



## 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 des carcinomes rénaux. Les tumeurs rénales de stade avancé sont résistantes aux traitements de chimiothérapie conventionnelle. L'inactivation du gène VHL est un événement précoce qui survient dans 85% des cas de tumeurs rénales. Les études précédentes du Dr. Turcotte ont identifié 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 induction de l'autophagie, un processus de dégradation lysosomal. Concrètement, l'équipe travaille sur la caractérisation du rôle de VHL dans l'autophagie et la dégradation lysosomale. Le laboratoire utilise différentes plateformes omiques pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans le cancer du rein. Ces travaux pourraient mener au développement d'un nouveau type de thérapie ciblée 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.** Nous avons utilisé la biologie moléculaire pour préparer des mutants de délétion sur VHL que nous avons introduit dans les cellules par transfection stable. Des études de toxicité détermineront le domaine de VHL impliqué dans la réponse autophagique. Puis, nous évaluerons si cette fonction est liée à son rôle de suppression tumorale. Ce projet a été amorcé l'an dernier par un stagiaire d'été et progresse bien (IRSC).

**2) Caractériser le rôle de VHL à un stade tardif de l'autophagie et la dégradation lysosomale.** Ce projet est subventionné par la Société de recherche sur le cancer (2012-2014). Nous avons évalué la voie de signalisation mTOR et le positionnement des lysosomes en réponse au STF-62247. Ce projet a été réalisé par Julie Reyjal, étudiante à la maîtrise (2011-2014) et les travaux seront soumis à l'automne.

**3) Analyse protéomique des cellules RCC en réponse au STF-62247 et identification de la cible du composé.** 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. Afin d'identifier la cible du composé, nous utilisons une approche basée sur la combinaison de gels natifs et les propriétés auto-fluorescentes de notre composé. La fluorescence émise indique une réaction entre le composé et une protéine cible identifiée par spectrométrie de masse en collaboration avec Dr. David Barnett de l'IARC. Ce projet est innovateur et très prometteur et financé par les IRSC. Il est réalisé par Nadia Bouhamdani, étudiante à la maîtrise.

**4) Profil d'expression de microARN dans les cellules du carcinome rénal à cellule claire.** 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 a été amorcé l'été dernier par Sonia Dastous qui a fait son projet de fin d'études dans le laboratoire et qui débute sa maîtrise en septembre. Les fonds pour ce projet proviennent de la SCC.

**5) Profil d'expression des métabolites exprimés dans les tumeurs rénales.** Les cellules tumorales ont un métabolisme différent que les cellules normales. Les métabolites 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 en collaboration avec Mohamed Touaibia (UdeM) et Miroslava Cuperlovic-Culf (NRC). Sarah Robichaud a travaillé sur ce projet depuis l'été dernier (1<sup>er</sup> cycle) et débute sa maîtrise en septembre 2014.

### Diffusion de la recherche (pour l'année 2013-2014) :

*Brevets* \*Je suis sur la liste d'inventeur pour ces brevets détenus par l'Université Stanford, CA, USA et l'Université Auckland, NZ.

WO/2012/100223 Synthetic Lethal Targeting of Glucose Transport;

WO/2011/011514 Heteroaryl Bezamides, compositions and methods of use; USPTO 20110105436

WO/2009/114552 Heteroaryl Compounds, compositions and methods of use in cancer treatment.

