

**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<sup>er</sup> juillet 2011, je viens de terminer la 2<sup>e</sup> année de ma Chaire. Je suis professeure adjoint au département de chimie et biochimie à l'Université de Moncton, Campus de Moncton. Mes espaces de laboratoire sont situées à l'Institut Atlantique de Recherche sur le Cancer (IARC).

## 1. BILAN

### a) Objectifs fixés en 2012-2013 et résultats obtenus.

Objectif	Résultats
Laboratoire : élargir et approfondir mon programme de recherche	Élargir et mieux définir mon programme de recherche notamment en obtenant de nouveaux résultats préliminaires pour des demandes de subventions et développer de nouveaux projets
Établir de nouvelles collaborations	Nous avons établi plusieurs nouvelles collaborations locales et nationales (voir section 1e)
Engagement et encadrement d'étudiants(es) aux cycles supérieurs et premier cycle	- Julie Reyjal (09/2011- 12/2013): Maîtrise en biochimie - Alexandre Coholan(été 2012): stage premier cycle (bourse CRSNG) (été 2013) : stage premier cycle (bourse CRSNG) -Nadia Bouhamdani (été 2012) : stage étudiante premier cycle (2012-2013) : Initiation à la recherche BICH4093, (09/2013-) : Maîtrise en biochimie -Jérémy Bannister (2012-2013) : Initiation à la recherche BICH4093 -Erij Zhani (2012-2013) : stage premier cycle -Sonia D'astous (été 2013) : stage premier cycle (bourse FRSNB) (2013-2014) Initiation à la recherche BICH4093 -Sarah Robichaud (été 2013) : stage premier cycle (Coop-SEED) (2013-2014) Initiation à la recherche BICH4093
Participation à une demande de subvention d'équipe	Je suis co-appliquante dans une demande d'équipe avec des collègues de l'IARC et du département de chimie et biochimie de l'université de Moncton. Cette demande a été approuvée pour un financement par la fondation d'innovation de l'Atlantique
Participer à des congrès (provincial et national)	Mon équipe de recherche et moi-même avons participé et présenté à plusieurs congrès (voir plus bas).
Enseignement	BICH4413 (biologie moléculaire avancé) : Hiver 2013 FSCI 1000 (Initiation aux études en sciences) : été 2012 BICH4413 : Automne 2013

### 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. Le renouvellement de cette Chaire est prévu pour mars 2014. 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

Les subventions obtenues au cours de la première année m'ont permis de conserver mon assistant de recherche pour une deuxième année et agrandir mon équipe. J'encadre présentement 4 stagiaires d'été étudiants au premier cycle en biochimie à l'Université de Moncton. Parmi ces étudiants, une amorcera sa maîtrise en septembre et deux resteront avec l'équipe pour leur stage de fin d'étude (initiation à la recherche BICH4083 et BICH4093) tout au long de l'année. De plus, ma première étudiante à la maîtrise en biochimie engagé en septembre 2011 devrait terminé d'ici la fin de 2013. Ces embauches ont permis d'élargir et amorcer de nouveaux projets dans un nouveau laboratoire. 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.

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.

#### *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 résistantes aux traitements de chimiothérapie conventionnelle. L'inactivation du gène de suppression tumoral von Hippel-Lindau est un événement précoce qui survient dans 85% des cas de 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. Le laboratoire développe différentes plate-formes (via collaborations) en vue d'étudier de la génomique à la métabolomique pour cibler les carcinomes rénaux. Ces études pourraient mener au développement d'un nouveau type de thérapie ciblée pour le traitement des carcinomes rénaux via le concept de létalité synthétique. Voici les projets sur lesquels l'équipe travaille:

**1) Identifier le domaine protéique de VHL impliqué dans l'autophagie.** 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. Ce projet a été amorcé l'an passé et est en progression avec un stagiaire d'été. L'étudiant est subventionné par le CRSNG.

