

**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: La Chaire de recherche sur le cancer 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^{er} juillet 2011, en tant que professeure adjointe au département de chimie et biochimie au campus de Moncton. Mon laboratoire est situé à l'IARC. Nous prévoyons déménager au centre de médecine de précision du NB (CMPNB) au courant de l'été 2019.

Renouvellement de la Chaire. Après un premier terme de 4 ans et une évaluation par un comité externe, j'ai obtenu un renouvellement de la Chaire pour les 5 prochaines années (2015-2020). Un autre renouvellement est possible et prévu pour 2020.

Demande de promotion au rang de professeur agrégé et permanence d'emploi. J'ai obtenu la promotion au rang de professeure agrégée et ma permanence le 1er juillet 2017.

1. BILAN

a) Objectifs fixés en 2018-2019 et résultats obtenus.

Objectif	Résultats
Laboratoire : Obtention de publication et développement de collaboration	Publications : nous avons obtenu 2 publications cette année. Une autre a été soumise en juin 2019 Collaborations : Mohamed Touaibia (Ude Moncton), David Barnett et Rodney Ouellette (IARC), McGill Metabolomics Core Facility, Patrick Richard MD/PhD au CHUS pour l'obtention d'échantillons cliniques
Engagement et encadrement d'étudiants(es) aux cycles supérieurs et premier cycle	<i>Postdoctorat</i> Ioanna Armata 03/2019-05/2020 <i>PhD Sciences de la vie</i> Nadia Bouhamdani 05/2015-2019 (graduation en mai 2019) Patric Page 09-2018- (passage direct de la Maitrise) Mathieu Johnson 09/2018- <i>Maitrise en biochimie</i> Mathieu Johnson 09/2016-11/2018 Dominique Comeau 09/2015-11/2018 Guillaume Pelletier 09/2015- co-supervision avec Luc Boudreau Naoufal El Bekkouri 09/2014- co-supervision avec Rodney Ouellette <i>Premier cycle (Baccalauréat en biochimie)</i> Mathieu Sanschagrin BICH4083-4093(2018-2019)
Financement	Les projets de l'année 2018-2019 étaient pour la plupart financés par des organismes nationaux. J'ai obtenu du financement auprès de la FESR pour les frais liés à la publication d'un article. J'ai également obtenu du financement auprès de la FINB pour des assistanats de recherche.
Présentation des résultats de recherche	Mes étudiants et moi avons présenté à des congrès provinciaux et nationaux (voir plus bas).
Chaire et comité	Présidente CES PhD Sciences de la vie Juillet 2016-2019 Agente de liaison BRPC CRSNG Déléguée Universitaire IRSC Autres comités (voir page 4)

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. Les études réalisées durant le mandat de la Chaire vont améliorer la compréhension des mécanismes liés au développement du cancer, notamment au niveau du cancer rénal. Nous nous concentrons sur les différentes mutations associées à la formation des tumeurs et à leur différents profils génomique,

transcriptomique, protéomique et métabolomique. Nous poursuivons notre travail visant le développement de la médecine de précision basé sur nos résultats caractérisant le flux autophagique et les lysosomes en utilisant des agents thérapeutiques affectant les lysosomes.

c) Ressources humaines et infrastructure de RDC

Cette année, deux étudiants à la Maitrise en biochimie sous ma supervision ont gradué (Dominique Comeau et Mathieu Johnson) ainsi qu'une au Doctorat en sciences de la vie (Nadia Bouhamdani). Patric Page a fait un passage direct de la Maitrise au Doctorat et Mathieu Johnson est aussi inscrit au programme de Doctorat en sciences de la vie. J'ai supervisé Mathieu Sanschagrin pour son stage d'initiation à la recherche dans mon laboratoire au cours de l'année académique. De plus, Sonia Dastous est assistante de recherche dans mon laboratoire depuis quelques années déjà et permet de maintenir la structure du laboratoire.

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). Mon laboratoire, tout comme ceux de plusieurs de mes collègues à l'Université et à l'IARC, déménagera dans le nouveau centre de médecine de précision à l'été 2019.

