

## **Analyse de données NGS dans des cellules tumorales pour l'étude du récepteur nucléaire ERR $\alpha$ , modulateur de la progression du cancer**

### **Lieu du stage**

Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon  
ENS de Lyon - CNRS UMR 5242 - INRA USC 1370  
32-34 avenue Tony Garnier  
69007 Lyon

### **Encadrant**

Catherine Cerutti (Equipe Jean-Marc Vanacker)      catherine.cerutti@ens-lyon.fr

### **Résumé du projet**

L'équipe cherche à comprendre le rôle fonctionnel du récepteur nucléaire ERR $\alpha$  et son mécanisme en tant que facteur de transcription. ERR $\alpha$  possède un domaine de liaison à l'ADN central et conservé ainsi qu'un domaine de liaison putative en C-terminal permettant le contact avec des co-activateurs nécessaires pour l'activation de la transcription (1). Cependant aucun ligand naturel n'a été identifié faisant de ERR $\alpha$  un récepteur "orphelin" qui active la transcription de ses cibles de façon ligand-indépendante. ERR $\alpha$  contrôle plusieurs processus physiopathologiques *in vivo* comme la différenciation ostéoblastique (2), l'immunité innée (3) et le métabolisme énergétique (4).

Une expression élevée de ERR $\alpha$  est associée à un mauvais pronostic dans différents types de cancers (5–8). En effet, ERR $\alpha$  favorise la progression tumorale, via un rôle dans la prolifération ainsi que dans la migration et l'invasion cellulaire comme l'équipe l'a montré (9,10) dans des cellules MDA-MB-231, lignée tumorale humaine issue d'une tumeur du sein dite triple-négative. Dans ce modèle cellulaire, les travaux récents de l'équipe ont permis d'identifier des co-activateurs. En particulier, l'équipe a montré le rôle d'une histone déméthylase LSD1 et son association avec ERR $\alpha$  dans la migration et l'invasion cellulaire (11). D'autres co-activateurs ou cofacteurs initialement identifiés par approche bioinformatique ont été validés (12) ou sont en cours de validation.

Le projet en cours comporte la détermination des cibles directes de ERR $\alpha$ . Pour ce faire, des données CHIP-seq publiques sur diverses cellules ont déjà été analysées et une première analyse CHIP-seq sur les cellules MDA-MB-231 a été réalisée au laboratoire. Ces dernières données seront complétées dans les mois qui viennent.

De plus, un futur projet comportera l'étude du rôle de ERR $\alpha$  dans les interactions dynamiques entre les cellules cancéreuses et leur environnement *in vivo* chez la souris. Afin de préparer ce nouveau projet, il est nécessaire de mieux connaître les caractéristiques transcriptomiques des cellules tumorales murines. Ceci pourra être fait grâce à la disponibilité de nombreuses données RNA-seq dans les bases de données publiques. Des données issues de cellules tumorales mammaires murines seront sélectionnées afin de caractériser les gènes d'intérêt de l'équipe chez la souris. En particulier, les marqueurs tumoraux du système immunitaire seront recherchés et leur lien de co-expression avec ERR $\alpha$  pourra être précisé.

## Missions

- Effectuer l'analyse d'un nouveau jeu de données ChIP-seq ciblant ERR $\alpha$  dans les cellules MDA-MB-231 et comparer les résultats obtenus avec ceux déjà acquis précédemment
- Sélectionner des données RNA-seq publiques (depuis NCBI-SRA ou EBI-ENA) obtenues dans des lignées cellulaires tumorales murines
- Comparer l'expression des gènes dans ces données avec celles de l'équipe puis déterminer l'expression des gènes d'intérêt et leur co-expression avec ERR $\alpha$

## Compétences requises

- Expérience en analyse de données NGS (Windows, R ou éventuellement python)
- Connaissances en statistique en grande dimension
- Rigueur, organisation, autonomie, maîtrise de l'anglais

## Références

1. Horard B, Vanacker J-M. Estrogen receptor-related receptors: orphan receptors desperately seeking a ligand. *J Mol Endocrinol*. 2003 Dec;31(3):349–57.
2. Carnesecchi J, Vanacker J-M. Estrogen-Related Receptors and the control of bone cell fate. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. [cited 2016 May 25]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720715300265>
3. Sonoda J, Laganière J, Mehl IR, Barish GD, Chong L-W, Li X, et al. Nuclear receptor ERR $\alpha$  and coactivator PGC-1 $\beta$  are effectors of IFN- $\gamma$ -induced host defense. *Genes Dev*. 2007 Jan 8;21(15):1909–20.
4. Giguère V. Transcriptional Control of Energy Homeostasis by the Estrogen-Related Receptors. *Endocr Rev*. 2008 Oct 1;29(6):677–96.
5. Ariazi EA, Clark GM, Mertz JE. Estrogen-related Receptor  $\alpha$  and Estrogen-related Receptor  $\gamma$  Associate with Unfavorable and Favorable Biomarkers, Respectively, in Human Breast Cancer. *Cancer Res*. 2002 Nov 15;62(22):6510–8.
6. Bianco S, Sailland J, Vanacker J-M. ERRs and cancers: Effects on metabolism and on proliferation and migration capacities. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012 Jul;130(3–5):180–5.
7. Cavallini A, Notarnicola M, Giannini R, Montemurro S, Lorusso D, Visconti A, et al. Oestrogen receptor-related receptor alpha (ERR $\alpha$ ) and oestrogen receptors (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) exhibit different gene expression in human colorectal tumour progression. *Eur J Cancer*. 2005 Jul;41(10):1487–94.
8. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kumagai J, Ogushi T, Horie-Inoue K, et al. Increased expression of estrogen-related receptor alpha (ERRalpha) is a negative prognostic predictor in human prostate cancer. *Int J Cancer*. 2007 Jun 1;120(11):2325–30.
9. Bianco S, Lanvin O, Tribollet V, Macari C, North S, Vanacker J-M. Modulating Estrogen Receptor-related Receptor- $\alpha$  Activity Inhibits Cell Proliferation. *J Biol Chem*. 2009 Aug 28;284(35):23286–92.
10. Sailland J, Tribollet V, Forcet C, Billon C, Barenton B, Carnesecchi J, et al. Estrogen-related receptor  $\alpha$  decreases RHOA stability to induce orientated cell migration. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Oct 21;111(42):15108–13.
11. Carnesecchi J, Forcet C, Zhang L, Tribollet V, Barenton B, Boudra R, et al. ERR $\alpha$  induces H3K9 demethylation by LSD1 to promote cell invasion. *Proc Natl Acad Sci*. 2017 Nov 4;114(15):3909–14.
12. Zhang L, Carnesecchi J, Cerutti C, Tribollet V, Périan S, Forcet C, et al. LSD1-ERR $\alpha$  complex requires NRF1 to positively regulate transcription and cell invasion. *Sci Rep*. 2018 Jul 3;8(1):10041.