juillet 2011, en tant que professeure adjointe au département de chimie et biochimie. Mon laboratoire est situé au 4^e étage du Centre de médecine de précision NB (CMPNB) en compagnie des équipes de l'IARC. Nous avons déménagé au CMPNB en juillet 2019.

Renouvellement de la Chaire. Après un premier mandat de 4 ans et d'une évaluation par un comité externe, j'ai obtenu un renouvellement de la Chaire pour 5 ans (2015-2020). Un dernier renouvellement est prévu pour l'été 2020 (2020-2024).

Demande de promotion au rang de professeur agrégé et permanence d'emploi. J'ai obtenu la promotion au rang de professeure agrégée et ma permanence le 1er juillet 2017.

Sabbatique. J'ai pris une année sabbatique de type A de juillet 2019 à juillet 2020.

1. BILAN

a) Objectifs fixés en 2018-2019 et résultats obtenus.

Objectif	Résultats
Publications et collaborations	Publications : nous avons obtenu 1 publication cette année. Une autre a été soumise en juin 2020 et une est en préparation pour août 2020 Collaborations : David Barnett et Rodney Ouellette (IARC), Yasser Riazalhosseini (McGill), Patrick Richard MD/PhD (CHUS), Erinn Rankin (Stanford University)
Engagement et encadrement d'étudiants(es) aux cycles supérieurs et premier cycle	<i>Assistant de recherche</i> Dominique Comeau 06/2019- (temps partiel) Max Merilovich 09/2019-05/2020 (temps partiel) <i>Postdoctorat</i> Nadia Bouhamdani 01/2020- <i>PhD Sciences de la vie</i> Patric Page 09-2018- (passage direct de la Maitrise) Mathieu Johnson 09/2018- <i>Maitrise en biochimie</i> Guillaume Pelletier 09/2015- co-supervision avec Luc Boudreau Naoufal El Bekkouri 09/2014- co-supervision avec Rodney Ouellette <i>Premier cycle (Baccalauréat en biochimie)</i> Céleste Lee Branch BICH4083-4093(2018-2019)
Financement	J'ai soumis des demandes de subvention à la Société de recherche sur le cancer (02/2020) et aux IRSC (03/2020)
Présentation des résultats de recherche	J'ai présenté à un congrès national sur le cancer (Ottawa) et international sur le microenvironnement des tumeurs (Grèce).

b) Mandat de la Chaire d'études

Cette Chaire de recherche a été créée pour promouvoir la recherche sur le cancer au NB et augmenter la masse critique de chercheurs dans la province. Les taux de mortalité associés au cancer au NB et dans les provinces Atlantiques sont parmi les plus élevés au Canada. Les études réalisées durant le mandat de la Chaire vont améliorer la compréhension des mécanismes liés à la formation des tumeurs, notamment au niveau du cancer rénal en plus de contribuer au développement des thérapies ciblées. Nous nous concentrons sur les différentes mutations associées à la formation des tumeurs et à leurs différents profils génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique. Nous poursuivons notre travail visant le développement de la médecine de précision basé sur nos résultats en vue d'exploiter les vulnérabilités lysosomales des cellules cancéreuses rénales en utilisant des agents thérapeutiques.

c) Ressources humaines et infrastructure de RDC

J'ai présentement 2 étudiants au Doctorat en sciences de la vie sous ma supervision, soit Patric Page et Mathieu Johnson. Nadia Bouhamdani a obtenu son PhD sous ma supervision en 2019 et elle fait présentement un postdoctorat dans mon laboratoire. Cette année, j'ai également engagé deux assistants de recherche à temps partiel. Dominique Comeau s'est joint à l'équipe afin de débiter un projet nécessitant beaucoup de biologie moléculaire et Max Merilovich a généré quelques données nécessaires à différents projets. J'ai également supervisé Céleste Lee Branch pour son stage d'initiation à la recherche (BICH4093 et BICH4083) au cours de l'année académique.

