

Proposition sujet de thèse pour concourir au concours pour l'allocation de recherche de l'ED Sciences de la vie et de la santé - ED 414, Université de Strasbourg

Laboratoire d'accueil : Unité Inserm 1113, Strasbourg

Equipe Développement, Cancer et Cellules Souches

Responsable : M. Plateroti

Contact : plateroti@unistra.fr; website : <https://u1113-inserm.fr/fr/dcc/>

Sujet de thèse : Le récepteur nucléaire TR α 1 dans l'intestin normal et le cancer du côlon

Les cancers colorectaux (CCR) sont caractérisés par une fréquence élevée, une forte sévérité au diagnostics et par des rechutes fréquentes après chimiothérapies. Par conséquent, une meilleure connaissance de leur biologie est nécessaire pour développer des thérapies plus efficaces.

L'épithélium de l'intestin grêle et du colon se caractérise par un renouvellement perpétuel assuré par la présence de cellules souches (CS) situées au fond des cryptes intestinales. En condition d'homéostasie, les CS assurent l'intégrité du tissu épithélial et coordonnent l'autorenouveaulement, prolifération, migration et différenciation cellulaire. Ces processus dépendent de l'intégration de plusieurs voies signalétiques telles que Wnt, Notch et BMP ; les dérégulations de ces mêmes voies sont impliquées dans tumorigenèse intestinale. En effet, il est généralement admis que les CCR sont initiés par un dysfonctionnement des CS, entraînant leur transformation en CS cancéreuses (CSC) ou cellules initiatrices des tumeurs (CIT), qui jouent un rôle dans la récurrence tumorale, la dissémination métastatique et la résistance aux traitements. Par conséquent, cibler les CSC/CIT est aujourd'hui une priorité thérapeutique majeure pour un traitement anticancéreux efficace.

Notre laboratoire a fortement contribué à ce domaine en étudiant l'importance du signal dépendant des hormones thyroïdiennes (HT) dans le développement et l'homéostasie intestinale. Les HT agissent par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires des hormones thyroïdienne TR, qui sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par l'hormone T3. Des études fonctionnelles sur des animaux génétiquement modifiés ont montré que le récepteur nucléaire TR α 1 contrôle l'équilibre entre la prolifération et la différenciation des cellules de cryptes intestinales par une action sur les voies Wnt et Notch. En outre, l'expression ectopique de TR α 1 dans les animaux mutants Apc (souris vil-TR α 1/Apc) est responsable de l'accélération du processus tumoral ainsi que des tumeurs plus agressives par rapport aux simple mutants Apc. Plus récemment, nous avons également caractérisé la signature moléculaire des tumeurs murines exprimant TR α 1 et confirmé la corrélation directe avec l'activité Wnt et les marqueurs de CS(C). En parallèle, nous avons démontré dans des cohortes de CCR de patients l'expression augmentée de TR α 1 et une corrélation positive entre l'expression de TR α 1 et l'activité de Wnt, validant ainsi la pertinence des observations fondamentales dans la clinique.

Globalement, ces données suggèrent fortement que TR α 1 participe aux processus pathologiques responsables de l'initiation et de la progression tumorales. Cependant, nous n'avons pas encore une vision moléculaire complète des mécanismes impliqués dans son action. Ainsi, nous proposons d'analyser les sites de liaison de TR α 1 sur la chromatine dans l'intestin normal et évaluer les changements éventuels dans les cancers.

Les objectifs de cette proposition sont:

- Étudier les mécanismes moléculaires de l'action TR α 1 sur la chromatine *in vivo* par CHIP-seq;
- Analyser les propriétés des cellules exprimant TR α 1 dans la muqueuse intestinale normale et dans les cancers.

Mots clés: Cellules souches; Cellules souches cancéreuses; cancer du colon ; Récepteur nucléaire des hormones thyroïdiennes

Proposal for a PhD fellowship awarded by the ED Life and Health Science- ED 414, University of Strasbourg

Laboratory : Inserm U1113, Strasbourg

Team: Development, Cancer and Stem Cells

Responsible : M. Plateroti

Contact : plateroti@unistra.fr; website : <https://u1113-inserm.fr/en/dcc/>

Proposal: The TR α 1 nuclear receptor in normal intestine and colon cancer

Colorectal cancer (CRC) displays high frequency, strong severity and relapse to current therapies. Hence, a better knowledge of its biology is needed to develop more efficient therapies.

The intestinal epithelium is characterized by its perpetual renewal through adult multipotent stem cells (SC). Their correct functioning ensure coordinated cell proliferation, migration and differentiation through complementary Wnt, Notch and BMP signaling pathways. Deregulation of these same pathways is involved in tumorigenesis. In fact, it is generally thought that CRC is initiated with the dysfunctioning of SCs and their transformation into Cancer Stem Cells (CSCs) acquiring properties of tumour initiating cells, which may be at the basis of tumour relapse as well as of tumour dissemination to form metastases. The CSC concept received strong support in mouse models and in human CRC. Thus, eliminating CSC is now thought to be a prerequisite for a successful therapy.

Our laboratory has strongly contributed to this field by studying the importance of the signal dependent upon thyroid hormones (THs) in gut development and homeostasis. THs act *via* the thyroid hormone nuclear receptors TRs, which are T3-modulated transcription factors. Functional studies on knockout animals showed that the TR α 1 nuclear receptor controls the balance between cell proliferation and cell differentiation in the intestinal crypt cells through an action on Wnt and Notch pathways. Moreover, TR α 1 ectopic expression in Apc-mutant animals (*vil*-TR α 1/Apc mice) is responsible for the acceleration of the Apc-dependent carcinogenic process as well as for more aggressive tumors compared with the simple Apc mutants. More recently, we also characterized the molecular signature of TR α 1-expressing murine tumors that includes Wnt, Notch and stem cell markers, demonstrated in cohorts of CRC patients a significant up-regulation of TR α 1 and a positive highly significant correlation between TR α 1 expression and Wnt activity, therefore validating the relevance of the fundamental observations in clinics.

Altogether these data strongly suggest that TR α 1 participates in the pathological processes leading to tumour initiation and progression. However, we still lack a strong molecular view of the mechanisms involved in its action. Thus, we propose to analyse the global TR α 1-binding on chromatin in physiological conditions and the eventual changes in cancers.

The aims of this proposal are:

- Study the molecular mechanisms of TR α 1 action on chromatin *in vivo* by ChIP-seq;
- Studies of the properties of the TR α 1-expressing cells in normal intestinal mucosa and in cancers.

Key words : Stem cells ; cancer stem cells ; colon cancer ; Thyroid hormone nuclear receptor