

Recrutement de l'oncogène TLX3 dans les enhancers tissus spécifiques via ETS1 chez les LAL-T

Introduction

La leucémie lymphoblastique des cellules T (LAL-T) est une tumeur maligne agressive des thymocytes caractérisée par un nombre élevé des cellules de la moelle osseuse et les cellules blastique circulantes. LAL-T présente environ 15% et 25% de tout les cas chez les enfants et les adultes, respectivement. La leucémie des thymocytes est causée par plusieurs altérations génétiques et de nombreux facteurs de transcriptions d'activation ou d'inhibition de certains gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, la différenciation et la prolifération.

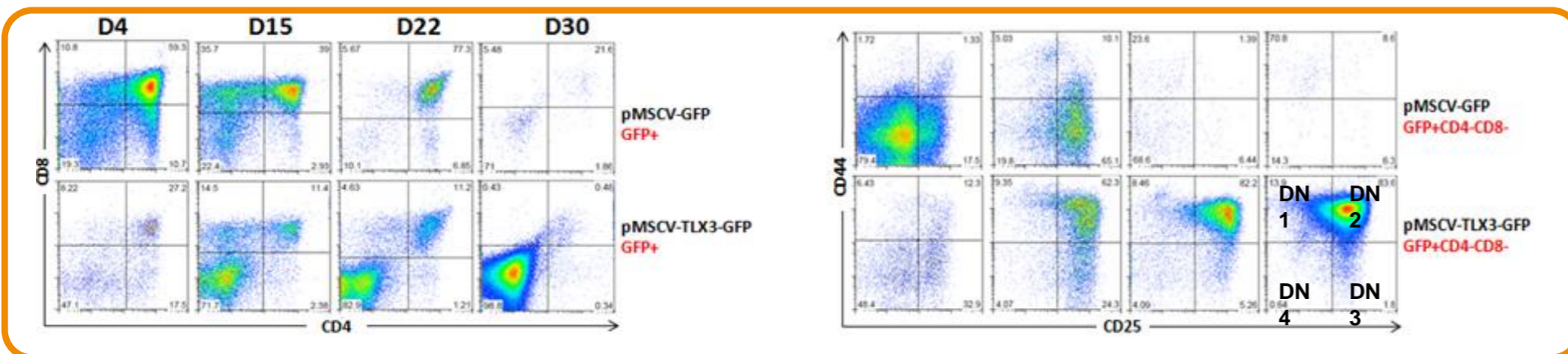
On a observé que le gène TLX3 est surexprimé dans LAL-T et associé au blocage de la différenciation des cellules T. TLX3 est un facteur de transcription qui joue un rôle fondamental durant le développement de la rate et les tissus neuronaux. Une étude précédente du laboratoire a montré que TLX3 interagit avec le facteur de transcription lymphoïde spécifique ETS1. Cette interaction conduit à l'inactivation du gène TCR alpha, qui est nécessaire à la différenciation normale des cellules T.

Méthodes

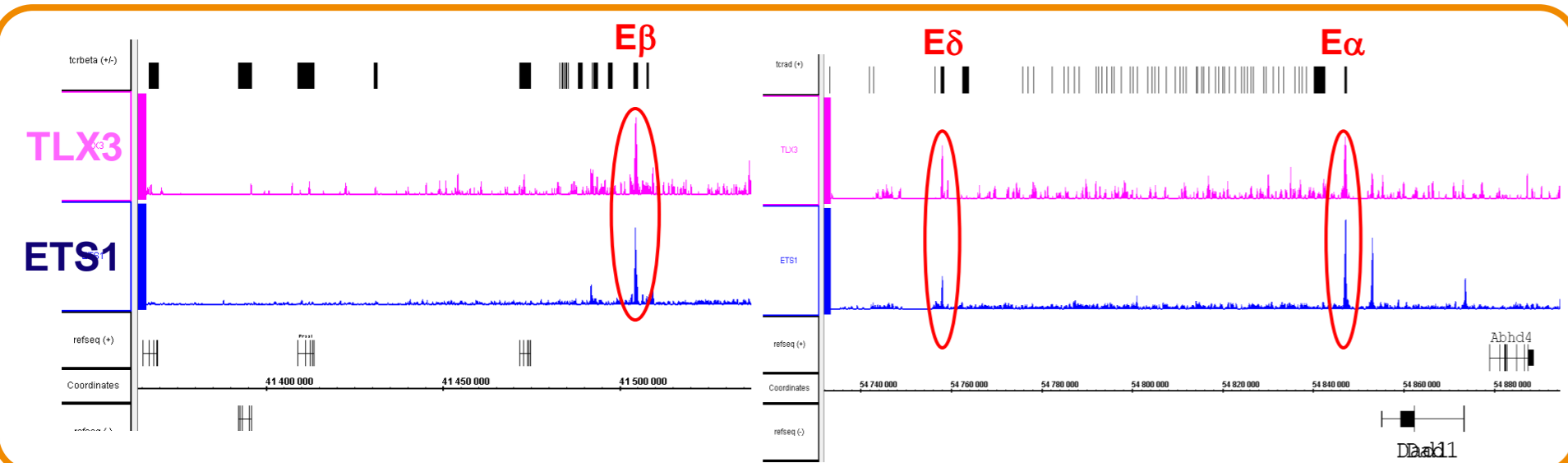
- Dans le but de mieux comprendre le rôle de TLX3 dans le développement des LAL-T le laboratoire CIML a développé un modèle de leucémie chez la souris dans le quel TLX3 est exprimait de façon ectopique (infection rétroviral) dans les populations précoces des cellules T.
- Comme attendu la surexpression de TLX3 conduit à un blocage de la différenciation et à une immortalisation des cellules TLX3+.
- Ces cellules on été utilisées dans des approches de Chromatine Immuno-Précipitation séquençage (ChIP – Seq) et de Transcriptome afin d'identifier les sites TLX3 et ETS1, analyser l'interaction génomique entre ces deux facteurs de transcriptions et déterminer les gènes cibles directes / indirectes et caractériser les différents voies de régulations affectées par TLX3 au cours de LAL-T.