Au niveau de l'infrastructure, mon laboratoire a déménagé l'été dernier au CMPNB tout comme plusieurs collègues. Nous sommes situés au 4^e étage en compagnie des équipes du Pr. Robichaud et des équipes de l'IARC. Nous avons accès à plusieurs appareils essentiels au fonctionnement de mon laboratoire notamment à l'IARC (salle de culture, ultracentrifugeuse, microscope à fluorescence confocal et inversée à temps réel, appareils qPCR, séquenceur à haut débit et spectroscopie de masse) et au département de chimie et biochimie (luminomètre, cytomètre de flux et animalerie). Nous avons également acquis une chambre à hypoxie cette année qui nous permettra d'évaluer le microenvironnement tumoral.

d) Activité de RDC

Programme de recherche et principaux projets :

Nos travaux visent à cibler l'inactivation du gène de suppression tumoral von Hippel-Lindau (VHL) pour le développement d'une nouvelle thérapie anticancéreuse pour le cancer du rein. Les tumeurs rénales de stade avancé sont résistantes aux traitements de chimiothérapie conventionnelle. L'inactivation du gène VHL est un événement qui survient dans 85% des cas. Les études précédentes nous ont permis d'identifier le STF-62247 qui est capable de tuer spécifiquement les cellules déficientes en VHL sans affecter la viabilité des cellules ayant le gène VHL fonctionnel. Concrètement, l'équipe travaille sur l'identification de la cible du STF-62247 en lien avec les lysosomes, un projet subventionné par les IRSC. De plus, les mutations héréditaires survenant sur le gène VHL sont associées à la maladie VHL, une maladie rare affectant 1 personne sur 36,000. Très peu d'option thérapeutique sont disponibles pour ces patients alors nous proposons d'évaluer l'efficacité du STF-62247 sur certaines mutations typiques. En plus des mutations sur VHL, d'autres modifications de gènes surviennent lors de la progression de la tumeur. Ainsi, nous visons à générer des modèles in vitro pour récapituler la génétique des tumeurs rénales afin de pouvoir les caractériser. Finalement, un autre projet identifie et étudie le rôle des microARNs dans le cancer rénal.

Projet	Étudiant
Identifier la cible du composé STF-62247 (IRSC)	Nadia Bouhamdani (postdoc)
Caractérisation de l'interaction entre miR-2355 et SUSD4 (FCR et FRSNB)	Patric Page 2017- (PhD)
Étudier les mutations impliquées dans l'initiation et la progression des tumeurs rénales : Opportunité pour une médecine de précision dans le cancer du rein	Mathieu Johnson 2018- (PhD)
Exploiter les vulnérabilités lysosomales dans la maladie VHL	Céleste Lee Branch (2019-2020) Nadia Bouhamdani (postdoc) Étudiant MSc ou PhD à venir

Progrès accompli sur le volet recherche durant l'année:

Les résultats obtenus pour le flux autophagique ont été publiés au début 2019. De plus, nous avons publié un article démontrant une vulnérabilité lysosomale associée aux tumeurs rénales déficientes en VHL. Un article de revue portant sur les lysosomes sera soumis dans les prochaines semaines. Grâce à l'utilisation de plusieurs approches méthodologiques au cours des dernières années, nous avons identifié la cible ou un complexe ciblé par notre molécule STF-62247 (N. Bouhamdani). Ceci nous permettra d'entreprendre de nouveaux projets en utilisant d'autres composés ciblant cette protéine. Patric Page, étudiant au PhD, continue son étude et caractérisation du miR-2355. Plusieurs modèles inhibant ce miR ont été créés afin d'étudier le rôle et l'importance de ce microARN dans la formation des tumeurs. Finalement, Mathieu Johnson a utilisé la biologie moléculaire et de récentes approches pour établir des nouveaux modèles de cancer rénal ayant les différents types de mutations répertoriées chez les patients. Nous évaluons présentement la réponse aux drogues utilisées en clinique et des nouvelles drogues associées au STF pour le développement de la médecine de précision.