**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. Ces études sont réalisées par une étudiante à la maîtrise et ce projet est subventionné par la Société de Recherche sur le Cancer

**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 par cette petite molécule et aussi identifier des cibles non-désirées. Pour se faire, nous utilisons différentes approches dont une technologie récente nous permettant de garder la structure de la molécule intacte basée sur la stabilité du lien entre le composé et sa cible. Les protéines sont analysées par spectrométrie de masse en collaboration avec David Barnett de l'IARC. De façon complémentaire nous utilisons d'autres approches notamment avec des gels natifs et de la spectrométrie de masse. Ce projet est innovateur et très prometteur. Il est réalisé par mon assistant de recherche et est subventionné entre autre par la FRSNB, la FINB et la SCC.

**4) Analyse protéomique des cellules de RCC en réponse au STF-62247.** Nous utiliserons la technologie de SILAC (stable isotope labeling with amino acid in cell culture) afin de déterminer l'expression des protéines qui sont différemment exprimées suite au traitement avec cette petite molécule. C'est un nouveau projet que nous développons et sera réalisé par une étudiante qui débutera sa maîtrise en septembre.

**5) Profil d'expression de microARN dans les cellules du carcinome rénale a cellule claires.** Les microARN sont des petits ARN non-codant qui régulent négativement l'expression des gènes. Ils sont impliqués dans plusieurs processus biologiques incluant l'autophagie. Le but de cette étude est d'évaluer le profil d'expression des microARN dans les RCC en fonction du statut de VHL. Ce projet est réalisé par une étudiante d'été qui restera avec nous pour son projet de fin. Les fonds pour se projet proviennent de la SCC.

6) **Profil d'expression des métabolites exprimés dans les tumeurs rénales.** Les cellules tumorales ont un métabolisme différents que les cellules normales. Les métabolites sont de petites molécules transformées lors du métabolisme et peuvent se retrouver dans le sang, l'urine, la salive et bien sûr la tumeur. Ils sont très utiles pour identifier un biomarqueur ou pour suivre l'efficacité d'un traitement. Nous étudions les différents métabolites exprimés en réponse au STF-62247 dans les cellules en culture en collaboration avec Mohamed Touaibia (UdeM) et Miroslava Cuperlovic-Culf (NRC). Une étudiante à la maîtrise et une stagiaire d'été travaille présentement sur ce projet.

Diffusion de la recherche (pour l'année 2012-2013) :

*Chapître de livre:*

- 1) Reyjal J, Cormier K and **Turcotte S**. Autophagy and cell death to target cancer cells: Exploiting synthetic lethality as cancer therapeutic. Tumor microenvironment and cellular stress, Edited by Coumeris, Hammond, Giaccia, Springer, in Press.

*Publications, article avec comité de lecture*

- 2) **Turcotte S**, Cormier K, 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 (le caractère gras indique le présentateur):*

- 1) Turcotte S, Cormier K, Mes-Masson AM, and Bertrand R. The late-stage of autophagy: Targeting the loss of VHL by inducing lysosomal membrane permeabilization, **Canadian Society of Nephrology meeting**, Montreal, Qc, April 2013
- 2) Reyjal J and Turcotte S. A role for the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene in the regulation of autophagy: a study of the biology of lysosomes, **Journée des jeunes chercheurs**, Université de Moncton, mars 2013
- 3) Reyjal J and Turcotte S. A role for the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene in the regulation of autophagy: a study of the biology of lysosomes, **Journée interdisciplinaire en santé**, Université de Moncton, mars 2013
- 4) Turcotte S, Exploiting synthetic lethality in kidney cancer to target the loss of von Hippel-Lindau at a late-stage of autophagy, **Mount Allison University**, November 2012
- 5) Turcotte S, Exploiting synthetic lethality in kidney cancer to target the loss of von Hippel-Lindau at a late-stage of autophagy, **NBHRF 4<sup>th</sup> Annual Meeting**, Fredericton, November 2012
- 6) Cormier K and Turcotte S. Identifying the target of a small molecule that induce cell death in renal cancer cells with a loss of von Hippel-Lindau, **NBHRF 4<sup>th</sup> Annual Meeting**, Fredericton, November 2012
- 7) Turcotte S, The late-stage of autophagy: Targeting the loss of VHL by inducing lysosomal membrane permeabilization, **Beatrice Hunter Cancer Research Institute Meeting**, Halifax, November 2012
- 8) Reyjal J and Turcotte S. A role for the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene in the regulation of autophagy: a study of the biology of lysosomes, **Beatrice Hunter Cancer Research Institute Meeting**, Halifax, November 2012
- 9) Turcotte S, The late-stage of autophagy : Targeting the loss of VHL by inducing lysosomal membrane permeabilization, **CIHR New Investigator Meeting**, Ste-Adèle, Qc, October 2012
- 10) Turcotte S, Autophagy and lysosome disruption to target the loss of VHL in renal cell carcinoma, **Tumor microenvironment and Cellular Stress Meeting**, Chania, Greece, October 2012