Résultats

FACS vérification de la différenciation après la surexpression du TLX3 dans les thymocytes précoces chez les souris : un blocage de la différenciation des lymphocytes dans le stade DN et une immortalisation stable même après plusieurs mois.



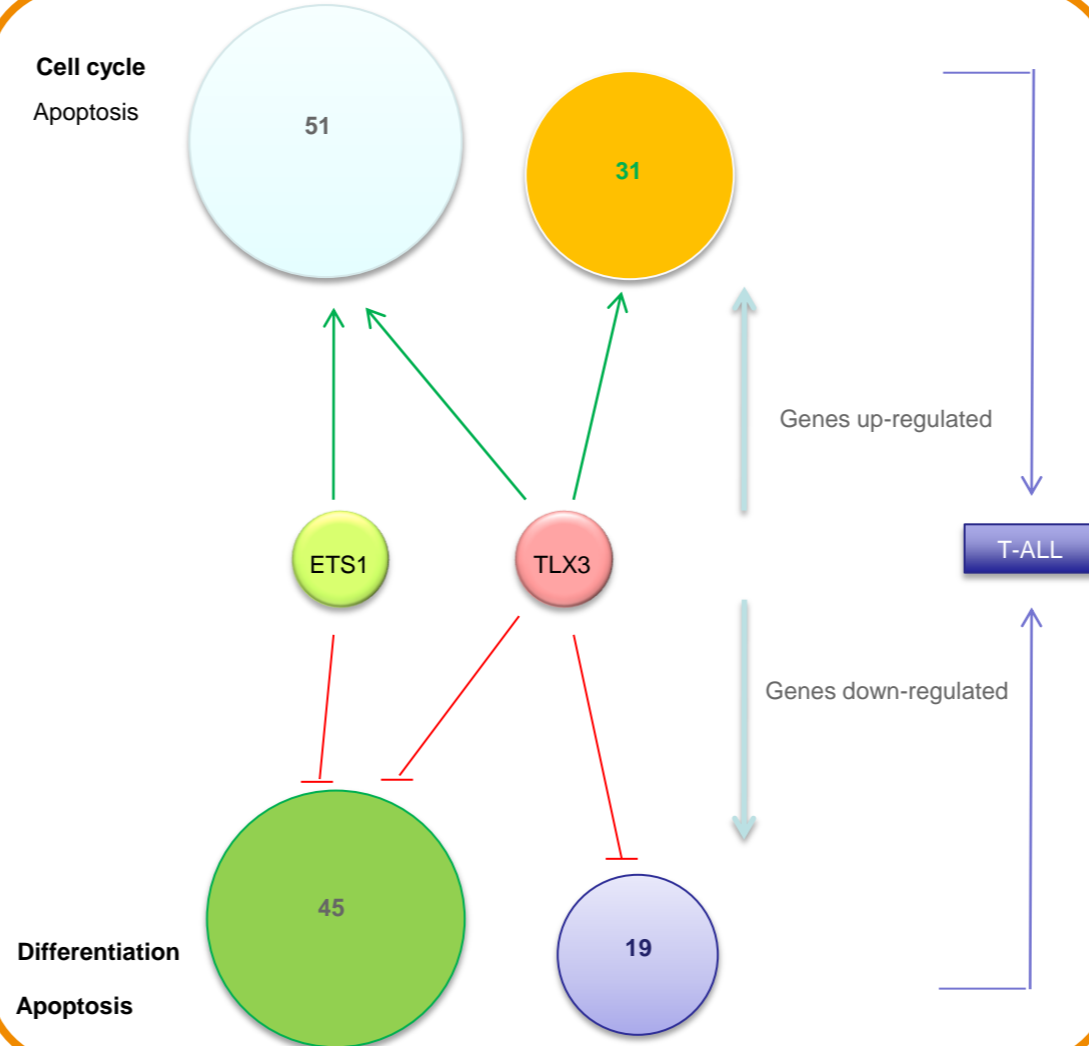
Profils des cibles de TLX3 à l'échelle génomique: les enhancers tissu spécifique T les plus connus sont liés au TLX3 et au ETS1.