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 pour le cancer du rein. 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. 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, un projet subventionné par les IRSC. Nous utilisons différentes plateformes pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans le cancer du rein. Un autre projet vise l'étude de l'interaction entre le miR-2355 et sa cible SUSD4 en vue de démontrer un rôle pour l'inflammation dans le cancer rénal.

Projet	Étudiant
Identifier la cible du composé STF-62247 (IRSC)	Nadia Bouhamdani 2015-2019 (PhD)
Caractérisation de l'interaction entre miR-2355 et SUSD4 (FCR)	Patric Page 2017- (MSc et PhD)
Étude du flux métabolique de la glutamine (IRSC)	Mathieu Johnson 2016-2018 MSc
Étude du flux autophagique en réponse au STF-62247	Nadia Bouhamdani 2015- 2019 Dominique Comeau 2015-2018 MSc
Étudier les mutations impliquées dans l'initiation et la progression des tumeurs rénales : Opportunité pour une médecine de précision dans le cancer du rein	Mathieu Johnson 2018- (PhD)
Caractérisation des microparticules et leur contribution au développement des RCCs	Guillaume Pelletier 2015- co-direction (L. Boudreau)

Progrès accompli sur le volet recherche durant l'année:

Un projet amorcé il y a trois ans portant sur le métabolisme s'est conclu cette année avec l'obtention de la Maitrise de Mathieu Johnson. Les résultats obtenus nous permettent d'écrire un article qui sera soumis au courant de l'été. Nadia a continué son excellent travail (identifier la cible du STF-62247 et caractériser le flux autophagique des les ccRCC). Les résultats obtenus pour le flux autophagique ont été publiés au début 2019 et sélectionnés par le journal pour la promotion du volume sur les médias sociaux (twitter facebook). De plus, la cible du STF-62247 a été identifiée et nous poursuivons ce projet en utilisant d'autres composés ciblant cette protéine. Patric Page, qui a fait un passage direct au Doctorat, continue ses progrès sur le miR-2355. Plusieurs modèles surexprimant ou inhibant ce miR ont été créés afin d'étudier le rôle et l'importance de ce microARN dans la formation des tumeurs. Finalement, Mathieu Johnson a débuté un nouveau projet avec le commencement de son Doctorat. Ce projet a pour but d'étudier les mutations impliquées dans le cancer du rein. Nous avons utilisé la biologie moléculaire et de récentes approches pour établir des nouveaux modèles de cancer rénal ayant les différents types de mutations répertoriées chez les patients. Nous évaluons présentement la réponse aux drogues utilisées en clinique et des nouvelles drogues associées au STF pour le développement de la médecine de précision.

Diffusion de la recherche (pour l'année 2018-2019) :

Publications

Selka A, Doiron JA, Lyons P, Dastous S, Chiasson A, Turcotte S, Surette ME, and Touaibia M. Discovery of novel 2,5-dihydroxycinnamic acid-based 5-lipoxygenase inhibitor that induced apoptosis in RCC4 renal cancer cells. **Eu. J. Med. Chem**, Accepted June 2019

Bouhamdani N, Comeau D, and Turcotte S. STF-62247 accumulates in lysosome and blocks late-stage of autophagic to sensitize VHL-mutated cells. Accepted. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019 316(5):C605-C620

Bouhamdani N, Joy A, Barnett D, Cormier K, Léger D, Chute I, Ouellette RJ, Lamarre S and Turcotte S*. Quantitative proteomics to identify signaling of a small molecule that target the loss of VHL in Renal Cell Carcinoma, *Int. J. Cancer* 141 (4), 778-790, 2017

Article avec comité de lecture en soumission et préparation

- **Bouhamdani N, Comeau D, and Turcotte S.** Targeting lysosome function causes selective cytotoxicity in VHL-deficient renal cell carcinomas. Under review **Autophagy** June 2019
- **Johnson M, Robichaud S, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ and Turcotte S***. Effect of a small molecule on glutamine flux in cell with a loss of VHL. In preparation for *Metabolomics* journal
- **Cahuzac M and Turcotte S.** Characterization of ceramide and sphingolipids in response to STF-62247 in Renal Cell Carcinoma. In preparation for *JBC*

Communications – congrès scientifiques (2016-2018):