*e) Autres activités, Services à la collectivité*

*Comité au sein de l'Université de Moncton (département et/ou Faculté)*

2012 Rédaction de l'article pour le journal Prisme de la faculté des sciences

2011-2012 et

2012-2013 Comité pour le prix d'excellence étudiant, Département de chimie et biochimie

2012-2013 Comité d'organisation des conférences, Département chimie et biochimie

2012-2013 Comité pour attribuer les fonds pour conférence, Faculté

2012-2013 Comité pour les bourses étudiants premier cycle CRSNG

*Comité à l'extérieur de l'Université (demandes de subventions, article scientifique)*

2012-2013 Examineur pour bourse MD, PhD du Kidney Cancer network of Canada

*Collaborations, participation à des équipes de recherche :*

2012- Membre du réseaux canadien sur le cancer du rein (Kidney Cancer network of Canada) mené par Dr Michael Jewett (U. de Toronto) et financé par les IRSC

2012- Membre scientifique senior du Beatrice Hunter Cancer Research Institute (<http://bhcri.ca/dr.-sandra-turcotte>)

2012- Collaboration avec Dr. Georg Yousef (pathologiste) et Dr Georg Bjarnason, MD de l'université de Toronto et institut Sunnybrook pour l'obtention d'échantillon de tumeurs provenant de patients atteints du cancer du rein)

2012- Collaboration avec David Barnett (IARC) pour l'analyse d'échantillons par spectrométrie de masse

2012- Collaboration avec Mohamed Touaibia et Miroslava Cuperlovic-Culf portant sur l'analyse métabolomique par RMN de cellules cancéreuses rénales

2012-2013 Membre demande subvention d'équipe (fonds d'innovation Atlantique), IARC

*Entrevue, Prix :*

2013 Parlons recherche : Publication de la Fondation Canadienne du Rein (profil du chercheur), à paraître

2013 (mai) Porte-parole pour la sortie des statistiques de la Société Canadienne du Cancer  
Entrevue Radio-Canada (Radio- le Réveil)  
Entrevue Acadie-Nouvelle

2012(nov) Chercheur du mois de la FRSNB (fondation de la recherche en santé du NB)

2012(nov) Entrevue CBC (chercheur du mois de novembre FRSNB)

2012(mai) Statistiques de la Société Canadienne du Cancer ( fin mai):  
Entrevue Radio-Canada Radio (le réveil, libre-échange)  
Entrevue RDI  
Entrevue Journaux (l'étoile, l'Acadie-Nouvelle)

\*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 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*

