

**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, 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 et obtenu ma permanence et promotion au titre de professeure agrégée en 2017. Mon laboratoire est situé au 4<sup>e</sup> étage du Centre de médecine de précision NB (CMPNB) en compagnie des équipes de l'IARC.

Renouvellement de la Chaire. J'ai obtenu un renouvellement pour cette Chaire jusqu'en 2023.

## 1. BILAN

a) *Objectifs fixés en 2021-2022 et résultats obtenus.*

<b>Objectif</b>	<b>Résultats</b>
Publications	<b>Publications</b> : 2 articles provenant de mon laboratoire ont été publiés en 2021-2022 et j'ai contribué sur un autre en 2021
Laboratoire	Nous avons amorcé et obtenu des premiers résultats pour nos études sur les modèles animaux avec 2 protocoles approuvés. Nous avons également obtenu nos premiers échantillons cliniques de patients atteints de cancer du rein (tissus et sang) grâce à un recrutement et un protocole éthique approuvé avec deux médecins collaborateurs de l'Université de Sherbrooke.
Équipe de recherche et Chaire	<b>Comités et réseaux.</b> Je suis toujours membre du Canadian kidney cancer research network, du conseil d'administration de la Société Canadienne du Cancer NB (et maintenant présidente du conseil), et j'ai été nommé Assistant Scientific Director du Beatrice Hunter Cancer Research Institute en janvier 2022. <b>Équipe de recherche.</b> Les deux postdoctorantes se sont trouvées des emplois dans la région de Moncton, j'ai recruté 4 stagiaires d'être en plus de mes 2 étudiants au PhD et une étudiante à la MSc.
Financement	J'ai soumis des demandes de subvention aux IRSC (2), à la FINB (2), FRSNB, FESR
Enseignement	BICH6013/CHIM6015, BICH6032, BICH4413/BICH6423 CFMNB MSP166, 266, 305, 222

b) *Mandat de la Chaire d'études*

Cette Chaire de recherche a été créée pour promouvoir la recherche sur le cancer au NB et augmenter la masse critique de chercheurs sur le cancer 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 à la formation des tumeurs, notamment au niveau du cancer rénal en plus de contribuer au développement des thérapies ciblées. Nous nous concentrons sur les différentes mutations associées aux tumeurs et aux profils génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique de celles-ci. Nous poursuivons notre travail visant le développement de la médecine de précision basée sur nos résultats en vue d'exploiter les vulnérabilités lysosomales des cellules cancéreuses rénales en utilisant des agents thérapeutiques.

c) *Ressources humaines et infrastructure de RDC*

J'ai présentement 2 étudiants au Doctorat en sciences de la vie sous ma supervision, Patric Page et Mathieu Johnson ainsi qu'une étudiante à la Maîtrise, Chloé Girouard. J'ai également supervisé 3 étudiants pour leur stage d'initiation à la recherche (BICH4083/BICH4093) en 2021-2022. Cet été, j'ai embauché 4 étudiantes incluant une stagiaire provenant du CFMNB et une provenant du programme de DSS. Les 2 autres ont terminé leur Baccalauréat et débiteront leur Maîtrise en biochimie en septembre 2022.

Au niveau de l'infrastructure, mon laboratoire est situé au 4<sup>e</sup> étage du CMPNB en compagnie des équipes du Pr. Robichaud et des équipes de l'IARC. Nous avons accès à plusieurs appareils essentiels au fonctionnement de mon laboratoire notamment à l'IARC (salle de culture, ultracentrifugeuse, microscope à fluorescence confocal, appareils qPCR, séquenceur à haut débit et spectrométrie de masse) et au département de chimie et biochimie (luminomètre, cytomètre de flux et animalerie). Nous avons également acquis une chambre à hypoxie cette année qui nous permettra d'évaluer le microenvironnement tumoral.

#### *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. Concrètement, nos travaux ont permis d'identifier la cible du STF-62247 en lien avec les lysosomes, un projet subventionné par les IRSC. De plus, les mutations héréditaires survenant sur le gène VHL sont associées à la maladie VHL, une maladie rare affectant 1 personne sur 36,000. Très peu d'option thérapeutique sont disponibles pour ces patients alors nous proposons d'évaluer l'efficacité du STF-62247 sur certaines mutations typiques, un projet subventionné par l'alliance Canadienne VHL et la Société de recherche sur le cancer. En plus des mutations sur VHL, d'autres modifications de gènes surviennent lors de la progression de la tumeur. Ainsi, nous visons à générer des modèles *in vitro* pour récapituler la génétique des tumeurs rénales afin de pouvoir les caractériser. Finalement, un autre projet identifie et étudie le rôle des microARNs dans le cancer rénal via une subvention de la fondation canadienne du rein.

