

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. Nous travaillons avec de nouvelles petites molécules qui ciblent les cellules cancéreuses rénales spécifiquement.

c) Ressources humaines et infrastructure de RDC

Je supervise plusieurs étudiants dont 8 aux études graduées (Maîtrise en biochimie et PhD en Sciences de la vie). J'ai également obtenu un support financier de la FINB pour l'embauche d'un technicien/assistant de recherche (2015-2018). Le support de la FINB contribue partiellement au financement de ce poste et la contrepartie provient de mon financement des IRSC obtenu en 2014 pour les 5 prochaines années. Cet automne, Mathieu Johnson amorcera sa Maîtrise et 2 étudiants feront leur stage d'initiation à la recherche BICH4083, BICH4093, soit Patric Page et Alyson Chiasson.

Au niveau de l'infrastructure, j'ai 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 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 qui survient dans 85% des cas de tumeurs rénales. 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. La cytotoxicité de cette molécule est accompagnée d'une modulation de l'autophagie, un processus de dégradation protéique. Concrètement, l'équipe travaille sur la caractérisation du rôle de VHL dans l'autophagie. Nous utilisons différentes plateformes 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.

Projet	Étudiant
Identifier la cible du composé STF-62247 (IRSC)	Nadia Bouhamdani 2015- (PhD)
Identifier le domaine protéique de VHL impliqué dans l'autophagie (IRSC)	Dominique Comeau 2015- (MSc)
Profil d'expression des microARNs : Identifier des miRs qui sont régulés par VHL (FRSNB)	Sonia Dastous 2014-2016 (MSc) Jean-Rémi Godin 2015-2016 (BSc)
Profil d'expression des métabolites dans les RCC : contribution du cycle glutamate/glutamine (IRSC)	Sarah Robichaud 2014-2016 (MSc) Mathieu Johnson 2016- (MSc)
Étude du flux autophagique en réponse au STF-62247	Nadia Bouhamdani 2015- (PhD)
Étude du métabolisme des sphingolipides en réponse au STF-62247 dans les RCC	Maxime Cahuzac 2014-2016 (MSc)

Progrès accompli sur le volet recherche durant l'année:

Plusieurs projets amorcés il y a deux ans avec l'arrivée de Sonia (microARN), Sarah (métabolomique) et Maxime (lysosomes et lipides) arrivent à maturité pour une publication chacun. Ces derniers terminent leur maîtrise à l'automne 2016. Nadia a continué son excellent travail (identifier la cible du STF-62247 et protéomique quantitative SILAC). Nos travaux semblent maintenant identifier la cible du STF-62247 ce qui nous ouvrira plusieurs nouvelles portes pour le développement de thérapie ciblée. Dominique Comeau tant qu'à elle travaille sur le développement de plusieurs modèles intéressants pour étudier VHL. Nous devrions avoir fini la mise au point au courant de l'été. Finalement, Mathieu Johnson qui faisait son stage d'initiation à la recherche s'est joint au projet de Sarah Robichaud pour étudier le métabolisme et les transporteurs de glutamine. Il poursuivra avec ce projet au niveau de la Maîtrise en septembre 2016. Il est stagiaire au labo cet été. Afin de supporter cette structure et continuer l'encadrement de mes étudiants j'ai engagé un assistant de recherche en octobre 2015 avec une subvention obtenue de la FINB, soit Pierre Lyons qui a obtenu sa maîtrise en biochimie à l'Université de Moncton.

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. **Int. J. Cancer** 2016 May 15;138(10):2439-49

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. **J. of Heterocyclic Chem**, Epub print 27 July 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. **Can J. of Chem** 93(10), 1140-1146, 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

Article avec comité de lecture en soumission et préparation

Bouhamdani N, Cormier K, Coholan A, Bertrand R, Giaccia AJ, **Turcotte S***. Autophagy and lysosomal rupture sensitizes VHL-inactivated Renal Cell Carcinoma. Submitted EMBO J.

Bouhamdani N, Joy A, Barnett D, Cormier K, Lyons P, Reyjal J, Lamarre S, Ouellette RJ and Turcotte S*. Quantitative proteomics to study a small molecule targeting the loss of VHL in Renal Cell Carcinoma, Submitted to Molecular Cancer Therapeutics.

