**Florence Cammas, IRCM**

**RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE DES RÉTROVIRUS ENDOGÈNES DANS LE FOIE, IMPACT SUR LA TUMORIGÉNÈSE HÉPATIQUE**

La chromatine est une structure nucléo-protéique complexe qui contient toutes les informations génétiques et épigénétiques nécessaires pour établir et maintenir l’identité cellulaire. Il n’est donc pas surprenant que de nombreuses altérations de cette structure chromatinienne aient été liées au développement de cancers. En particulier, plusieurs études récentes suggèrent que l’organisation du noyau en d’une part, l’euchromatine transcriptionnellement compétente et d’autre part l’hétérochromatine essentiellement silencieuse joue un rôle fondamental dans l’homéostasie cellulaire (Hildebrand & Dekker, 2020). L’hétérochromatine est caractérisée par un fort enrichissement en protéines de la famille de HP1 (Heterochromatin Protein 1) qui sont essentielles pour son établissement et sa maintenance. Au labo, nous avons récemment démontré, via l’inactivation des gènes codant pour les HP1 spécifiquement dans les hépatocytes que ces protéines sont essentielles pour prévenir la tumorigénèse hépatique chez les souris et que dans un modèle cellulaire dérivé d’hépatocytes BMEL (Bipotential Mouse Embryonic Liver cells), la perte des HP1 conduit à un échappement à la sénescence induite par la sur-expression d’oncogènes (Saksouk et al, 2020). Dans cette étude nous avons démontré que la perte des HP1 conduit à la réactivation d’un set spécifique de rétrotransposons, essentiellement de la famille des Rétrovirus Endogènes (ERV) et la sur-expression de gènes à proximité. Finalement en utilisant la technologie 3C (Chromosome Conformation Capture), nous avons démontré que certains ERVs se conduisent comme des enhancers caractérisés par un profil épigénétique dépendant des HP1 (Calvet et al., 2022). Nous posons donc l’hypothèse que la tumorigénèse induite par la perte des HP1 pourrait dépendre de la réactivation de certains rétrotransposons. Le projet de thèse que nous proposons est dans la continuité de ces travaux et sera sous la supervision de Florence Cammas dans l’équipe d’Eric Julien à l’IRCM. Ce projet sera de caractériser globalement les mécanismes moléculaires et la relevance fonctionnelle de la réactivation des rétrotransposons liés à la perte des HP1. Grâce à des technologies de pointe de type RNA-seq, ChIP-seq (et qPCR), de méthodes dérivées de 3C et le CRISPR-Cas9, le projet sera d’identifier les séquences, les profils épigénétiques et les facteurs de transcription nécessaires à l’activité des rétrotransposons dépendants d’HP1. Il s’agira de plus d’étudier l’impact de ces rétrotransposons sur l’expression du génome et la tumorigénèse hépatique. Ce projet est d'un intérêt majeur puisque de nombreuses études suggèrent un rôle important de la réactivation des rétrotransposons dans le développement de cancers (Grundy et al., 2021) et que nous avons à notre disposition des modèles d'un valeur inestimable pour aborder ces questions in vivo et ex vivo.

**EPIGENETIC REGULATION OF ENDOGENOUS RETROVIRUS IN LIVER, IMPACT ON LIVER TUMORIGENESIS**

Chromatin is a complex nucleo-proteic structure that encodes for all the genetic and epigenetic information essential for cell identity and as such, it is not surprising that many chromatin alterations have been linked to cancer development. In particular, several recent studies suggest that the structural organization of the nucleus into the transcriptionally competent euchromatin and the silent heterochromatin is essential for cellular homeostasis (Hildebrand & Dekker, 2020). Heterochromatin is strongly enriched in the highly evolutionary conserved HP1 (Heterochromatin Protein 1) proteins that are essential for its establishment and maintenance. In the lab, we have recently demonstrated that the inactivation of HP1 encoding genes specifically within hepatocytes, leads to liver tumorigenesis in mice and showed in a hepatocyte cellular model BMEL (Bipotential Mouse Embryonic Liver cells) that this loss of HP1 leads to the escape to senescence induced by the expression of oncogenes (Saksouk et al, 2020). In this study, we demonstrated that the loss of HP1 lead to reactivation of a specific set of retrotransposons, mainly of the Endogenous Retro Virus (ERV) family and to the upregulation of specific genes in their vicinity. Finally, using 3C (Chromosome Conformation Capture) technology, we demonstrated that some of these ERV behave as enhancers characterized by a specific HP1-dependent epigenetic landscape (Calvet et al., 2022). We therefore hypothesized that these reactivated ERVs could be involved in the phenotype of tumorigenesis induced by the loss of HP1. The research project that we propose is the continuation of these findings and will be carried out under the supervision of Florence Cammas in the team of E. Julien at the IRCM. The project will be to better characterize the molecular mechanisms and functional relevance of the global HP1-dependent reactivation of retrotransposons. Using cutting edge technologies such as RNA-seq, ChIP-seq (and qPCR), 3C-derived technologies as well as CRISPR-Cas9 genome editing technology, this project will aim at characterizing the specific sequences, epigenetic features and transcriptional factors that underlie the activity of HP1-dependent retrotransposons and their impact on genome expression and liver tumorigenesis. This project is of high interest as several studies have suggested some implications of retrotransposons reactivation in cancer development (Grundy et al., 2021) and that we have invaluable tools to address this issue both in vivo and ex vivo.