- Page P, Dastous S, Turcotte S. Study of miR-2355 and its potential target SUSD4 in Renal Cell Carcinoma, **10^e Conférence annuelle de la FRSNB**, Frédéricton, NB, Novembre 2018, poster
- Johnson M, Nowlan S, Sahin G, Barnett D, Joy A, Ouellette RJ et Turcotte S. Impact of a small molecule targeting VHL-deficient cells on glutamine metabolism and fatty acid production, **10^e Conférence annuelle de la FRSNB**, Frédéricton, Novembre 2018, poster
- Page P, Dastous S, Turcotte S. Study of miR-2355 and its potential target SUSD4 in Renal Cell Carcinoma, **BHCRI/TFRI Cancer Research Conference**, Halifax, Novembre 2018, poster
- Johnson M, Nowlan S, Sahin G, Barnett D, Joy A, Ouellette RJ et Turcotte S. Impact of a small molecule targeting VHL-deficient cells on glutamine metabolism and fatty acid production, **BHCRI/TFRI Cancer Research Conference**, Halifax, Novembre 2018
- Dastous SD, Crapoulet N, Comeau D, Ouellette RJ and Turcotte S. microRNA profiling revealed overexpression of miR-2355 in VHL-inactivated Renal Cell Carcinoma and the Sushi Domain containing protein 4 as predicted target. **13th International VHL Medical conference**, Houston, October 2018, poster
- Bouhamdani N, Comeau D, Cormier K, and Turcotte S. STF-62247 blocks late-stage of autophagy by disrupting lysosomal physiology in VHL-inactivated Renal Cell Carcinoma, **13th International VHL Medical conference**, Houston, October 2018, poster
- Johnson M, Nowlan S, Barnett D, Joy A, Ouellette RJ and Turcotte S. Impact of a small molecule targeting VHL-deficient Renal Cell Carcinoma on glutamine metabolism, **9th Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF)**, Toronto, Février 2018, poster
- Dastous SD, Page P and Turcotte S. Overexpression of miR-2355 revealed SUSD4 as a predicted target in VHL-inactivated RCC, **9th Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF)**, Toronto, Février 2018, Oral et poster
- Overexpression of miR-2355 revealed SUSD4 as predicted target in RCC. **Kidney Cancer Research Network of Canada Forum**, Toronto, Février 2018, 2^e prix oral et affiche

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

- Page P et Turcotte S. Étude du miR-2355-5p dans les carcinomes rénaux à cellules claires, **30^e CJCC**, Université de Moncton, mars 2019
- Johnson M et Turcotte S. Étude des mutations impliquées dans l'initiation et la progression des tumeurs rénales: Opportunité pour une médecine de précision dans le cancer du rein, **30^e CJCC**, Université de Moncton, NB, mars 2019

- **Bouhamdani N** et Turcotte S. Cibler les lysosomes chez les carcinomes rénaux avancés : nouvelle stratégie personnalisée pour les patients possédant des mutations sur le gène VHL, **30^e CJCC**, Université de Moncton, NB, mars 2019
- **Johnson M**, Nowlan S, Sahin G, Joy A, Barnett D, Ouellette RJ, et Turcotte S. Étude du métabolisme de la glutamine en réponse au STF-62247 dans le cancer du rein, **29^e colloque des jeunes chercheurs**, Université de Moncton, mars 2018, 2^e prix
- **Page P**, Dastous, et Turcotte S. Étude du miR-2355 dans le carcinome rénal à cellules claires, **29^e colloque des jeunes chercheurs de l'Université de Moncton**, mars 2018

e) Autres activités, Services à la collectivité

Comité au sein du département et de la faculté :

2018-2019	Agente de liaison BRPC CRSNG
2018-2019	Comité bourses FESR (STGM, Assomption-Vie)
2018-2019	Comité bourses FESR, Maitrise (IRSC, CRSNG, CRSH)
2018-2019	Comité de recommandation bourses Doctorat (CRSNG, CRSH)
2016-2019	Responsable programme PhD sciences de la vie
2017-2021	Déléguée universitaire des IRSC
2016-2019	Comité Fonds Facultaire conférence
2012-2018	Comité de sélection bourse étudiants premier cycle et doctorat CRSNG
2011-2019	Comité d'organisation des conférences du département de chimie et biochimie
2017-2019	Co-Présidente comité de promotion du département de chimie et biochimie
2011-2018	Comité de sélection Prix d'excellence étudiant, Département de chimie et biochimie