Diffusion de la recherche (pour l'année 2019-2020) :

Publications

Bouhamdani N, Comeau D, and Turcotte S. Targeting lysosome function causes selective cytotoxicity in VHL-deficient renal cell carcinomas. **Carcinogenesis** 2019, Sep26 (Epub ahead of print) IF: 5.33

Selka A, Doiron JA, **Lyons P, Dastous S, Chiasson A, Turcotte S**, Surette ME, and Touaibia M. Discovery of novel 2,5-dihydroxycinnamic acid-based 5-lipoxygenase inhibitor that induced apoptosis in RCC4 renal cancer cells. **Eu. J. Med. Chem**, 179, 347-357, 2019 IF: 5.14

Bouhamdani N, Comeau D, and Turcotte S. STF-62247 accumulates in lysosome and blocks late-stage of autophagic to sensitize VHL-mutated cells. **Am J Physiol Cell Physiol**. 316(5), C605-C620, 2019 IF: 3.54

Article avec comité de lecture en soumission et préparation

Bouhamdani N and Turcotte S. Understanding lysosome biology to improve therapeutic option. Review. Sera soumis en juillet 2020

Johnson M, Robichaud S, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S*. Effect of a small molecule on glutamine flux in cell with a loss of VHL. En préparation (Scientific Reports en août 2020)

Cahuzac M and Turcotte S. Characterization of ceramide and sphingolipids in response to STF-62247 in Renal Cell Carcinoma. En préparation (JBC en août 2020)

Communications – congrès scientifiques (2019-2020):

(le souligné indique le présentateur)

- Bouhamdani N, Comeau D, Coholan A, Cormier K, Crapoulet N, Ouellette RJ, Turcotte S. Targeting lysosome function causes selectivity cytotoxicity in VHL-inactivated Renal Cell Carcinoma, **5th Canadian Cancer Research Conference**, Ottawa, Nov 2019
- Page P and Turcotte S. Impact of the miR-2355-5p in VHL inactivated clear cell Renal Cell Carcinoma, **5th Canadian Cancer Research Conference**, Ottawa, Nov 2019
- Johnson M, Bouhamdani N and Turcotte S. Linking genetic clonal renal cell carcinoma evolution to lysosomes vulnerabilities. **5th Canadian Cancer Research Conference**, Ottawa, Nov 2019
- Page P and Turcotte S. Impact of the miR-2355-5p in VHL inactivated clear cell Renal Cell Carcinoma, **11th NBHRF Annual meeting**, St-John, Nov 2019
- Johnson M, Bouhamdani N and Turcotte S. Linking genetic clonal renal cell carcinoma evolution to lysosomes vulnerabilities. **11th NBHRF Annual meeting**, St-John, Nov 2019
- Lysosomes and phosphoinositides: Good targets for kidney cancer? **Seminar Series at the Department of physiology and Biophysics**, Dalhousie University, Halifax, Oct 2019 (invité)
- Identification and characterization of lysosomal vulnerabilities in ccRCC, **6th International conference on tumor microenvironment and cellular stress**, Chania, Grèce, Sept 2019
- Page P et Turcotte S. Étude du miR-2355-5p dans les carcinomes rénaux à cellules claires, **30^e CJCC**, Université de Moncton, mars 2019
- Johnson M et Turcotte S. Étude des mutations impliquées dans l'initiation et la progression des tumeurs rénales: Opportunité pour une médecine de précision dans le cancer du rein, **30^e CJCC**, Université de Moncton, NB, mars 2019
- Bouhamdani N et Turcotte S. Cibler les lysosomes chez les carcinomes rénaux avancés : nouvelle stratégie personnalisée pour les patients possédant des mutations sur le gène VHL, **30^e CJCC**, Université de Moncton, NB, mars 2019

e) Autres activités, développement international et services à la collectivité

Développement de collaborations

J'ai bénéficié d'une année sabbatique de type A de juillet 2019 à juillet 2020. Ceci m'a permis de me concentrer sur mes différents projets de recherche. Malheureusement, j'ai annulé plusieurs déplacements dus à la situation actuelle de la COVID-19 (voir section f). Néanmoins, j'ai eu l'opportunité de discuter et d'amorcer plusieurs collaborations clés pour nos projets de recherche. Par exemple :

