

Comment un suppresseur de tumeur se prend au jeu de la prolifération leucémique chez l'homme

Françoise Pflumio, Sophie Kusy, Bastien Gerby, Paul-Henri Roméo

Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire,
UMR967 Inserm/Université Paris 7 et Paris 11, CEA,
18, route du Panorama,
92260 Fontenay-aux-Roses, France.
francoise.pflumio@cea.fr

> Le développement leucémique est classiquement vu comme le résultat de l'accumulation de plusieurs anomalies génétiques qui altèrent l'expression d'un ensemble de gènes codant pour des protéines impliquées dans la différenciation, la prolifération, l'apoptose et le cycle cellulaires. Certaines de ces anomalies génétiques touchent des gènes codant des protéines qui ont un rôle essentiel dans le développement normal du tissu considéré. Les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T) constituent une pathologie hémato-logique dont le pronostic reste péjoratif, surtout en cas de rechute. Ces leucémies résultent de la prolifération non régulée de progéniteurs du lignage lymphocytaire T, bloqués à certaines étapes de la différenciation thymique.

TAL1 et LAL-T : une énigme pour les souris

L'expression anormale du facteur de transcription appelé *stem cell leukemia* (SCL) ou *T-cell acute leukemia 1* (TAL1) dans le lignage T est l'anomalie la plus récurrente dans les LAL-T, puisque la protéine TAL1 est détectée dans les cellules leucémiques de 30 à 60 % des patients. TAL1, dont le gène a été cloné à l'origine à partir d'une translocation détectée chez un patient souffrant de LAL-T, est un régulateur-clé de l'hématopoïèse embryonnaire et adulte normale [1]. Chez l'adulte, malgré une longue controverse [2, 3], le rôle de TAL1 dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) a été récemment confirmé : ce facteur de transcription assurerait le maintien des CSH en préservant leur quiescence [4]

et/ou en limitant leur apoptose [5]. TAL1 participe aussi à la régulation moléculaire des différenciations érythroïde, mégacaryocytaire et granulo-monocytaire [1] et il n'est pas exprimé au cours des différenciations lymphocytaires T et B [6]. Sur le plan mécanistique, TAL1 régule la transcription de nombreux gènes codant des protéines impliquées dans la différenciation, l'apoptose ou le cycle cellulaire en participant à la formation de complexes transcriptionnels contenant des protéines telles que GATA1, 2 ou 3, Idb1, LM01/2 et un membre de la famille E2A [1]. Le mécanisme d'action de TAL1 dans le développement leucémique T est longtemps resté une énigme, en particulier parce que la surexpression de TAL1 dans les modèles murins de différenciation lymphocytaire T ne provoquait la leucémie observée chez l'homme qu'avec une très faible pénétrance. Les protéines de la famille E2A étant nécessaires pour assurer un développement lymphocytaire normal, il a été proposé depuis longtemps que l'expression aberrante de TAL1 dans les cellules lymphoïdes T provoque la formation d'hétérodimères TAL1/E2A. Cette interaction détournerait les protéines de la famille E2A de leur fonction première dans la lymphopoïèse T normale, entraînant un blocage de la différenciation et une prolifération excessive. Cette assertion est liée à des faits expérimentaux : les souris dépourvues du membre E47 de la famille E2A développent des leucémies T et la surexpression de la protéine Id1 qui titre les membres de la famille E2A provoque des leucémies T chez la souris [7, 8].

NKX3.1, la cible inattendue de TAL1 dans les LAL-T humaines

Mais ce qui est vrai chez la souris, est-il toujours vrai chez l'homme ? La réponse est bien sûr non ! En utilisant des techniques de transcriptomes comparatifs entre des lignées cellulaires issues de LAL-T humaines exprimant TAL1, mais modifiées génétiquement pour diminuer cette expression, nous avons mis en évidence le lien entre l'expression de TAL1 et l'expression des transcrits codant pour la protéine NKX3.1, connue comme un suppresseur de tumeur dans les cancers de la prostate [9]. Cette expression anormale de NKX3.1 dans les LAL-T humaines avait été préalablement observée dans une étude d'expression de transcrits à haut débit, réalisée dans une large cohorte de LAL-T exprimant TAL1 [10]. Par des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine, nous avons pu établir que TAL1 pouvait directement contrôler l'expression de NKX3.1 en se liant à la protéine GATA3 fixée sur une région régulatrice du gène NKX3.1 et en modifiant localement la structure chromatiniennne de cette région régulatrice. De fait, l'interaction TAL1/GATA3 sur cette région permet la formation d'un complexe transcriptionnel contenant les protéines Idb1 et LM01 ou 2, complexe qui rend cette région permissive à la transcription en empêchant la liaison du facteur répressur HIP1 α et en diminuant les triméthylations sur lysine de l'histone H3 (Figure 1). De façon intéressante, la séquence régulatrice du gène humain NKX3.1 fixant GATA3 n'est pas conservée chez la souris, ce qui explique pourquoi