### *Publications*

- Reyjal J, Cormier K, and **Turcotte S**. Autophagy and cell death to target cancer cells : exploiting synthetic lethality as cancer therapeutic. *Adv. Exp. Med. Biol* 772: 167-188, 2014
- Reaume MN, Graham GE, Tomiak E, Kamel-Reid S, Jewett MA, Bjarnason GA, Blais N, Care M, Drachenberg D, Gedye C, Grant R, Heng DY, Kapoor A, Kollmannsberger C, Lattouf JB, Maher ER, Pause A, Ruether D, Soulieres D, Tanguay S, **Turcotte S**, Violette PD, Wood L,

Basiuk J, Pautler SE; Kidney Cancer Research Network of Canada, Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers *Canadian Urological Association Journal* volume 7, Issue 9-10, 2013

*Article avec comité de lecture en soumission et préparation*

- **Turcotte S**, Cormier K, Bouhamdani N, Mes-Masson AM et Bertrand R. Autophagy and lysosomal rupture sensitizes VHL-inactivated Renal Cell Carcinoma. Submission to *EMBO J*
- Reyjal J, Cormier K, and **Turcotte S**. AMPK/mTOR/EEF2 in STF-62247 signaling in Renal Cell Carcinoma. En écriture pour la revue *Autophagy*
- Cuperlovic-Culf M, Reyjal J, Cormier K, Touaibia M, Robichaud S, and Turcotte S. 1H NMR Metabolomics analysis of kidney cancer cells: VHL-regulated metabolomics. Préparation *JBC*

*Communications – congrès scientifiques :*

- Synthetic lethality in kidney cancer for targeted therapy. OHRI, Université d'Ottawa, June 2014
- How to die or survive from autophagy in cancer. **Terry Fox Research Institute Workshop on cell fate and complex diseases**, CRCHUM Montreal, May, 2014
- Quantitative proteomic to identify the target of a small molecule. **Canadian Society of Nephrology**, Vancouver, Avril 2014
- The late-stage of autophagy: Targeting the loss of VHL by inducing lysosomal membrane permeabilization, **Canadian Society of Nephrology meeting**, Montreal, Qc, April 2013

*Communication (étudiants) (le caractère gras indique le présentateur)*

- **Bouhamdani N** (orale-Prix) : Cibler l'inactivation du gène VHL dans les carcinomes rénaux : une analyse protéomique quantitative pour identifier les protéines effectrices d'une petite molécule, *24e colloque des jeunes chercheurs*, Université de Moncton, mars 2014
- **Dastous S** (orale) : Profil d'expression de microARNs par séquençage à haut débit : Identification de microARNs régulé par le gène VHL dans les tumeurs rénales, *24e colloque des jeunes chercheurs*, Université de Moncton, mars 2014
- **Robichaud S** (orale) : Contribution du cycle glutamate/glutamine en réponse au STF-62247 révélée par une étude métabolomique : Lien entre la voie PI3K/AKT/Foxo et l'autophagie, *24e colloque des jeunes chercheurs*, Université de Moncton, mars 2014
- **Bouhamdani N**, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S (affiche-Travel award). Quantitative proteomic to identify the target of a small molecule. *5th Kidney Cancer Research Network Forum*, Toronto, January 2014
- **Dastous S**, Crapoulet N, Cormier K, Ouellette R and Turcotte S (affiche). MicroRNA profiling by next-generation sequencing: Identification of VHL-regulated miRNA in RCC, *5th Annual New Brunswick Health Research Conference*, St-John, NB, November 2013
- **Bouhamdani N**, Joy A, Barnett D, Ouellette R, and Turcotte S (affiche-Prix). Targeting the loss of the VHL in RCC: Quantitative proteomic to identify candidate effectors of a small molecule, *5th Annual New Brunswick Health Research Conference*, St-John, NB, Nov 2013
- **Reyjal J** et Turcotte S (affiche-Prix) Un rôle pour le gène de suppression tumorale von Hippel-Lindau dans la régulation de l'autophagie: une étude de la biologie des lysosomes. *24e colloque des jeunes chercheurs*, Université de Moncton, mars 2013.
- **Reyjal J** et Turcotte S (affiche-Prix). Un rôle pour le gène de suppression tumorale von Hippel-Lindau dans la régulation de l'autophagie: une étude de la biologie des lysosomes. *Journée interdisciplinaire en santé*, Université de Moncton, mars 2013
- **Reyjal J** et Turcotte S. Un rôle pour le gène de suppression tumoral von Hippel-Lindau dans la régulation de l'autophagie: une étude de la biologie des lysosomes. *Jeux de biochimie*, Université de Moncton, janvier 2013

