

**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 de recherche sur le cancer : Cette Chaire est 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, en tant que professeure adjointe au département de chimie et biochimie au campus de Moncton. Mon laboratoire est situé à l'IARC.

Renouvellement de la Chaire. Après un premier terme de 4 ans, j'ai soumis des documents en mai 2015 pour un renouvellement tel que mentionné dans mon contrat. Le comité d'évaluation, formé de médecins et chercheurs nationaux, a évalué ma demande sous la direction de M. Bruno Battistini. À la fin du mois de juin le comité a recommandé un renouvellement pour les 5 prochaines années (vous trouverez la lettre en attachement).

## 1. BILAN

### a) Objectifs fixés en 2014-2015 et résultats obtenus.

Objectif	Résultats
Laboratoire : avancer les différents projets afin d'obtenir des publications	J'ai engagé plusieurs étudiants au premier cycle et aux cycles supérieurs depuis 2014. Ceci m'a permis de développer et surtout approfondir les différents projets dans le laboratoire.
Engagement et encadrement d'étudiants(es) aux cycles supérieurs et premier cycle	<p><i>Post-doctorat</i> Caroline Jose 09/2014-01/2015</p> <p><i>PhD Sciences de la vie</i> Nadia Bouhamdani 05/2015-</p> <p><i>Maîtrise en biochimie</i> Nadia Bouhamdani 09/2013- passage direct au PhD en mai 2015 Maxime Cahuzac 09/2014- Sonia Dastous 09/2014- Sarah Robichaud 09/2014- Naoufal El Bekkouri 09/2014- (co-supervision avec Rodney Ouellette) Dominique Comeau 09/2015-</p> <p><i>Premier cycle (Baccalauréat en biochimie)</i> Maxime Cahuzac été 2014 stage bourse FINB Sonia Dastous été 2014 stage bourse FRSNB Sarah Robichaud été 2014 stage bourse BHCRI Alexandre Coholan 2014-2015 BICH4083, BICH4093 Jessica Schrader été 2014 stage bourse FINB 2014-2015 BICH4083, BICH4093 Dominique Comeau été 2015 stage bourse BHCRI Jean-Rémi Godin été 2015 stage bourse FINB 2015-2016 BICH4083, BICH4093 Mathieu Johnson 2015-2016 BICH4083, BICH4093</p>
Présentation des résultats de recherche	Mes étudiants et moi avons présenté à divers congrès nationaux et internationaux (voir plus bas).
Enseignement (9 crédits de dégrèvement de la Chaire)	BICH4413 (biologie moléculaire avancé) : Automne 2014 BICH4413 (biologie moléculaire avancé) : Automne 2015

### 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 NB et dans les 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) vont améliorer la compréhension des mécanismes liés au cancer, notamment au niveau rénal et pourraient mener au développement de nouvelles thérapies.

### *c) Ressources humaines et infrastructure de RDC*

Je supervise plusieurs étudiants dont 6 aux études graduées. J'ai récemment obtenu un support financier de la FINB pour engager un technicien/assistant de recherche. Le support de la FINB contribue au financement pour les 3 prochaines années. L'autre partie proviendra de mon IRSC obtenu en 2014 pour les 5 prochaines années. Cet été, il y a 2 stagiaires boursiers, 3 étudiants à la maîtrise et 1 au PhD dans le laboratoire. Cet automne, Dominique amorcera sa M.Sc et 2 étudiants feront leur stage d'initiation à la recherche BICH4083, BICH4093.

Au niveau de l'infrastructure, j'ai accès à plusieurs appareils essentiels au fonctionnement de mon laboratoire 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 (cytomètre de flux et animalerie).

### *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 nous ont permis d'identifier une 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 est étudié par une stagiaire qui débute sa M.Sc à l'automne (IRSC).