Dastous S, Cormier K, Crapoulet N, Ouellette RJ and Turcotte S*. MicroRNA profiling and target prediction in Renal Cell Carcinoma. In preparation for Oncotarget (August 2016).

Robichaud S, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S*. Effect of a small molecule on amino acid transporters to target VHL-inactivated tumors through autophagy. In preparation for J. Cell Science (September 2016)

Cahuzac M and Turcotte S. Ceramide accumulation induces lysosomal membrane permeabilization in VHL-deficient RCC. In preparation for Cell Death & Differentiation (Oct 2016).

Communications – congrès scientifiques :

- Autophagy and lysosomal rupture to sensitize VHL-inactivated tumors, **12th International VHL Medical Symposium, Boston, MA, USA, April 2016**
- Synthetic lethality as personalized therapy for Renal Cell Carcinoma : Targeting the loss of VHL through autophagy using small molecule. **Kidney Cancer Research Network of Canada, Toronto, February 2016.**
- Synthetic lethality, Genomic and Kidney Cancer. **Séminaire de recherche en santé Vitalité**, Georges L-Dumont Hospital, Moncton, January 2016
- MicroRNA profiling and target prediction in Renal Cell Carcinoma, **7th NBHRF Annual Meeting**, Fredericton, November 2015
- Lysosomal rupture and autophagy to sensitize Renal Cell Carcinoma, **Keystone meeting. Hypoxia From basic 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.
- 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.

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

- **Bouhamdani N**. Protéomique quantitative pour élucider la signalisation cellulaire d'une petite molécule ciblant les carcinomes rénaux, **26e colloque des jeunes chercheurs**, Moncton, 2016

- **Dastous S.** Identification de microARNs VHL-dépendants et leurs cibles chez les carcinomes rénaux, **26e colloque des jeunes chercheurs**, Université de Moncton, 2016
- **Cahuzac M.** Cibler les cellules cancéreuses rénales via les lysosomes et la modulation des niveaux de sphingosines, **26e colloque des jeunes chercheurs**, Université de Moncton, 2016
- **Comeau D.** Caractérisation biochimique et moléculaire de la protéine von Hippel-Lindau dans l'autophagie, **26e colloque des jeunes chercheurs**, Université de Moncton, 2016
- **Robichaud S.** Caractérisation du métabolisme de la glutamine en réponse au STF-62247 révélée par une étude métabolomique, **26e colloque des jeunes chercheurs**, Moncton, 2016
- **Bouhamdani N, Joy A, Barnett D, Cormier K, Reyjal J, Lamarre S, Ouellette RJ and Turcotte S.** Stable Isotope Labeling by Amino acid in Cell Culture (SILAC) to study the mechanism of action of a small molecule targeting Renal Cell Carcinoma through synthetic lethality. **Canadian Cancer Research Conference, Montreal (CCRC)**, November 2015.
- **Bouhamdani N, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S** Synthetic Lethality as a Personalized Therapy in Renal Cell Carcinoma: Discovery of small molecule targets for the loss of the von Hippel-Lindau gene. **CCRC**, Montreal, Nov 2015.
- **Dastous S, Cormier K, Crapoulet N, Ouellette RJ and Turcotte S.** MicroRNA profiling and target prediction in Renal Cell Carcinoma. **CCRC**, Montreal, November 2015
- **Robichaud S, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S.** Contribution of the glutamine/glutamate cycle in response to STF-62247 revealed by metabolic profiling. **CCRC**, Montreal, November 2015
- **Cahuzac M and Turcotte S.** Lysosomal agents and modulation of sphingosine to target kidney cancer cells. **CCRC**, Montreal, November 2015
- **Bouhamdani N, Joy A, Barnett D, Cormier K, Reyjal J, Lamarre S, Ouellette RJ and Turcotte S.** Stable Isotope Labeling by Amino acid in Cell Culture (SILAC) to study the mechanism of action of a small molecule targeting Renal Cell Carcinoma through synthetic lethality. **NBHRF 7th Annual Meeting**, Fredericton, NB, November 2015.
- **Dastous S, Cormier K, Crapoulet N, Ouellette RJ and Turcotte S.** MicroRNA profiling and target prediction in Renal Cell Carcinoma. **NBHRF 7th Annual Meeting**, Fredericton, NB, November 2015
- **Robichaud S, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S.** Contribution of the glutamine/glutamate cycle in response to STF-62247 revealed by metabolic profiling. **NBHRF 7th Annual Meeting**, Fredericton, NB, November 2015
- **Cahuzac M and Turcotte S.** Lysosomal agents and modulation of sphingosine to target kidney cancer cells. **NBHRF 7th Annual Meeting**, Fredericton, NB, November 2015
- **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

e) Autres activités, Services à la collectivité

Comité au sein du département et de la faculté :