*e) Autres activités, Services à la collectivité*

*Comité au sein du département et de la faculté :*

- 2013-2014 Prix d'excellence étudiant, Département de chimie et biochimie
- 2013-2014 Comité organisation conférence, département de chimie et biochimie
- 2013-2014 Bourse étudiants premier cycle CRSNG
- 2013-2014 Bourse étudiants gradués maîtrise CRSNG, IRSC, CRSH

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

- 2013-2014 Examineur bourse MD, PhD du Kidney Cancer Research Network of Canada
- 2013-2014 Examineur comité peer-review pour le KRESCENT New Investigator (national)

- 2013-2014 Examineur pour le Canadian Journal of Kidney health and disease (2-3 articles/an)
- 2013-2014 Examineur Journal of Cellular and Molecular Medicine (1 article)
- 2013-2014 Examineur Journal of Molecular Pharmacology (1 article)
- 2013-2014 Comité organisateur pour le congrès FRSNB à Moncton en novembre 2014
- 2013-2014 Comité de Recherche Beatrice Hunter Cancer Research Institute (1/mois terme de 3 ans)

*Participation à des équipes de recherche (membre depuis 2012) :*

Kidney Cancer Research Network of Canada mené par Dr Jewett (U. de Toronto) et financé IRSC Scientifique senior du Beatrice Hunter Cancer Research Institute (<http://bhcri.ca/dr.-sandra-turcotte>)

*Collaborations (provinciale, nationale et internationale)*

- 2014-2014 Demande subvention FCI (Marc Surette principal applicant) UdeM, IARC Hôpital
- 2013-2014 Mohamed Touaibia et Miroslava Cuperlovic-Culf portant sur l'analyse métabolomique dans les RCC
- 2013-2018 Subvention d'équipe (fonds d'innovation Atlantique), IARC-UdeM sur la létalité synthétique
- 2013-2014 Nicolas Crapoulet et Rodney Ouellette analyse des microARNs par séquençage à haut débit
- 2013-2014 Stephen Westcott (Mount Allison) Evaluer la toxicité de composés dans les RCC
- 2012-2014 Dr. Georg Yousef (pathologiste) et Dr Georg Bjarnason, MD (U de Toronto et Sunnybrook) pour l'obtention d'échantillon de tumeurs provenant de patients atteints du cancer du rein
- 2012-2014 David Barnett (IARC) pour l'analyse d'échantillons par spectrométrie de masse
- 2012-2014 Michael Hay, Université de Nouvelle-Zélande, chimiste produisant le composé

\*KRESCENT. La subvention du programme KRESCENT comprend une formation 2x par an (3-5 jours), et requiert des lectures, présentations et travaux. Il comprend un programme de mentorat que je rencontre 2x par an.

*Entrevue, Prix :*

- 2014(mai) porte-parole de la Société Canadienne du Cancer (Statistique release)  
Entrevue Radio (R-C), reportage télé et le Téléjournal Acadie (R-C)
- 2013 Spotlight on Research Networks: Finding an effective targeted therapy to treat kidney cancer <http://www.kidney.ca/document.doc?id=4778>
- 2013(nov) Nomination chercheur de l'année FRSNB  
<https://www.youtube.com/watch?v=6Xi8LG7QI5E>
- 2013(juin) Participation à la nouvelle campagne de financement national pour la Société Canadienne du Cancer (Vidéo, brochure, photo)
- 2013(mai) porte-parole de la Société Canadienne du Cancer (Statistique release)  
Entrevue Radio (Le réveil R-C) et journaux (l'Acadie-Nouvelle)