<b>Projet</b>	<b>Étudiant</b>
Identifier la cible du composé STF-62247 (IRSC)	Nadia Bouhamdani et Dominique Comeau (postdoc)
Caractérisation de l'interaction entre miR-2355 et SUSD4 (FCR et FRSNB)	Patric Page 2017- (PhD) et Thomas Maillet (2021-2022) Mykella Martin (été 2022)
Étudier les mutations impliquées dans l'initiation et la progression des tumeurs rénales (FINB)	Mathieu Johnson 2018- (PhD) Isabella Lemaire (été 2022)
Exploiter les vulnérabilités lysosomales dans la maladie VHL (SRC et Alliance VHL)	Chloé Girouard 2021- (MSc)
Étudier les mécanismes de mort cellulaire en réponse aux inhibiteurs de PIKfyve	Cassandra Smyth 2021-2022 et Chloé Michaud (été 2022)
Démontrer le rôle de PIKfyve dans la migration et invasion	Jolène Cormier (été 2022)

##### Progrès accompli sur le volet recherche durant l'année:

Nous avons publié 2 articles de recherche dans de bonnes revues scientifiques. Un article de revue par les 2 postdoctorantes et un article original par Mathieu Johnson. Les travaux de N. Bouhamdani sur l'identification de la cible seront soumis pour publication à la fin de l'été et ceux des mécanismes de morts cellulaires au début de l'automne. Ces études nous ont permis de développer de nouveaux projets qui seront étudiés par 3 nouveaux étudiants de Maîtrise. Patric Page, étudiant au PhD, a mis en place les modèles animaux et travaillent aussi avec les échantillons de patients. Sa publication est prévue pour l'automne. Mathieu Johnson a développé plusieurs modèles cellulaires utilisant l'approche CRISPR afin d'évaluer l'effet de drogues en lien avec les mutations sur le cancer du rein. Chloé Girouard travaille sur le projet lié à la maladie VHL et prévoit terminer sa Maîtrise à l'hiver 2023. Chloé, Mathieu et Patric ont présenté leurs travaux au congrès de la FRSNB à l'automne 2022. Chloé et Mathieu ont gagné le 2<sup>e</sup> prix. Mathieu a aussi participé au CJCC (UdeMoncton) et à la thèse en 180 secondes. Patric Page revient d'un congrès international au Maine où il a présenté une affiche.

Diffusion de la recherche (pour l'année 2021-2022) :

*Publications*

1. **Johnson M, Nowlan S, Sahin G**, Barnett D, Joy A, Touaibia M, Cuperlovic-Culf M, Avizonis DZ and **Turcotte S\***. Decrease of intracellular glutamine by STF-62247 results in the accumulation of lipid droplets in von Hippel-Lindau deficient cells. **Front. Oncology** 12 (841054), 2022. IF 6.4
2. **Bouhamdani N, Comeau D and Turcotte S**. A compendium of information on the lysosome. **Front Dev Cell Biol** 15 (9), 798262, 2021. IF. 6.6
3. Klionsy DJ..., **Turcotte S** et al., Guidelines for the Use and Interpretation of Assays for Monitoring Autophagy (4<sup>th</sup> Edition). **Autophagy**. 17 (1), 1-382, 2021 IF. 16.06

*Article avec comité de lecture en soumission et préparation*

- **Bouhamdani N, Comeau D and Turcotte S**. Identification of PIKfyve as intracellular STF-62247 target. Sera soumis à Nature communications.
- **Smyth C, Michaud C and Turcotte S**. Characterization of cell death mechanism in response to STF-62247 in VHL-mutated ccRCC. Sera soumis à Cell Death and Differentiation

*Communications – congrès scientifiques (2021-2022):  
(le souligné indique le présentateur)*

1. Turcotte S. Identifying PIKfyve as potential target in clear cell Renal Cell Carcinoma with a loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene, **Lysosomes and Endocytosis, Gordon Research Conference**, Andover, NH, USA, June 2022, Affiche
2. Johnson M et Turcotte S. Cibler les cellules déficientes en SETD2 à l'aide d'inhibiteurs de PIKfyve. CJCC (virtuel) mars 2022.
3. Johnson M and Turcotte S. Targeting lysosomes with STF-62247 in SETD2 deficient cells, **conférence annuelle de la FRSNB**, Nov 2021. Affiche
4. Girouard C and Turcotte S. Exploiting lysosomal vulnerabilities as a new therapeutical approach against hereditary kidney cancer with von Hippel-Lindau disease. **conférence annuelle de la FRSNB**, Nov 2021 Affiche (Prix)
5. Page P and Turcotte S. miR 2355-5p regulates tumor growth and angiogenesis in VHL-inactivated ccRCC. **conférence annuelle de la FRSNB**, Nov 2021 Affiche (Prix)