**2) Analyse protéomique quantitative des cellules RCC en réponse au STF-62247.** La technologie de SILAC (stable isotope labeling with amino acid in cell culture) combinée à la spectrométrie de masse a été utilisée afin d'identifier et quantifier les protéines qui sont différemment exprimées suite au traitement avec cette petite molécule. La spectrométrie de masse a été fait en collaboration avec Dr. David Barnett de l'IARC. Les voies de signalisation ont été étudié par analyse bio-informatique et la validation effectuée par Nadia Bouhamdani, étudiante à la MSc maintenant au PhD en sciences de la vie. Les résultats seront soumis en début d'automne pour publication.

**3) Profil d'expression de microARN dans les cellules du carcinome rénale a cellule claires.** Le but de cette étude est de déterminer une signature des microARN dans les RCC en fonction du statut de VHL. De plus, nous utilisons des échantillons cliniques en collaboration avec Dr. Lattouf de Montréal ainsi que des banques de données de patients pour corrélérer nos travaux en laboratoire et ainsi identifier des microARNs qui seraient impliqués dans le développement des tumeurs rénales. Les fonds pour se projet proviennent de la FRSNB. Les résultats de cette étude effectuée par Sonia Dastous seront soumis à la fin de l'automne.

**4) 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). Un article est en révision en ce moment. De plus, nous voulons développer une plateforme pour étudier la métabolomique via spectrométrie de masse en collaboration avec David Barnett. Sarah Robichaud travaille sur ce projet.

#### Diffusion de la recherche (pour l'année 2014-2015) :

##### *Publications*

- Cuperlovic-Culf M, **Cormier K**, Touaibia M, **Reyjal J**, **Robichaud S**, Belbraouet M and **Turcotte S**. 1H NMR Metabolomics analysis of renal cell carcinoma cells: VHL and HIF effects on metabolism. Second revision to **International Journal of Cancer**

- **Cormier K**, Curry RD, Betsch MP, Goguen JA, Vogels CH, Decken A, **Turcotte S** and Westcott SA. Synthesis, characterization, and anticancer activities of pyrogallol-based arylspiroborates. Accepted to **J. Heterocyclic Chem.** (First published online July 27, 2015)
- Jean S, **Cormier K**, Patterson AE, Vogels CM, Decken A, Robichaud G, **Turcotte S** and Westcott SA. Synthesis, characterization and anticancer properties of organometallic Schiff base platinum complexes. *Canadian J Chem.* Published on the web May 21, 2015
- 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*

- **Bouhamdani N, Cormier K, Coholan A**, Bertrand R, Giaccia AJ, Mes-Masson AM, **Turcotte S\***. Autophagy and lysosomal rupture to sensitize VHL-inactivated Renal Cell Carcinoma. *Nat. Cell Biol* (Septembre 2015).
- **Bouhamdani N, Reyjal J, Cormier K, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S\***. Quantitative proteomics to identify signaling of a small molecule that target the loss of VHL in Renal Cell Carcinoma, *EMBO J* (Septembre 2015)
- **Dastous S, Cormier K, Crapoulet N, Ouellette RJ and Turcotte S\***. Profiling to identify VHL-dependent miRNA in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Research* (Novembre 2015)

*Communications – congrès scientifiques :*

- Lysosomal rupture and autophagy to sensitize the loss of VHL in Renal Cell Carcinoma, **Keystone meeting : Hypoxia from basics to therapeutics**, Dublin, Ireland, May 2015
- Lysosomal agents and modulation of sphingosine to target Renal cell carcinoma. **Canadian Society of Nephrology**, Montreal, QC, April 2015.
- Synthetic lethality in cancer to discover new therapeutic targets, **6<sup>th</sup> NBHRF Annual Meeting**, Moncton, November 2014.
- Exploiting synthetic lethality in kidney cancer to target the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene, **11<sup>th</sup> VHL Alliance Conference**, Madrid, October 2014
- Autophagy in Renal Cell Carcinoma for a targeted therapy, **Vancouver Autophagy Symposium BC Cancer Agency**, September, 2014
- Synthetic lethality in kidney cancer for targeted therapy. **Ottawa Hospital Research Institute**, 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