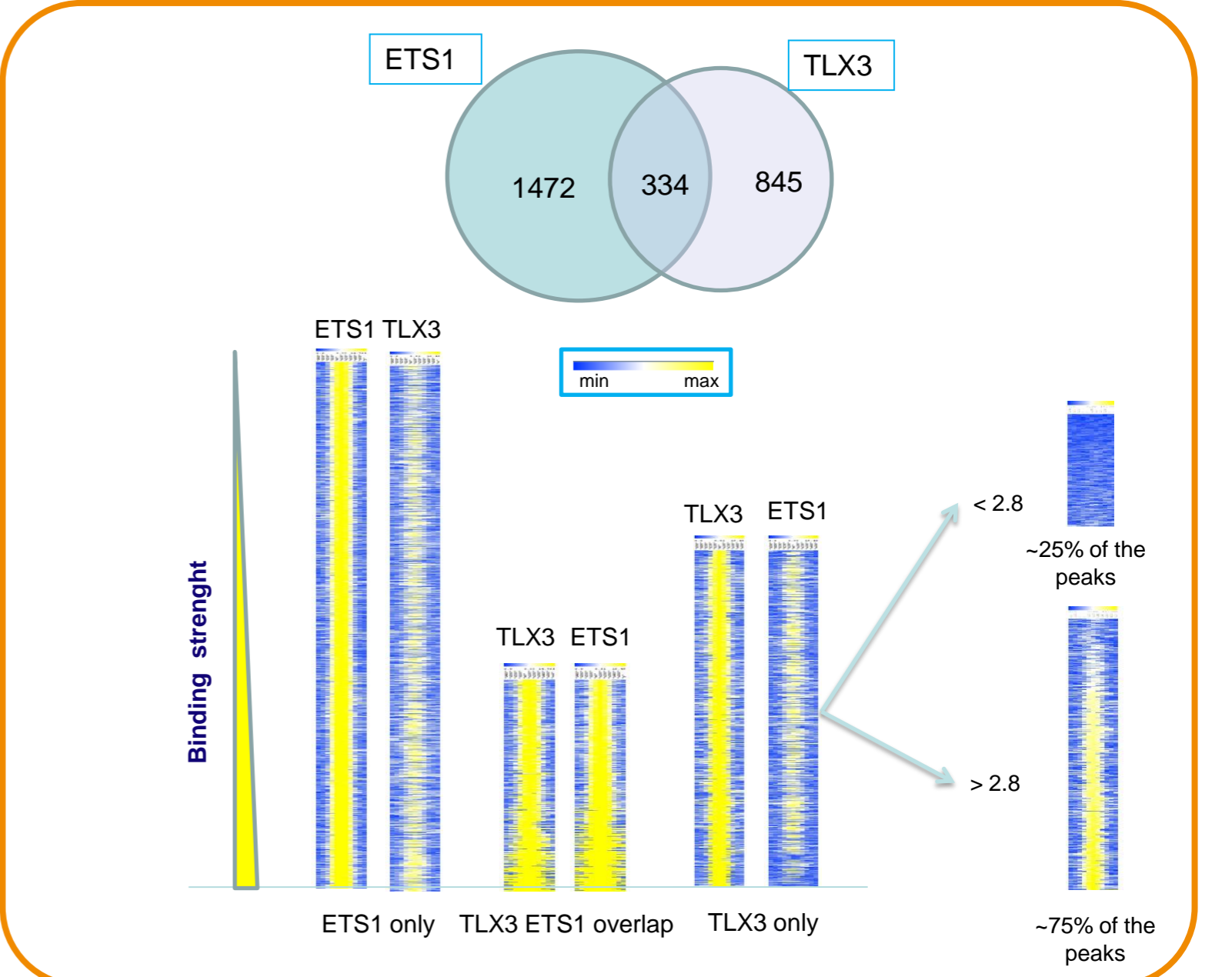
Motifs : Un enrichissement pour les motifs ETS1 et RUNX1 au niveau des régions fixées par TLX3. Sachant que le complexe ETS1/RUNX1 est le principal médiateur du développement normal des lymphocytes T.