- Drs Riazalhosseini et Tanguay à l'Université McGill pour l'étude du STF-62247 dans des modèles in vivo (souris) dérivés d'échantillons de patients atteints de cancer du rein. De plus, l'utilisation de leur banque de tumeurs rénales est un outil important en lien avec nos travaux.
- Dr Richard au CHUS (Sherbrooke) Nous avons amorcé l'écriture d'un protocole éthique pour l'obtention d'échantillons cliniques (sang, urine, tissu) pour étudier les différents microARNs d'intérêts.

- Dr Rankin à l'Université Stanford en Californie pour l'étude du STF sur la formation des métastases.
- Dr Illiopoulos au Massachussetts General Hospital à Boston J'ai amorcé une discussion pour étudier du STF dans la maladie VHL sur un modèle de poissons zèbres dont ils possèdent l'expertise.

Services à la collectivité

J'ai très peu participé aux comités universitaires cette année puisque j'étais en sabbatique. Néanmoins, j'ai continué d'agir au sein de différents comités d'évaluation ou autres tels que :

2019-2020	Comité d'évaluation demande nouveau chercheur BHCRI
2019-	Membre conseil d'administration Société Canadienne du CancerNB
2017-	Déléguée universitaire des IRSC
2016-	Comité d'évaluation des demandes de subvention de la Fondation Canadienne du Rein
2015-	Évaluatrice Bourse PhD IRSC comité A

Participation à des équipes de recherche (depuis 2012) :

Membre du Kidney Cancer Research Network of Canada

Membre scientifique senior du Beatrice Hunter Cancer Research Institute

Membre du conseil d'administration de la Société Canadienne du Cancer NB

Enseignement CFMNB

J'ai enseigné les cours suivants au Centre de formation médical NB

f) Impacts de la COVID-19 sur les activités

Je dirais que la COVID-19 a eu un impact sur nos activités à trois niveaux. Premièrement, la COVID-19 a entraîné la fermeture du laboratoire pour environ 2 mois, la perte de matériel et un délai lors de la réouverture (reprise des activités). D'ailleurs, nous travaillons toujours sur des horaires et le travail au laboratoire demeure encore parfois limité. Normalement, les étudiants gradués et postdoctorants passent la majeure partie de leur temps au laboratoire pour la préparation et réalisation d'expériences. Ces dernières sont essentielles à l'avancement de leur projet, à la publication d'articles scientifiques et l'écriture de leur thèse. Malheureusement, mes étudiants n'étaient pas à une période leur permettant de passer du temps à l'écriture (article ou thèse). À la maison, ils en ont profité pour terminer l'analyse des derniers résultats, participer à des webinars sur différents domaines liés à leur projet de recherche et approfondir certaines connaissances. Nous avons continué les réunions de laboratoire à chaque semaine sur Teams pour un compte-rendu. Néanmoins, cette condition a un impact majeur pour l'avancement de leur projet. Et aussi pour l'obtenir de leur diplôme. La motivation demeure un défi constant.

Deuxièmement, le financement de la recherche post-COVID-19 demeurera critique pour les prochaines années. Plusieurs fondations ont annulé leur concours incluant les IRSC qui avaient annulé le concours du printemps 2020. J'ai soumis une demande lors de ce concours. Les IRSC sont revenus sur leur décision et les demandes seront évaluées. La fondation canadienne du rein a arrêté le paiement pour ma subvention durant la fermeture. Les versements devraient reprendre cet été ou au début de l'automne puisque nous sommes rouverts. J'avais également soumis une demande de subvention à la SRC. Celle-ci semble avoir été révisée en juin et les résultats sont attendus en août. Une autre partie importante de mon financement provient des IRSC. Cette subvention vient à échéance bientôt et ils m'ont accordé un délai supplémentaire pour dépenser les fonds (pas d'argent supplémentaire). De plus, j'espère pouvoir obtenir une aide pour le paiement du salaire de mes étudiants (payés via mon fonds des IRSC). Ceci me serait d'une grande aide. En général, du temps supplémentaire est accordé pour dépenser les fonds, mais le financement à venir restera dans une zone difficile.

