

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

Titulaire de la Chaire : **Sandra Turcotte, PhD**

Département : chimie-biochimie

Faculté : Sciences

Informations sur la Chaire de recherche sur le cancer : Cette Chaire est le résultat d'un partenariat entre la Société Canadienne du Cancer NB, l'institut atlantique de recherche sur le cancer (IARC) et l'Université de Moncton. Je suis entrée en fonction le 1^{er} juillet 2011. J'ai un bureau au Pavillon Rémi-Rossignol à l'Université de Moncton, Campus de Moncton. Mes espaces de laboratoire sont situées à l'IARC.

1. BILAN

a) *Objectifs fixés en 2011-2012 et résultats obtenus.*

Objectif	Résultats
Installation du laboratoire	J'ai pu bénéficier de l'accès à certains appareils qui étaient nécessaire à l'établissement de mes projets de recherche dont une hotte à flux laminaire, incubateur, appareils PCR, lecteur microplaque, microscope, etc. J'ai acheté matériel, produits et appareils dont mon équipe a besoin. Je dirais que nous sommes maintenant fonctionnel.
Embauche d'un assistant de recherche	J'ai engagé un assistant de recherche avec une maîtrise provenant de l'Université de Moncton grâce à une subvention de démarrage de la FINB. Cela m'aide énormément pour faire avancer des projets dans le laboratoire, participer à la formation d'étudiants et s'occuper des commandes. Cela m'a permis d'obtenir des résultats préliminaires qui pourront être ajouter à mes demandes de fonds l'an prochain.
Engagement et encadrement d'un(e) étudiant(e) aux cycles supérieurs	Je supervise Julie Reyjal, étudiante à la maîtrise à l'université de Moncton depuis septembre 2011. De plus, j'ai engagé et supervise 2 étudiants de premier cycle durant l'été (mai à août 2012).
Intégration au sein du département de chimie et biochimie	Réunions départementales, du comité des études supérieures, activités et enseignement m'ont permis de m'intégrer à mes collègues du département. J'ai également pu inviter un conférencier durant l'année ce qui a permis d'apporter et partager de nouveaux visages et connaissances avec mes collègues du département.
Intégration au sein de l'IARC	L'IARC étant un partenaire de la Chaire et le lieu de mes espaces de labo, je participe à des réunions concernant le fonctionnement de l'institut (dans les laboratoires) et la planification pour les mois qui viennent avec les autres chercheurs de l'IARC. De plus, nous avons des réunions de laboratoire aux deux semaines ce qui me permet d'échanger avec mes collègues sur leur travaux ou les nôtres.
Rédaction et soumission de demandes de fonds (provincial et national)	J'ai rédigé une dizaine de demande de fonds durant l'année (voir bilan section f). J'ai obtenu de l'aide de la FESR pour certaines corrections afin d'améliorer la lecture du texte. J'ai pu obtenir du financement provincial et national.
Participer à des congrès ou conférences (provincial et national)	J'ai participé à 2 colloques provinciaux, 1 national et 1 international durant l'année et présenter mes travaux réalisés durant mon dernier post-doctorat avec ma nouvelle affiliation de l'Université de Moncton comme Chaire de recherche de la Société Canadienne du Cancer NB.

Initiation à l'enseignement	J'ai donné un cours à la session d'hiver de 3 ^e année en biochimie (cours biologie moléculaire II). L'enseignement était une toute nouvelle expérience pour moi. J'étais très nerveuse. Je me suis améliorée durant la session et je vais mieux me préparer pour la prochaine année afin de donner davantage d'exemple pour être moins nerveuse et plus à l'aise.
-----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

b) Mandat de la Chaire d'études

Le poste de cette Chaire d'études a été créé afin de promouvoir la recherche sur le cancer au Nouveau Brunswick et ainsi augmenter la masse critique de chercheurs dans la province. Les taux de mortalité associés au cancer au Nouveau Brunswick, comme ceux des provinces Atlantiques, sont parmi les plus élevés au Canada. La durée du poste est de 4 ans renouvelable pour 10 ans supplémentaires. Les études réalisées durant ce(s) mandat(s) permettront de contribuer au progrès de la compréhension du cancer et au développement de nouvelles stratégies pour lutter contre le cancer, notamment au niveau du cancer du rein.