Regions	E-Value	LOGO	TF	P-Value
ETS1 ONLY (1472 peaks)	8.1e-262 300 sites		ETS Family	4.26e-05
	1.7e-161 300 sites		RUNX1	3.63e-12
ETS1-TLX3 OVERLAP (334 peaks)	5.4e-156 300 sites		RUNX1	5.89e-09
	2.9e-028 300 sites		ETS Family	3.12e-06
TLX3 ONLY (845 peaks)	9.3e+012 300 sites		RUNX1	6.33e-05
	6.8e+031 300 sites		ETS Family	0.00049

Transcriptome: TLX3 induit une dérégulation des gènes impliqués dans le control du cycle cellulaire (surexpression), l'apoptose et la différenciation T (répression).



Genome-wide mapping des cibles communes de TLX3 et ETS1 : 1/3 des cibles sont hautement liées et 1/3 faiblement liées (Co-localisation).



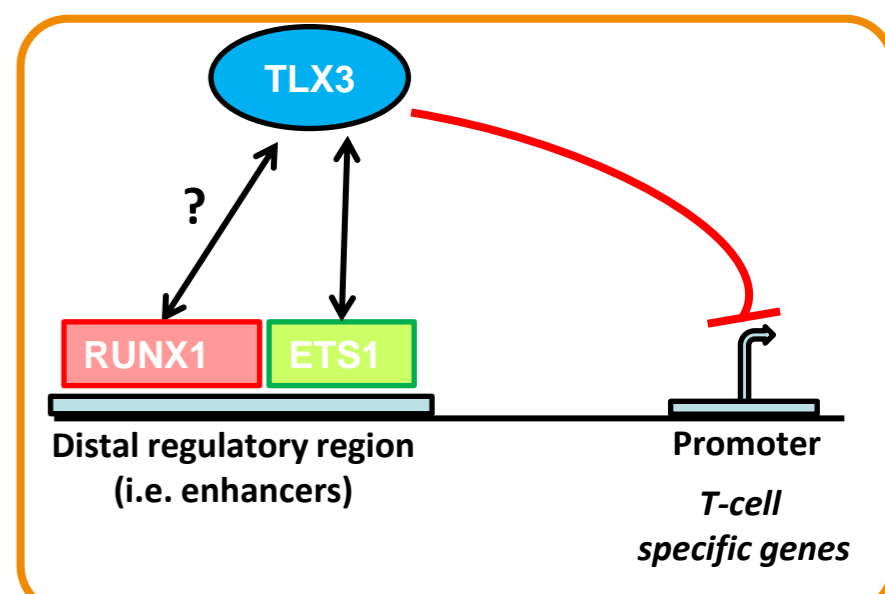
Les perspectives

Ce travail a des objectifs à la fois cliniques et fondamentaux:

- Déterminer les événements précis qui ont lieu dans la genèse de la leucémie lymphoblastique aiguë,
- Améliorer l'application clinique des facteurs de risque connus et agents anti-leucémiques
- Identifier un schémas thérapeutique qui pourrait stimuler les taux de guérison généralement faibles chez les adultes et sous-groupes d'enfants atteints de leucémie à haut risque.

Conclusion

Notre étude des mécanismes moléculaires et des voies dérégulées par TLX3 a montré que notre modèle murin a un phénotype DN3-like, une co-occurrence des facteurs TLX3 et ETS1 à l'échelle du génome et surtout au niveau des régions distales (i.e. enhancers) et un enrichissement pour les motifs ETS1 et RUNX1 au niveau des régions fixées par TLX3 suggérant que c'est le complexe ETS1/RUNX1 qui serait responsable du recrutement de TLX3 sur des cibles lymphoïde spécifiques. Le recrutement de TLX3 induit une dérégulation des gènes impliqués dans le control du cycle cellulaire, l'apoptose et la différenciation T. Ces résultats suggèrent un lien étroit entre le processus de la lymphogénese T (un processus tissu spécifique) et l'oncogenèse des lymphocytes T. Cette observation est appuyée par le fait que TLX3 est recruté, à l'échelle du génome, au niveau des cibles naturelles du complexe ETS1/RUNX1, le principal médiateur du développement normal des lymphocytes T. Toutefois, ce lien pourrait se révéler être une arme contre la leucémie, en raison des connaissances accumulées sur la fonction des gènes et des voies au cours du développement LAL-T, en offrant des solutions thérapeutiques utiles.



Auteur

Mohamed BELHOCINE
Bioinformaticien et généticien
Centre d'Immunologie Marseille Luminy - France,
Université de la Méditerranée, Aix-Marseille II