*e) Autres activités, développement international et services à la collectivité*

Développement de collaborations

- Drs Riazalhosseini, Brimo et Tanguay à l'Université McGill pour l'étude de la cible du STF-62247 dans une banque comprenant 500 tissus provenant de patients atteints de cancer du rein.
- Dr Patrick Richard au CHUS (Sherbrooke) Recrutement d'échantillons cliniques (sang, tissu) provenant de patients atteints de cancer du rein (protocole approuvé)
- Dr Erinn Rankin à l'Université Stanford en Californie pour l'étude du STF sur la formation des métastases dans un modèle murin.
- Dr Alexi Surette au CHU-Dumont. Dr Surette est pathologiste et nous avons obtenu une subvention pour l'analyse d'échantillons cliniques.

Services à la collectivité

2022-2025	Assistant Scientific Director, Beatrice Hunter Cancer Research Institute (NB)
2022	Co-présidente comité organisateur de la journée recherche 1 <sup>er</sup> cycle (UdeMoncton)
2021-2023	Présidente CES Maîtrise en chimie et biochimie

2020- Management Advisory Council, BHCRI  
 2019- Membre du conseil d'administration de la Société Canadienne du Cancer  
 2017- Déléguée universitaire des IRSC

Comité d'évaluation

2020- Bourse postdoctorale des IRSC  
 2020- Bourse CRTP étudiants gradués BHCRI  
 2015- Subvention biomédicale Fondation canadienne du rein  
 2020-2021 Prix d'excellence étudiante département de chimie et biochimie

Participation à des équipes de recherche (depuis 2012) :

Kidney Cancer Research Network of Canada

*f) Financement*

**Principal applicant**

Organisme	Titre	Montant et durée
<b>IRSC</b>	Characterization of PIKfyve as novel therapeutic targets in ccRCC	<b>985,000</b> 2022-2027 Non-obtenu
<b>FESR</b> Subvention stratégique	Étudier un lien entre l'autophagie et les modifications de la chromatine dans le mésothéliome pleural lié à l'exposition à l'amiante	<b>10,000</b> 2022-2023
<b>FINB</b> Assistanat à la recherche	PIKfyve inhibition as a novel therapeutic approach to treat kidney cancer	<b>60,000</b> 2022-2024
<b>FRSNB</b> (subvention transitoire)	Targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive renal cell carcinoma: Opportunity for precision medicine in kidney cancer	<b>35,000</b> 2021-2022
<b>CFMNB (DUO)</b>	Démontrer le potentiel thérapeutique de PIKfyve dans le cancer du rein	<b>25,000</b> 2021-2023
<b>FINB</b> Fond d'urgence COVID-19	Precision medicine in kidney cancer: targeting lysosomal vulnerabilities in aggressive tumours	<b>34,000</b> 2020-2022
<b>Mitacs Acceleration</b>	Identifying a novel role for the VHL protein in phosphoinositide metabolism and its potential as a personalized therapeutic strategy in kidney cancer	<b>135,000</b> 2020-2023
<b>SRC- Alliance VHL Canada*</b>	Harnessing lysosomal vulnerabilities as a potential new therapeutic approach in hereditary renal cell carcinoma with von Hippel-Lindau disease	<b>120,000</b> 2020-2022

\*Le financement obtenu par cette subvention a été attribué par la Société de recherche sur le cancer en partenariat avec l'Alliance Canadienne VHL. Une seule demande a été approuvée lors de ce concours.

**2. OBJECTIFS POUR L'ANNÉE 2022-2023 \*Principaux objectifs visés**

Objectif	Description
<b>Publication*</b>	Publier 2-3 articles scientifiques avec révision par les pairs
<b>Congrès</b>	Participer à des congrès nationaux et internationaux
<b>Laboratoire</b>	Continuer le recrutement d'étudiants gradués et postdoctorants. Trois prévoient graduer cette année.
<b>Financement</b>	Demande de subventions nationales (IRSC, SCC et Fondation Canadienne du rein) et internationales (alliance VHL, DoD) sont prévues
<b>Chaire*</b>	Continuer mon implication au sein des différents organismes (évaluation de bourse, de subvention) et d'équipes de recherche (réseaux canadiens). De plus, des collaborations sont envisagées avec l'arrivée de la nouvelle personne pour la Chaire en médecine de précision
<b>Enseignement</b>	Présidente CES MSc (H2023) et PhD sciences de la vie (A2022) Cours BICH4413/BICH 6423 Cours CFMNB MSP 166, 266, 305, 222