Troisièmement, j'ai annulé 5 déplacements importants depuis le début de mars. Un congrès international avec mes étudiants à San Diego (AACR), une présentation et participation au congrès annuel du réseau du cancer du rein à Toronto, une présentation au niveau des patients pour cancer du rein Canada à Montréal, une présentation à une activité de philanthropie pour le programme KRESCENT de la Fondation Canadienne du rein et quelques autres déplacements pour des présentations et rencontres avec mes collaborateurs (apprentissage de techniques, etc). Ces activités étaient prévues au cours de ma sabbatique pour promouvoir nos travaux en lien avec les demandes de subvention soumises.

Les impacts de la COVID-19 se feront sentir encore longtemps au niveau des organismes de financement. Les taux de succès qui sont déjà bas nous forcerons à soumettre davantage de demandes. Les activités de promotion et de rétention devront être mises de l'avant pour nous permettre de recruter des étudiants tout en les gardant motivés et ce autant au premier cycle qu'aux cycles gradués.

g) *Financement*

Principal applicant

Organisme	Titre	Montant et durée
Société recherche sur le cancer (SRC)	Harnessing lysosomal vulnerabilities as a potential new therapeutic approach in hereditary renal cell carcinoma with von Hippel-Lindau disease	Soumis 02/2020 120,000 (2020-2022)
IRSC (subvention projet)	Targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive renal cell carcinoma: Opportunity for precision medicine in kidney cancer	Soumis 03/2020 800,000 (2020-2025)
FINB Assistanat de recherche	Precision medicine in kidney cancer: targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive tumours	48,000 (2019-2021)
Fondation canadienne du rein FRSNB Subvention biomédicale	Characterizing the intereaction between miR-2355 and SUSD4 to investigate a role for the complement system in VHL-inactivated RCC	100,000 (2018-2020)
IRSC Operating grant	Exploiting synthetic lethality in Renal Cell Carcinoma: Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by autophagy for anticancer therapy	495,000 (2014-2019)
FINB (IAR)	Exploiting synthetic lethality in RCC: targeting the loss of VHL for the development of anticancer therapy	50,000 (2017-2020)

2. OBJECTIFS POUR L'ANNÉE 2020-2021 *Principaux objectifs visés

Un objectif majeur est le renouvellement de la Chaire pour les 4 prochaines années. Ceci sera administré par la Société Canadienne du Cancer (Toronto) et une évaluation externe sera effectuée. Ce processus est prévu pour l'été/automne 2020.

Objectif	Description
Publication*	Publier 2-3 articles scientifiques avec révision par les pairs
Congrès	Participer à des rencontres virtuelles et présenter nos données lorsque possible
Laboratoire	Assurer une bonne planification et suivi pour permettre aux étudiants de réalisés leur expérience et avancer dans leur programme d'étude.
Financement	Demande de subventions nationales (IRSC, SRC et Fondation Canadienne du rein) et internationales (alliance VHL, DoD) sont prévues
Équipe de recherche et Chaire*	Continuer mon implication au sein des différents organismes (évaluation de bourse, de subvention) et d'équipes de recherche (réseaux canadiens) amenant ainsi un rayonnement pour la Chaire, le CMPNB et l'Université de Moncton
Enseignement	Direction du programme de Doctorat en sciences de la vie (2020-2023) Cours SVIE 7201, 7202, examen prédoc et soutenance de thèse Cours BICH4413 (premier cycle) Cours CFMNB