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

- **Bouhamdani N, Cormier K, Coholan A and Turcotte S**. Lysosomal rupture and autophagy to sensitize the loss of VHL in Renal Cell Carcinoma, **Keystone meeting : Hypoxia from basics to therapeutics**, Dublin, Ireland, May 2015.
- **Dastous S, Cormier K, Crapoulet N, Ouellette RJ and Turcotte S**. MicroRNA profiling and target prediction in Renal Cell Carcinoma. **Keystone meeting : Hypoxia from basic to therapeutics**, Dublin, Ireland, May 2015
- **Bouhamdani N, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S**. Proteomic approaches to study a small molecule targeting kidney cancer. **Keystone meeting : Hypoxia from basic to therapeutics**, Dublin, Ireland, May 2015
- **Dastous S, Cormier K, Crapoulet N, Ouellette RJ and Turcotte S**. MicroRNA profiling by next-generation sequencing: Identification of VHL-regulated miRNA in Renal Cell Carcinoma. **6<sup>th</sup> NBHRF Annual meeting**, Moncton, November 2014.
- **Bouhamdani N, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S**. Proteomics approaches to study a small molecule targeting kidney cancer, **6<sup>th</sup> NBHRF meeting**, Moncton, Nov 2014

- **Robichaud S**, Barnett D, and **Turcotte S**. Contribution du cycle glutamate/glutamine en réponse au STF-62247 par étude métabolomique: Lien entre la voie Akt/Foxo et l'autophagie. Beatrice Hunter Cancer Research Institute Annual meeting, Halifax, November 2014
- **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

#### e) Autres activités, Services à la collectivité

Comité au sein du département et de la faculté :

- 2014-2015 Comité PhD sciences de la vie
- 2014-2015 Comité pour les postes de professeur en biochimie
- 2011- Prix d'excellence étudiant, Département de chimie et biochimie
- 2011- Bourse étudiants premier cycle CRSNG
- 2011- Comité pour l'organisation des conférences
- 2013-2014 Bourse étudiants gradués maîtrise CRSNG, IRSC, CRSH
- 2012-2013 Fonds pour conférence, Faculté

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

- 2015 Examineur pour le journal *Biochemistry and Cell Biology* (1 article)
- 2014- Examineur pour le *Canadian Journal of Kidney health and disease* (2-3 articles/an)
- 2014- Comité Bourse PhD IRSC (national)
- 2014-2015 Comité Bourse études graduées CRTP award Beatrice Hunter Cancer Research Institute
- 2014-2015 Examineur pour le journal *Drug Discovery Today* (1 article)
- 2012-2015 Examineur bourse MD, PhD du *Kidney Cancer Research Network of Canada*
- 2013- Comité de Recherche Beatrice Hunter Cancer Research Institute 1x par mois
- 2014 Examineur comité peer-review pour le *KRESCENT New Investigator* (national)
- 2014 Comité organisateur pour le congrès *FRSNB* à Moncton en novembre 2014

Participation à des équipes de recherche (depuis 2012) :

- Membre du *Kidney Cancer Research Network of Canada* mené par Dr Jewett (U. de Toronto)
- Membre scientifique senior du *BHCRI* (<http://bhcri.ca/dr.-sandra-turcotte>)
- Membre du *Canadian Society of Nephrology*

Collaborations

- 2015- Drs. Ghedeira et Ouellette à Georges Dumont échantillons de patients atteint de RCC
- 2013-2015 Dr. Stephen Westcott at Mount Allison University-tester l'efficacité de nouvelles molécules
- 2014- Dr Jean-Baptiste Lattouf (CRCHUM) pour l'obtention d'échantillons cliniques (miRNAs)
- 2012- David Barnett (IARC) pour la quantification de métabolites par mass spectrometry
- 2013- Andrew Joy (IARC) pour analyse protéomique par spectrométrie de masse
- 2014 Demande subvention FCI (Marc Surette principal applicant) UdeM, IARC Hôpital
- 2014 Demande subvention FCI (utilisatrice d'une plateforme) avec une équipe de Vancouver
- 2013-2015 Mohamed Touaibia et Miroslava Cuperlovic-Culf portant sur l'analyse métabolomique
- 2013-2018 Subvention d'équipe (fonds d'innovation Atlantique), IARC-UdeM
- 2013- Nicolas Crapoulet et Rodney Ouellette analyse par séquençage à haut débit
- 2012- Michael Hay, Université de Nouvelle-Zélande, chimiste produisant le composé