c) Ressources humaines et infrastructure de RDC

Suite à des subventions de démarrage obtenus auprès de la FINB, l'IARC et la Société Canadienne du Cancer, j'ai procédé à l'embauche d'un assistant de recherche à temps plein, d'une étudiante à la maîtrise et de deux stagiaires d'été (étudiants premier cycle en biochimie). Ces embauches m'ont permis de développer les protocoles et amorcer les expériences dans un nouveau laboratoire. Dernièrement, j'ai embauché 2 étudiants de premier cycle comme stagiaire d'été. Ma présence au département de chimie et biochimie et ma participation à l'enseignement de premier cycle me permet de me faire connaître par les étudiants et de leur partager mes connaissances. De plus, l'IARC étant situé au sein d'un hôpital universitaire, j'ai pu interagir avec les oncologues, urologistes et pathologistes de l'hôpital pour obtenir des échantillons cliniques (via un protocole approuvé par le comité d'éthique).

Au niveau de l'infrastructure, j'ai accès à plusieurs appareils essentiels pour l'établissement de mon laboratoire notamment à l'IARC dont une hotte à flux laminaire, incubateur, centrifugeuse, microscope confocal, appareil PCR, système d'imagerie et spectroscopie de masse ainsi qu'au département de chimie et biochimie de la faculté des sciences dont un lecteur microplaque, un cytomètre de flux, une animalerie et finalement un HPLC et GC/MS via collaboration avec mes collègues. J'ai acheté des produits et un peu d'équipement nécessaire à mon équipe et au fonctionnement du laboratoire.

d) Activité de RDC

Programme de recherche et principaux projets :

Les travaux du Dr. Turcotte visent à cibler l'inactivation du gène de suppression tumoral von Hippel-Lindau (VHL) pour le développement d'une nouvelle thérapie anticancéreuse des carcinomes rénaux. Les tumeurs rénales de stade avancé sont très vascularisées et généralement résistantes aux radiations et aux traitements de chimiothérapie conventionnelle. L'inactivation du gène de suppression tumoral von Hippel-Lindau est un événement précoce et commun à la majorité des tumeurs rénales. Les études précédentes du Dr. Turcotte ont permis d'identifier une nouvelle molécule, le STF-62247, qui est capable de tuer sélectivement les cellules déficientes en VHL sans affecter la viabilité des cellules ayant le gène VHL fonctionnel. La cytotoxicité de cette petite molécule est accompagnée par une forte induction de l'autophagie, un processus de dégradation lysosomal. Un défaut de ce procédé dynamique a été associé à plusieurs maladies dont le cancer. Concrètement, le Dr. Turcotte et son équipe travaillent présentement sur la caractérisation du rôle de VHL dans la régulation de l'autophagie et de la dégradation lysosomale ce qui leur permettra de mieux comprendre les mécanismes qui protègent les cellules positives en VHL de la mort induite par le STF-62247. Ces études pourraient mener au développement d'un nouveau type de thérapie ciblée pour le traitement des carcinomes rénaux. Voici trois projets que nous nous proposons d'étudier :

1) Identifier le domaine de VHL impliqué dans l'autophagie et la dégradation lysosomal. Dans ce projet, nous utiliserons la biologie moléculaire pour préparer des mutants de délétion pour VHL que nous introduirons dans nos cellules par transfection stable. En effectuant des études i) de toxicité et ii) sur des protéines impliquées dans le processus d'autophagie, nous identifierons la région de VHL nécessaire pour le bon fonctionnement de la réponse autophagique en présence du STF-62247.

2) Caractériser la biogénèse et le positionnement des lysosomes dans les cellules RCC. Une reformation des lysosomes qui se produit suite à une longue période d'autophagie sera étudiée en

utilisant des techniques de biochimie des protéines, l'immunofluorescence et la microscopie confocale. Nous examinerons également l'effet du STF-62247 sur le positionnement intracellulaire des lysosomes et l'activité d'enzymes lysosomales sur des fractions isolées.

3) Identifier la cible du composé STF-62247. Nous visons l'identification de la cible protéique du STF-62247 afin de mieux comprendre ce qui se passe dans la cellule lors d'un traitement au STF-62247. De plus, ce projet nous guidera davantage pour l'étude des projets 2 et 4. Pour se faire, nous nous baserons sur la stabilité du lien entre le composé et sa cible. Suite à un traitement des cellules au STF-62247, nous procéderons à une digestion des protéines à la thermolysine suivi d'une séparation des protéines par électrophorèse. Puisque le lien entre la molécule et la cible est plus stable, nous analyserons par spectrométrie de masse, les bandes candidates obtenus suivant le gel d'électrophorèse.

