

**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 et obtenu ma permanence et promotion au titre de professeure agrégée en 2017. Mon laboratoire est situé au 4^e étage du Centre de médecine de précision NB (CMPNB) en compagnie des équipes de l'IARC.

Renouvellement de la Chaire. Au cours de la dernière année, j'ai obtenu un renouvellement pour cette Chaire jusqu'en 2023.

1. BILAN

a) Objectifs fixés en 2019-2020 et résultats obtenus.

Objectif	Résultats
Publications et collaborations	Publications : nous venons de soumettre une publication. Celle-ci était prévue plus tôt mais a été retardée avec la COVID-19. Un article de revue est en préparation ainsi qu'un autre article original. Collaborations : Yasser Riazalhosseini (McGill), Patrick Richard MD/PhD (CHUS), Erinn Rankin (Stanford University). Nous avons mis en place ces collaborations qui nous ont permis d'obtenir nos premiers échantillons de patient (CHUS) la semaine dernière.
Congrès	Malgré la pandémie, j'ai été invité à présenter à quelques congrès en ligne voir autres sections.
Engagement et encadrement d'étudiants(es) aux cycles supérieurs et premier cycle	Assistant de recherche Dominique Comeau 06/2019- (temps partiel) Postdoctorat Nadia Bouhamdani 01/2020- PhD Sciences de la vie Patric Page 09-2018- Mathieu Johnson 09/2018- Maitrise en biochimie Chloé Girouard 01/2021- Guillaume Pelletier 09/2015- co-supervision avec Luc Boudreau Naoufal El Bekkouri 09/2014- co-supervision avec Rodney Ouellette Premier cycle- stage d'été 2020 Chloé Girouard 06/2020-08/2021 Casandra Smyth 06/2020-08/2021 Paskale Pineau 06/2020-08/2021
Financement	J'ai soumis des demandes de subvention aux IRSC, à la Société de recherche sur le cancer, la FINB, la FRSNB, DUO, DoD (USA)
Enseignement	Responsable du programme de PhD sciences de la vie SVIE7201, SVIE7202 SVIE7700 BICH4413/BICH6423 CFMNB MSP166, 216, 305, 222

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 sur le cancer 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 leur 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 ainsi qu'une étudiante à la Maîtrise, Chloé Girouard. Nadia Bouhamdani fait est postdoctorante dans mon laboratoire. Dominique Comeau s'est jointe à l'équipe à titre d'assistante de recherche à temps partiel et est maintenant postdoctorante à temps plein. Malgré la COVID-19, j'ai pu entraîner 3 étudiantes l'été dernier au laboratoire dont 2 stagiaires COOP. Une est passée à la Maîtrise en janvier et une autre est de retour cet été. Cet été, nous avons également 2 autres stagiaires pour un total de 8 personnes au laboratoire.

Au niveau de l'infrastructure, mon laboratoire est situé au 4^e étage du CMPNB 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 spectrométrie 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 et Dominique Comeau (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	Chloé Girouard 2021- (MSc)
Étudier les mécanismes de mort cellulaire en réponse aux inhibiteurs de PIKfyve	Cassandra Smyth 2020-
Identifier des microARNs dans les différents sous-types de RCC	Thomas Maillet et Patric Page

Progrès accompli sur le volet recherche durant l'année:

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. De plus, un article sur le métabolisme est en processus de soumission. 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) ce qui nous permet de franchir un grand pas dans ce projet et nous permet d'établir de nouvelles collaborations. Patric Page, étudiant au PhD, continue son étude et caractérisation du miR-2355. Il a obtenu plusieurs résultats intéressants cette année après la pandémie et tous les outils sont en place pour deux publications l'an prochain. Mathieu Johnson a dû reprendre la génération de modèles cellulaires importants suite à la pandémie. Il est maintenant prêt pour évaluer la réponse aux drogues sur les différents types de mutations répertoriées chez les patients pour le développement de la médecine de précision. Nous avons reçu du financement fin 2020 pour l'étude de la maladie VHL. Chloé Girouard s'est jointe à l'équipe en janvier et avec l'aide de Dominique Comeau elles ont pu générer les modèles cellulaires nécessaires au projet.