Entrevue, Prix :

- 2015(juillet) article *Telegraph Journal Researcher Profile*
- 2015(février) entrevue *Radio-Canada* télé Journée mondiale du cancer
- 2012- porte-parole de la *Société Canadienne du Cancer* (Statistic release) *Téléjournal Acadie*
- 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>

f) Financement

**Équipe:**

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

Principal Applicant: Rodney Ouellette

Synthetic Lethality Screen of Tumour Suppressor Pathways for Therapeutic Compound Development

**Principal Applicant :**

<b>Organism</b>	<b>Title</b>	<b>Amount</b>	<b>Statut</b>
<b>NBIF (Research Technician Initiative)</b>	Synthetic lethality in kidney cancer: Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene for the development of targeted therapy	<b>67,500 (2015-2018)</b>	<b>funded</b>
<b>NBIF (Research Assistantship Initiative)</b>	Exploiting synthetic lethality in RCC: targeting the loss of VHL for the development of anticancer therapy	<b>25,000 (2015-2016)</b>	<b>funded</b>
<b>NBHRF operating grant</b>	MicroRNA profiling by next-generation sequencing: Identification of VHL-regulated miRNA in RCC	<b>25,000 (2015-2016)</b>	<b>funded</b>
<b>CIHR</b>	Exploiting synthetic lethality in Renal Cell Carcinoma: Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by autophagy for anticancer therapy	<b>495,000 (2014-2019)</b>	<b>Funded</b>
<b>KRESCENT (Salary support) KFOC-CSN-NBHRF</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>180,000 (2012-2015) 25,000 (infrastructure)</b>	<b>Funded</b>
<b>New Brunswick Health Research Foundation (Establishment grant)</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 (2012-2015)</b>	<b>Funded</b>
<b>Cancer Research Society (CRS)</b>	The late-stage of autophagy: A role for the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau in lysosomal degradation	<b>120,000 (2012-2015)</b>	<b>Funded</b>

**2. PERSPECTIVE D'AVENIR**

*Rayonnement de la Chaire et de l'Université de Moncton:* Je viens d'obtenir un renouvellement de la Chaire pour une période de 5 ans. 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. À long terme je voudrais m'impliquer davantage (leadership) dans un réseau national sur le cancer du rein.

*Dossier académique :* Obtention de ma promotion et permanence en 2016

*Financement :* Je viens d'obtenir le financement des IRSC pour une période de 5ans couvrant la majorité des projets dans le laboratoire. Mon objectif est le financement d'un projet sur les microARNs au niveau national. Je prévois appliquer aux IRSC pour un appui salarial nouveau chercheur en décembre 2015.

**3. OBJECTIFS POUR L'ANNÉE 2015-2016 \*Principaux objectifs visés**

<b>Objectif</b>	<b>Description</b>
<b>Enseignement</b>	BICH4413 (biologie moléculaire avancée) Encadrement d'étudiants aux cycles supérieurs
<b>Publication*</b>	Publier 3 articles scientifiques
<b>Congrès</b>	Provincial et National
<b>Chaire*</b>	Implication au niveau local/national avec des chercheurs et cliniciens (réseau) afin de me positionner pour la recherche, la compréhension et l'amélioration des soins aux patients atteints de RCC
<b>Laboratoire</b>	Encadrement d'étudiant afin de développer leur esprit scientifique et leur façon d'analyser leur résultat.
<b>Comités</b>	Continuez mon implication dans les différents comités au département et à la faculté notamment au PhD en sciences de la vie; à l'IARC; ainsi que comme examinateur dans les différents comités d'évaluation des demandes de fonds au niveau national