Comité à l'extérieur de l'Université

2016-2020	Comité d'évaluation demande de subvention de la Fondation Canadienne du Rein
2015-2020	Évaluateur Bourse PhD IRSC comité A

Activités de vulgarisation

Présentation au déjeuner avec les ministres de la FRSNB (Breakfast with MLA)
 Présentation au conseil d'administration de la société canadienne du cancer
 Présentation à la réunion annuelle du BHCRI (How to be successful in studentship applications?)
 Fondation Canadienne du rein. Entrevue profil chercheur (Investigating new ways to treat kidney cancer)

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 conseil d'administration de la Société Canadienne du Cancer NB

Collaborations

2018-	Dr Patrick Richard, (CHUS), pour l'obtention d'échantillons cliniques
2016-	Mohamed Touaibia (UdeMoncton) tester nouvelles molécules
2016-2019	McGill Metabolomics Core Facility
2015-2018	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
2015-2018	Dr J-B Lattouf (CRCHUM) pour l'obtention d'échantillons cliniques
2015-2018	David Barnett (IARC) pour la quantification de métabolites par spectrométrie de masse
2015-2018	Andrew Joy (IARC) pour analyse protéomique par MS (article soumis)

Entrevue, Prix :

2018	Prix affiche, Kidney Cancer Research Network of Canada Meeting, Toronto
2017	Présentation Société Canadienne du Cancer-NB (Board of Director)
2017	IRSC. Canada 150 communications products. Profil et photo 2017
2017	Profil chercheru Huddletoday.com http://huddle.today/moncton-cancer-research
2011-2020	porte-parole de la Société Canadienne du Cancer (sortie des statistiques)
2016	Six NB Innovators to watch. Huddle today http://huddle.today/six-new-brunswick-innovators-watch/
2016	CIHR Health research in action. Chemotherapy 2.0: Targeted anti-cancer treatments http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/49692.html

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
Société recherche sur le cancer ST est co-Applicant Luc Boudreau est PI	Characterization of kidney cancer-derived microparticle subpopulations and their contribution to tumor progression	Under review 120,000 (2019-2021)
FINB Assistanat de recherche	Precision medicine in kidney cancer: targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive tumours	48,000 (2019-2021)
Fondation canadienne du rein FRSNB Subvention biomédicale	Characterizing the intereaction between miR-2355 and SUSD4 to investigate a role for the complement system in VHL-inactivated RCC	100,000 (2018-2020)
IRSC Operating grant	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)
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	50,000 (2017-2020)

2. PERSPECTIVE D'AVENIR

Rayonnement de la Chaire et de l'Université de Moncton: 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 notamment via ma participation comme déléguée universitaire pour les IRSC et au conseil d'administration de la Société Canadienne du Cancer. De plus, je suis présidente du CES du PhD en Sciences de la vie 2016-2019. Je serai en sabbatique pour 2019-2020 et reprendrai la direction du programme de Doctorat pour un autre mandat de 3 ans à partir de juillet 2020. Cette année me permettra d'établir de nouveaux projets au laboratoire, de développer des modèles animaux, de mettre en place la collaboration pour les échantillons cliniques. Nous sommes dans une belle période au laboratoire avec l'identification d'une cible thérapeutique pour le cancer du rein et je compte présenter ses travaux dans des congrès internationaux.

Financement : Je prévois soumettre une demande de subvention à l'alliance VHL, à la Société de recherche sur le cancer en février 2019 et aux IRSC.

3. OBJECTIFS POUR L'ANNÉE 2019-2020 *Principaux objectifs visés

Objectif	Description
Publication*	Publier 3-4 articles scientifiques
Congrès	Provincial, National et International
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. Renouvellement de la Chaire 2020
Laboratoire	Je serai au laboratoire cette année durant ma sabbatique et continuerai mon encadrement auprès de mes étudiants. Je suis également en période de recrutement d'étudiants
Financement	Demande de subventions nationales