Diffusion de la recherche (pour l'année 2020-2021) :

Publications

Bouhamdani N, Comeau D, Coholan A, Cormier K and Turcotte S. Targeting lysosome function causes selective cytotoxicity in VHL-deficient renal cell carcinomas. **Carcinogenesis** 2020, 41(6) 828, 840 IF: 5.33

Klionsy DJ..., **Turcotte S** et al., Guidelines for the Use and Interpretation of Assays for Monitoring Autophagy (4th Edition). **Autophagy**. 17 (1), 1-382, 2021. IF: 9.07

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 août 2021

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 preparation (Scientific Reports en juillet 2021)

Communications – congrès scientifiques (2020-2021): (le souligné indique le présentateur)

- 1) Sandra Turcotte. Les thérapies pour le cancer du rein, où en sommes-nous? **Conférence de la FESR**, Université de Moncton, virtuelle, (invité)
- 2) Sandra Turcotte. Comprendre la biologie et la génétique des tumeurs rénales pour améliorer les traitements, **Forum national annuel des patients et aidants**, Cancer du rein Canada, virtuel, Nov 2020 (invité)
- 3) Sandra Turcotte. Les thérapies pour le cancer du rein, où en sommes-nous? **Parlons cancer**, parlons sciences, virtuel, Nov 2020
- 4) Sandra Turcotte. Targeting lysosomal vulnerabilities in ccRCC. **11th Canadian Kidney Cancer Forum**, virtuel, Oct 2020 (invité)
- 5) Chloé Girouard et Sandra Turcotte. Cibler la vulnérabilité des lysosomes dans le cancer du rein héréditaire comme nouvelle approche thérapeutique, **CJCC** (virtuel), Université de Moncton
- 6) Patric Page et Sandra Turcotte. Identification de cibles de miARNs par immunoprécipitation, **CJCC** (virtuel), Université de Moncton
- 7) Mathieu Johnson et Sandra Turcotte. Étude des remodeleurs de la chromatine impliqués dans l'évolution des carcinomes rénaux et leur rôle dans la réponse au STF-62247, **CJCC** (virtuel), Université de Moncton

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

Développement de collaborations

- Drs Riazalhosseini, Brimo et Tanguay à l'Université McGill pour l'étude de la cible du STF-62247 dans une banque comprenant 500 tissus provenant de patients atteints de cancer du rein. De plus, nous avons collaboré avec Dr Riazalhosseini (expertise) pour le séquençage d'échantillons provenant de notre laboratoire.

- Dr Patrick Richard au CHUS (Sherbrooke) Le protocole éthique pour l'obtention d'échantillons cliniques (sang, urine, tissu) a été approuvé et nous venons de recevoir nos premiers échantillons pour étudier les différents microARNs d'intérêts.
- Dr Erinn Rankin à l'Université Stanford en Californie pour l'étude du STF sur la formation des métastases.
- Dr Alexi Surette au CHU-Dumont. Dr Surette est pathologiste et nous avons obtenu une subvention pour l'analyse d'échantillons cliniques.

Services à la collectivité

2020-	Management Advisory Council, Beatrice Hunter Cancer Research Institute
2019-	Membre du conseil d'administration de la Société Canadienne du Cancer
2017-	Déleguée universitaire des IRSC
2016-	Responsable programme Doctorat en sciences de la vie
2016-	Co-responsable des conférences du département
2020-2021	Comité journée collaboration recherche de la Faculté
2021	Comité de sélection Chaire en médecine de précision

Comité d'évaluation

2020-	Bourse postdoctorale des IRSC
2020-	Bourse CRTP étudiants gradués BHCRI
2015-	Subvention biomédicale Fondation canadienne du rein
2020-2021	Prix d'excellence étudiante département de chimie et biochimie

Participation à des équipes de recherche (depuis 2012) :