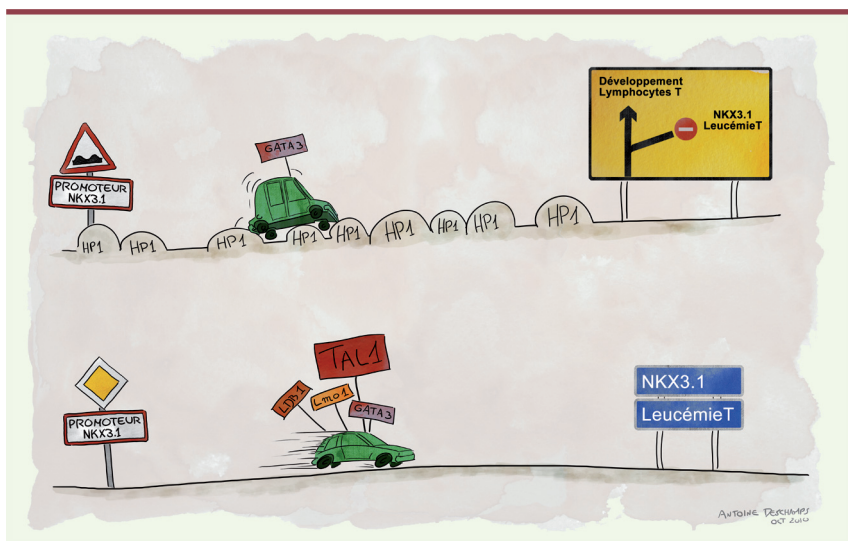


Figure 1. Rôle de TAL1 dans l'expression de NKX3.1 et l'induction leucémique. Illustration réalisée par Antoine Deschamps, PDI, 1800 Seaport Boulevard, Redwood City CA, 94063, USA (aaaah-tonio@hotmail.com).

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lecuyer E, Hoang T. SCL: from the origin of hematopoiesis to stem cells and leukemia. *Exp Hematol* 2004 ; 32 : 11-24.
2. Mikkola HK, Klintman J, Yang H, et al. Haematopoietic stem cells retain long-term repopulating activity and multipotency in the absence of stem-cell leukaemia SCL/tal-1 gene. *Nature* 2003 ; 421 : 547-51.
3. Reynaud D, Ravet E, Titeux M, et al. SCL/TAL1 expression level regulates human hematopoietic stem cell self-renewal and engraftment. *Blood* 2005 ; 106 : 2318-28.
4. Lacombe J, Herblot S, Rojas-Sutterlin S, et al. Scl regulates the quiescence and the long-term competence of hematopoietic stem cells. *Blood* 2009 ; 115 : 792-803.
5. Souroullas GP, Salmon JM, Sablitzky F, Curtis DJ, Goodell MA. Adult hematopoietic stem and progenitor cells require either Lyl1 or Scl for survival. *Cell Stem Cell* 2009 ; 4 : 180-6.
6. Zhang Y, Payne KJ, Zhu Y, et al. SCL expression at critical points in human hematopoietic lineage commitment. *Stem Cells* 2005 ; 23 : 852-60.
7. Bain G, Engel I, Robanus Maandag EC, et al. E2A deficiency leads to abnormalities in alphabeta T-cell development and to rapid development of T-cell lymphomas. *Mol Cell Biol* 1997 ; 17 : 4782-91.
8. Morrow MA, Mayer EW, Perez CA, Adlam M, Siu G. Overexpression of the Helix-Loop-Helix protein Id2 blocks T cell development at multiple stages. *Mol Immunol* 1999 ; 36 : 491-503.
9. Kusy S, Gerby B, Goardon N, et al. NKX3.1 is a direct TAL1 target gene that mediates proliferation of TAL1-expressing human T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 2141-56.
10. Soulier J, Clappier E, Cayuela JM, et al. HOXA genes are included in genetic and biologic networks defining human acute T-cell leukemia (T-ALL). *Blood* 2005 ; 106 : 274-86.
11. Gerby B, Armstrong F, de la Grange PB, et al. Optimized gene transfer into human primary leukemic T cell with NOD-SCID/leukemia-initiating cell activity. *Leukemia* 2010 ; 24 : 646-9.
12. Armstrong F, Brunet de la Grange P, Gerby B, et al. NOTCH is a key regulator of human T-cell acute leukemia initiating cell activity. *Blood* 2009 ; 113 : 1730-40.