4) Caractériser une banque de tissus provenant de patients atteints de RCC et identifier des corrélations entre les mutations retrouvées sur VHL et les protéines impliquées en autophagie et la dégradation lysosomale. Ce projet a pour but de corroborer nos résultats in vitro sur une banque de tumeurs provenant de patients atteints de cancer rénal. De plus, nous caractériserons cette banque de tumeurs notamment en identifiant la position et le type de mutations sur VHL.

Diffusion de la recherche (pour l'année 2011-2012) :

Publications avec comité de lecture et/ou comptes-rendus arbitrés :

- 1) Chan DA, Sutphin PD, Nguyen P, **Turcotte S**, Lai EL, Wu J, Solow-Cordero DE, Bouley DM, Graves EE, Denny WA, Hay MP, Giaccia AJ. Targeting Glut1 and the Warburg Effect in Renal Cell Carcinoma by Chemical Synthetic Lethality. **Sci. Transl. Medicine** 3(94):94ra70, 2011
- 2) **Turcotte S**, Cormier, Mes-Masson AM et Bertrand R. The late-stage of autophagy : A role for von Hippel-Lindau in lysosomal degradation. In preparation

Communications scientifiques – congrès scientifiques :

- 1) **Sandra Turcotte**, *Targeting the loss of the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau in renal cell carcinoma: Novel function for VHL in regulating autophagy and cell death.* **Beatrice Hunter Cancer Research Institute**, Décembre 2011
- 2) **Sandra Turcotte**, Anne-Marie Mes-Masson and Richard Bertrand. Targeting the loss of the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau at a late-stage of autophagy for development of anticancer therapy in renal cell carcinoma, **Canadian Cancer Research Conference**, Toronto, Canada, Novembre 2011.
- 3) **Sandra Turcotte** and Richard Bertrand, Targeting the loss of the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau at a late-stage of autophagy for development of anticancer therapy in renal cell carcinoma, **New Brunswick Health Research Foundation**, Moncton, Canada, Novembre 2011
- 4) **Sandra Turcotte**, *Cibler l'inactivation du gène de suppression tumoral von Hippel-Lindau en induisant l'autophagie pour le développement d'une thérapie anticancéreuse des tumeurs rénales*, Séminaire de recherche en santé Vitalité, **Georges L-Dumont Hospital**, Moncton, Octobre 2011
- 5) **Sandra Turcotte**, Targeting the loss of the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau in renal cell carcinoma: Novel function for VHL in regulating autophagy and cell death. **Journée Cancer CRCHUM: Cancer: from the cell cycle to the patient to the population with Dr. Lee Hartwell (Medicine Nobel Prize 2001)**, Hôpital Notre-Dame, Juin 2011
- 6) **Sandra Turcotte**, *Novel functions for the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau in autophagy and lysosomal degradation*, **Université de Moncton**, Janvier 2011

e) Autres activités, Services à la collectivité

Université de Moncton :

- Membre du comité pour décerner le prix d'excellence étudiant du département de chimie et biochimie de l'université de Moncton pour l'an 2011
- Rédaction d'un article pour le journal PRISME juillet 2012
- Membre du comité d'études supérieures

Provincial et/ou National :

- Membre sur un comité peer-review pour des demandes de subvention en équipe au Fonds de recherche sur la nature et les technologies (Québec) pour le concours de septembre 2011
- Examinateur externe pour une demande de fonds pour le Michael Smith Foundation for Health Research (avril 2012)
- J'ai participé à la réunion pour les nouveaux chercheurs offerte par l'Institut du Cancer des IRSC qui a eu lieu à Toronto fin novembre 2011
- J'ai obtenu un travel award (VHL alliance) pour la conférence sur VHL 2012 qui a eu lieu à Houston, Tx
- Personnalité de la semaine Radio-Canada/Acadie Nouvelle Novembre 2011
- Porte-parole francophone pour la Société Canadienne du Cancer pour les statistiques canadienne sur le cancer (Mai 2012)

Participation à des équipes de recherche :

- Co-applicant (collaborateur) groupe pan-canadien mené par Dr. Michael Jewett, directeur du département de chirurgie de l'université de Toronto, pour la recherche sur le cancer rénal (Kidney Cancer Network Canada) et l'application éventuelle d'une subvention d'équipe.
- Collaboration avec les médecins et pathologiste de l'hôpital Georges L-Dumont pour l'obtention d'échantillon de patients atteints de carcinomes rénaux avec approbation du comité d'éthique.
- Collaboration et plusieurs réunions avec les chercheurs de l'IARC pour une demande de fond en équipe