*f) Financement*

**Équipe:**

Fonds Canadien d'Innovation (FCI) Soutien à l'infrastructure soumission juin 2014

Principal applicant : Marc Surette

Équipe : UdeM, IARC, Hôpital Georges L-Dumont

Atlantic Innovation Foundation (AIF) Montant: 2,900,000 (2014-2018)

Principal Applicant: Rodney Ouellette, Équipe: IARC et UdeM

Synthetic Lethality Screen of Tumour Suppressor Pathways for Therapeutic Compound Development

**Principal Applicant :**

Organisme	Titre	Total	Année
CIHR Operating grant	Exploiting synthetic lethality in Renal Cell Carcinoma: Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by autophagy for the development of anticancer therapy	500,000 (approuvé)	2014-2019
KFOC Operating grant	Exploiting synthetic lethality in Renal Cell Carcinoma: Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by autophagy for the development of anticancer therapy	150,000 (2014-2017)	En revision (octobre 2013)
Cancer Research Society (CRS) Operating grant	MicroRNA profiling by next-generation sequencing: Identification of VHL-regulated miRNA in RCC	120,000 (2014-2016)	En revision (février 2014)

NBIF Research Assistantship	Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by autophagy for the development of anticancer therapy	20,000 10,000	2014-2015 2013-2014
FESR	Profil d'expression de microARNs par séquençage à haut débit : Identification de microARNs régulés par le gène von Hippel-Lindau dans les tumeurs rénales	1,000	2014-2015
KRESCENT (Salary support) KFOC-CSN-NBHRF	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 25,000 (infrastructure)	2012-2015
New Brunswick Health Research Foundation (Establishment grant)	Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene at a late-stage of autophagy for the development of anticancer therapy	125,000	2012-2015
Cancer Research Society (CRS)	The late-stage of autophagy: A role for the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau in lysosomal degradation	120,000	2012-2014
FESR- Université de Moncton	Exploiter la létalité synthétique pour les tumeurs rénales: Identification de la cible d'une molécule ciblant les cellules cancéreuses rénales	3,000	2013
NBIF (Innovation Capacity Development Initiative)	Exploiting synthetic lethality in Renal Cell Carcinoma: Targeting the loss of VHL by autophagy for the development of anticancer therapy	8,000	2013

## 2. PERSPECTIVE D'AVENIR

*Renouvellement de la Chaire* : Prévu pour l'automne 2014. Le maintien de Chaire est importante pour la région. Les provinces Atlantiques et le NB ont les taux d'incidences de cancer les plus élevés au pays. De plus, cette Chaire a permis d'augmenter le recrutement d'un chercheur de l'extérieur dans la province. 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. Nos travaux sont directement liés au cancer et au développement de nouveaux traitements. Ils pourraient également mener à de nouvelles applications de propriété intellectuelle.

*Rayonnement de la Chaire et de l'Université de Moncton*: Je m'implique dans plusieurs réseaux et comités et c'est quelque chose que je veux maintenir et qui me permet de me faire connaître comme chercheur et qui apporte du rayonnement pour l'Université de Moncton.

*Dossier académique* : Obtention de ma promotion et permanence dans les 2 prochaines années

*Financement* : Je viens d'obtenir le financement des IRSC pour une période de 5ans couvrant la majorité des projets dans le laboratoire et j'ai un appui salarial KRESCENT. Mon objectif est le financement d'un projet sur les microARNs ainsi qu'obtenir 1-2 publications par années afin de pouvoir renouveler mon financement

### 3. Objectifs pour l'année 2014-2015

Objectif	Description
<b>Enseignement</b>	BICH4413 (biologie moléculaire avancée) Encadrement d'étudiants
<b>Publication</b>	Publier 2 articles scientifiques
<b>Congrès</b>	Provincial, National et International
<b>Chaire</b>	Renouveler la Chaire
<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 maintien et le progrès de ceux-ci
<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