- 2015-2016 Comité PhD sciences de la vie
- 2015-2016 Prix d'excellence étudiant, Département de chimie et biochimie
- 2015-2016 Bourse étudiants premier cycle et gradués CRSNG

Comité à l'extérieur de l'Université

- 2015-2016 Examineur Fondation Canadienne du Rein (concours Subvention Biomédicale)
- 2015-2016 Examineur pour le Canadian Journal of Kidney health and disease (2-3 articles/an)
- 2015-2016 Évaluateur Bourse PhD IRSC comité A
- 2015-2016 Membre comité de recherche BHCRI 1x par mois (<http://bhcri.ca/dr.-sandra-turcotte>)

Participation à des équipes de recherche (depuis 2012) :

- Membre du Kidney Cancer Research Network of Canada
- Membre scientifique senior du Beatrice Hunter Cancer Research Institute
- Membre du Canadian Society of Nephrology

Collaborations

- 2016- Mohamed Touaibia (UdeMoncton) tester nouvelles molécules
- 2015-2016 Michael Hay (Auckland University) pour l'approvisionnement du STF-62247

2015-2017 Brigitte Saunier-Ferguson pour l'établissement de protocole d'éthique et consentement pour l'obtention de tumeurs rénales provenant de patients à Georges L-Dumont
 2015-2016 Dr J-B Lattouf (CRCHUM) pour l'obtention d'échantillons cliniques
 2015-2016 Stephen Westcott (Mount Allison University)-tester l'efficacité de nouvelles molécules
 2015-2016 David Barnett (IARC) pour la quantification de métabolites par spectrométrie de masse
 2015-2016 Andrew Joy (IARC) pour analyse protéomique par MS (article soumis)

Entrevue, Prix :

2016 (juin) Journal l'étoile NB
 2016 (mars) Profil de chercheurs sur la page web des IRSC
 2016 (avril) Entrevue pour la fondation canadienne du rein national visant un article sur nos travaux de recherche pour les différents donateurs
 2016 (mars) Présentation Société Canadienne du Cancer-NB (Board director)
 2015 (juillet) Article dans le Telegraph Journal visant à mettre l'emphase sur nos travaux de recherche
 2015(mai) porte-parole de la Société Canadienne du Cancer (Statistic release)

f) Financement

Équipe:

Atlantic Innovation Foundation (AIF) Montant: **2,900,000 (2014-2018)** PI: Rodney Ouellette
 Synthetic Lethality Screen of Tumour Suppressor Pathways for Therapeutic Compound Development

Principal Applicant :

Organisme	Titre	Montant et durée
FINB (ITR)	Synthetic lethality in kidney cancer: Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene for the development of targeted therapy	67,500 (2015-2018)
FINB (IAR)	Exploiting synthetic lethality in RCC: targeting the loss of VHL for the development of anticancer therapy	20,000 (2016-2017) 25,000 (2015-2016)
FRSNB Operating	MicroRNA profiling by next-generation sequencing: Identification of VHL-regulated miRNA in RCC	25,000 (2015-2016)
IRSC Operating	Exploiting synthetic lethality in Renal Cell Carcinoma: Targeting the loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by autophagy for anticancer therapy	495,000 (2014-2019)
KRESCENT	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 (2012-2015)
FRSNB Establishment	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)
SRC	The late-stage of autophagy: A role for the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau in lysosomal degradation	120,000 (2012-2015)

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. De plus, je serai présidente du CES du PhD en Sciences de la vie 2016-2018. À long-terme j'aimerais prendre part à des initiatives nationales de financement en équipe pour le cancer du rein.

Financement : J'ai soumis une application à la Société de recherche sur le cancer et je prévois appliquer à la Fondation Canadienne du Rein à l'automne 2016.

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

Objectif	Description
Publication*	Publier 3 articles scientifiques
Congrès	Provincial et National
Chaire*	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
Laboratoire	Encadrement d'étudiant afin de développer leur esprit scientifique et leur façon d'analyser leur résultat.

Comités	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
----------------	--