*Ces activités et ma participation à certains comités m'ont amené à faire connaître la Chaire de recherche sur le cancer et à me faire connaître comme nouveau professeur au département et comme nouveau chercheur. De plus, ma participation à plusieurs congrès cet année au niveau provincial, national et international a permis de démontrer mon indépendance en tant que chercheur tout en emmenant un rayonnement pour l'université de Moncton.

f) Financement

Organisme	Titre	Montant	Statut
KRESCENT (appui salariale)	Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene at a late-stage of autophagy for the development of anticancer therapy	180,000 (3 ans) 25,000 (infrastructure)	Obtenu
IRSC-RPP Operating grant	Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene at a late-stage of autophagy for the development of anticancer therapy	411,000 (4 ans)	possibilité via FRSNB (125,000 3 ans)
Kidney Foundation of Canada	Same title	150,000 (3 ans)	Non-obtenu
CRSNG	The late stage of autophagy: A role for von Hippel-Lindau in lysosomal degradation	230,546 (5 ans)	Non-obtenu
Société de recherche sur le cancer (SRC)	The late-stage of autophagy: A role for the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau in lysosomal degradation	120,000 (2 ans)	Demandé Réponse (août)
FINB	Assistanat de recherche (cycles supérieurs)	10,000	Obtenu
FINB	Initiative de développement de la capacité en innovation	8,000	Obtenu
FINB	Fonds de démarrage	50,000	Obtenu
FESR Concours régulier	Un rôle pour le gène de suppression tumoral von Hippel-Lindau dans la régulation de l'autophagie et la dégradation lysosomale	3,000	Obtenu

FESR Programme spécial nouveau chercheur	L'inactivation du gène von Hippel-Lindau (VHL) comme cible thérapeutique dans le cancer rénal	3,000	Obtenu
Société Canadienne du Cancer (SCC)	Fonds de démarrage	45,000	Obtenu
IARC	Fonds de démarrage	45,000	Obtenu

2. PERSPECTIVE D'AVENIR

Au niveau professionnel :

Être capable d'obtenir 1-2 publications par an suite aux résultats obtenus par mes étudiants ou en collaboration avec d'autres chercheurs. Ces publications m'aideront sans doute à pouvoir obtenir un bon financement pour faire fonctionner le laboratoire sur une longue période. Je travaille sur une collaboration avec des chercheurs de Toronto pour des échantillons cliniques afin de pouvoir valider nos résultats en laboratoire (ceci reflète une belle perspective d'avenir. Je suis toujours en collaboration avec les gens de Stanford University et New Zeland pour le développement du composé en phase clinique (avec Ruga Corporation). Une autre perspective d'avenir pour moi est d'intéresser les étudiants et leur donner la possibilité d'être en contact avec le milieu de la recherche.

Au niveau de la Chaire :

La Chaire m'a permis de me faire connaître comme nouvelle professeure et chercheuse au niveau provincial et aussi national. Cela m'a donné la chance de faire connaître mes recherches dans les médias et aussi au niveau des organismes de financement provinciaux avec qui j'ai été en contact (FINB et FRSNB). Les perspectives d'avenir pour la Chaire sont nombreuses puisque nos travaux sont liés directement au cancer et aux développements de nouveaux traitements. J'ai participé au lancement du relais pour la vie de Shédiac et certaines activités de la Société Canadienne du Cancer et je pense que c'est important de continuer afin que les gens puissent constater que l'argent qu'ils donnent sert vraiment à la recherche et permettra ainsi de continuer à ramasser de l'argent pour le cancer.

3. Objectifs pour l'année 2012-2013

Objectif	Description
Enseignement	Préparer un nouveau cours (biologie moléculaire avancée) et améliorer mon enseignement
Financement	Soumission de demandes de subvention à des organismes nationaux (IRSC, CRSNG, Kidney Foundation) seule et en équipe
Publication	Publier 1 article scientifique et en avoir un autre en préparation (avec les résultats des étudiants)
Congrès	Présenter travaux à 1 congrès provincial et 1-2 international
Laboratoire	Continuer l'établissement du laboratoire et l'encadrement de mon assistant de recherche, mon étudiante à la maîtrise et j'aurai 2 étudiants en fin de premier cycle pour un stage
Comités	Continuez mon implication dans les différents comités tant au département de chimie et biochimie de l'université de Moncton et de l'IARC ainsi que comme examinateur dans les différents comités d'évaluation des demandes de fonds au niveau national