<b>Organisme</b>	<b>Titre</b>	<b>Montant</b>	<b>Statut</b>
<b>Société de recherche sur le cancer (national)</b>	The late stage of autophagy: a role for the gene von Hippel-Lindau in lysosomal degradation	<b>120,000</b> (2 ans)	<b>2012-2014</b>
<b>KRESCENT (IRSC, SCN, FCR, FRSNB)</b>	Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene at a late-stage of autophagy for the development of anticancer therapy	<b>205,000</b> (3 ans)	<b>2012-2015</b>
<b>FRSNB (subvention d'établissement)</b>	Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene at a late-stage of autophagy for the development of anticancer therapy	<b>125,000</b> (3 ans)	<b>2012-2015</b>
<b>FRSNB (bourse étudiant d'été)</b>	The late stage of autophagy: a role for the gene von Hippel-Lindau in lysosomal degradation	<b>5,200</b>	<b>été 2013</b>
<b>FESR concours régulier</b>	Exploiter la létalité synthétique pour les tumeurs rénales: Identification de la cible d'une molécule ciblant les cellules cancéreuses rénales	<b>3,000</b>	<b>2013-2014</b>
<b>FINB</b>	Assistanat de recherche (cycles supérieurs)	<b>20,000</b>	<b>2013-2014</b> <b>2012-2013</b>
<b>FINB</b>	Initiative de développement de la capacité en innovation	<b>8,000</b>	<b>2012-2013</b>
<b>FINB</b>	Fonds de démarrage	<b>50,000</b>	<b>2011-2013</b>
<b>FESR</b>	Un rôle pour le gène de suppression tumoral von	<b>3,000</b>	<b>2012-2013</b>

<b>Concours régulier</b>	Hippel-Lindau dans la régulation de l'autophagie et la dégradation lysosomale		
<b>FESR Programme spécial nouveau chercheur</b>	L'inactivation du gène von Hippel-Lindau (VHL) comme cible thérapeutique dans le cancer rénal	<b>3,000</b>	<b>2012-2013</b>
<b>Société Canadienne du Cancer (SCC)</b>	Fonds de démarrage	<b>45,000</b>	<b>2011-</b>
<b>Institut Atlantique de recherche sur le cancer (IARC)</b>	Fonds de démarrage	<b>45,000</b>	<b>2011-</b>

## 2. PERSPECTIVE D'AVENIR

### Au niveau professionnel :

*Financement* : Application pour obtenir du financement par la Fondation Canadienne du Rein, IRSC et SCC. De plus je dois renouveler ma subvention de la Société Canadienne du Cancer au début 2014.

*Publication* : Être capable d'obtenir 1-2 publications par an suite aux résultats obtenus par mes étudiants ou en collaboration avec d'autres chercheurs.

*Application* : Nous développons présentement plusieurs plates-formes en vue d'étudier les RCC de la génomique à la métabolomique. Cela pourrait nous mener au développement d'un nouveau type de thérapie mais aussi à l'identification d'un biomarqueur.

### Au niveau de la Chaire :

La Chaire m'a permis de me faire connaître comme nouvelle professeure et chercheure 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.

*Renouvellement* : C'est le renouvellement en mars 2014. Les publications prévues cet été et à l'automne ainsi que le financement obtenu depuis le début de la Chaire sont sans doute des points illustrant le succès de la Chaire.

*Perspectives d'avenir pour la Chaire* : Nos travaux sont liés directement au cancer et aux développements de nouveaux traitements. Ils pourraient mener notamment à l'application de propriété intellectuelle, contribuer à de nouvelles thérapies,

## 3. Objectifs pour l'année 2012-2013

<b>Objectif</b>	<b>Description</b>
<b>Enseignement</b>	BICH4413 (biologie moléculaire avancée) sera offert aux étudiants de maîtrise et 4 <sup>e</sup> de baccalauréat J'ai également ma formation KRESCENT à suivre 2 fois par année jusqu'en 2015
<b>Financement</b>	Soumission de demandes de subvention à des organismes nationaux (IRSC, CRSNG, Kidney Foundation)
<b>Publication</b>	Publier 2 articles scientifiques
<b>Congrès</b>	Présenter travaux à 1-2 congrès provincial et 1-2 national (étudiants et moi-même)
<b>Laboratoire</b>	Encadrement d'étudiant afin de développer leur esprit scientifique et leur façon d'analyser leur résultat. Je ne vise pas le développement de nouveau projet mais plutôt Le développement des projets actuels
<b>Comités</b>	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