Kidney Cancer Research Network of Canada
Scientifique senior au Beatrice Hunter Cancer Research Institute

f) Financement

Principal applicant

Organisme	Titre	Montant et durée
Société Canadienne du Cancer «Atlantic Cancer Research Grants»	Targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive renal cell carcinoma: Opportunity for precision medicine in kidney cancer	300,000 (2021-2024) Soumis en juin
CFMNB (DUO)	Démontrer le potentiel thérapeutique de PIKfyve dans le cancer du rein	25,000 (2021-2023)
NBHRF (Bridge funding)	Targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive renal cell carcinoma: Opportunity for precision medicine in kidney cancer	35,000 (2020-2021)
Société recherche sur le cancer (SRC) et Alliance VHL Canadienne*	Harnessing lysosomal vulnerabilities as a potential new therapeutic approach in hereditary renal cell carcinoma with von Hippel-Lindau disease	120,000 (2020-2022)
Mitacs Acceleration	Identifying a novel role for the VHL protein in phosphoinositide metabolism and its potential as a personalized therapeutic strategy in kidney cancer	135,000 (2020-2023)
FINB Fonds d'urgence COVID-19	Precision medicine in kidney cancer: targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive tumours	34,000 (2020-2021)
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 interaction between miR-2355 and SUSD4 to investigate a role for the complement system in VHL-inactivated RCC	100,000 (2018-2021)
IRSC (subvention projet)	Targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive renal cell carcinoma: Opportunity for precision medicine in kidney cancer	895,000 (2020-2025) Non-obtenu

NBIF Research assistantship	Harnessing autophagy and lysosomes as potential new therapeutic approach for hereditary kidney cancer	45,000 2021-2023 Non-obtenu
DoD-USA «Kidney Cancer Research Program»	Establishing seven evolutionary clear cell renal cell carcinoma subtypes in vitro as new precision medicine research tool	100,000 (2020-2021) Non-obtenu

*Le financement obtenu par cette subvention a été attribué par la Société de recherche sur le cancer en partenariat avec l'Alliance Canadienne VHL. Une seule demande a été approuvée lors de ce concours.

2. OBJECTIFS POUR L'ANNÉE 2021-2022 *Principaux objectifs visés

Objectif	Description
Publication*	Publier 2-3 articles scientifiques avec révision par les pairs
Congrès	Participer à des rencontres virtuelles et en présentielles lorsque se sera possible
Laboratoire	Assurer une bonne planification et suivi pour permettre aux étudiants de réaliser leur expérience et avancer dans leur programme d'étude. L'objectif est la mise en place des modèles animaux. Nos protocoles éthiques sont soumis et nous prévoyons amorcer à la fin de l'été.
Financement	Demande de subventions nationales (IRSC, SCC 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). Nous avons pu mettre quelques collaborations effectives en 2020-2021 ce qui nous prévoyons augmenter au fil des années. De plus, des collaborations sont envisagées avec l'arrivée de la nouvelle personne pour la Chaire en médecine de précision
Enseignement	Responsable du programme de Maîtrise en chimie et biochimie Cours BICH4413/BICH 6423 Cours CFMNB MSP 166, 266, 305, 222

PERSPECTIVE D'AVENIR

Rayonnement de la Chaire et de l'Université de Moncton: Je m'implique dans plusieurs comités ce qui me permet de me faire connaître comme chercheur et qui apporte du rayonnement pour l'Université de Moncton notamment via ma participation comme déléguée universitaire pour les IRSC et au conseil d'administration de la Société Canadienne du Cancer. Même durant la pandémie j'ai continué mon travail auprès de la fondation canadienne du rein, de la SCC, des IRSC et du BHCRI de façon virtuelle. Ces implications demandent du temps mais je crois que cela apporte beaucoup pour le rayonnement de la recherche effectuée à l'Université. De plus, j'ai été présidente du CES du PhD en Sciences de la vie 2016-2021 et maintenant du CES de maîtrise en chimie et biochimie 2021-2022. Nous sommes dans une belle période au laboratoire avec l'identification d'une cible thérapeutique pour le cancer du rein. J'ai eu l'opportunité de présenter ses travaux juste avant la pandémie et nous avons reçu des commentaires intéressants. Ceci m'a permis de me faire connaître et nous recevons nos premiers échantillons cliniques de Sherbrooke en plus de collaborer activement avec McGill.

Il reste 3 ans à cette Chaire. Je prévois continuer mon travail sur les différents comités mais j'aimerais également prendre part à une plus grande initiative pour une demande de fonds de groupe avec des chercheurs à différents endroits.