Le gène NKX3.1 n'a pas d'expression anormale dans les modèles murins de LAL-T TAL1 dépendants et la difficulté à reproduire la leucémie T TAL1 dépendante chez la souris.

D'un point de vue fonctionnel, l'extinction de NKX3.1 dans plusieurs lignées leucémiques T exprimant TAL1 provoque un allongement de la durée du cycle cellulaire et conduit à une croissance fortement réduite en culture. De plus, l'inhibition de la croissance cellulaire liée à une diminution de l'expression de TAL1 peut être partiellement réversée par l'expression forcée de NKX3.1 dans ces cellules démontrant bien que NKX3.1 est un (mais pas le seul) intermédiaire de l'effet prolifératif de TAL1. Cependant, il serait hasardeux d'extrapoler des résultats obtenus à partir de lignées cellulaires perpétuées en culture depuis des années à des cellules de patients au diagnostic. Au cours des dernières années, nous avons développé des modèles expérimentaux de culture, de greffe et de modification génique des LAL-T humaines à partir de cellules de patients [11, 12], modèles qui permettent à présent d'explorer des questions relatives à la régulation moléculaire du développement leucémique. En utilisant ces outils, nous avons montré la dépendance des LAL-T primaires vis-à-vis des niveaux d'expression de TAL1 et de NKX3.1 puisqu'une diminution drastique

de l'expression de TAL1 ou de NKX3.1 compromet la croissance des cellules leucémiques en culture et le développement leucémique dans des souris immunodéficientes, tandis qu'une diminution partielle n'altère que peu ces caractéristiques.

Conclusion

Ce travail jette un éclairage nouveau sur une des missions impossibles de TAL1 dans le processus leucémique : la corruption de l'expression du gène NKX3.1 qui, réprimé par GATA3 dans la lymphopoïèse T, devient actif grâce à TAL1. De plus, l'originalité de NKX3.1 est son caractère oncogénique dans le lignage lymphocytaire T alors qu'il est décrit comme un suppresseur de tumeur dans la prostate, montrant bien le caractère tissu spécifique de l'action de ces facteurs de transcription. Enfin, NKX3.1 joue un rôle majeur dans la maintenance des cellules souches normales de la prostate et il sera intéressant d'étudier son rôle dans celle des cellules souches leucémiques T. La découverte du lien entre NKX3.1 et TAL1 va aussi permettre de caractériser les voies métaboliques dépendantes de TAL1 et indépendantes de NKX3.1, ce qui pourra participer à une approche intégrative des LAL-T humaines. ♦

How a suppressor of tumor gets hooked of the leukaemic proliferation in man



3^{ème} Symposium scientifique international PremUp La dysplasie broncho-pulmonaire

Hôtel de Ville de Paris, vendredi 1^{er} avril 2011

Le 3^{ème} Symposium scientifique international PremUp, qui se tiendra à Paris le vendredi 1^{er} avril 2011, sera consacré à la dysplasie broncho-pulmonaire. Initiée et organisée par la Fondation PremUp - réseau périnatal de référence pour la recherche et les soins sur les pathologies de la grossesse et la prématurité-, cette journée sera animée par les spécialistes mondiaux de cette maladie respiratoire chronique.

Sous la direction des Professeurs Pierre-Henri Jarreau (service de médecine néonatale, Hôpital Port Royal-Cochin, Paris, Inserm U 767 - Université Paris Descartes), et Christophe Delacourt (pédiatre pneumologue, Université Paris Descartes, Inserm U 955, Université Paris Val de Marne), ce symposium va permettre de faire le point sur les récents progrès dans la protection des poumons des bébés prématurés et sur l'identification des mécanismes inflammatoires responsables de cette pathologie, qui touche en France 4.000 grands prématurés par an.

Les Jeunes chercheurs PremUp et la dysplasie broncho-pulmonaire

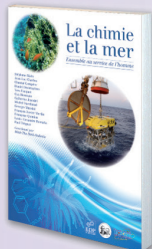
Cette journée sera l'occasion pour de jeunes chercheurs travaillant sur cette thématique et soutenus par PremUp, de présenter leurs travaux de recherche. - Alice Hadchouel, Inserm U 955 - Paris Val de Marne : *Spocke 2 et susceptibilité génétique à la DBP* - Emmanuel Lopez, Inserm U 767 - Paris Descartes : *Inflammation et développement pulmonaire* (travaux soutenus par la Fondation Air Liquide) - Elodie Zana-Taieb, Inserm U 767- Paris Descartes : *DBP et RCIU*.

Interventions et débats en anglais (pas de traduction simultanée).

Programme complet sur <http://www.origines-conseil.com/PremUP/index.php>

Collection L'Actualité Chimique-Livres

À paraître prochainement :
La chimie et l'habitat



Août 2009
978-2-7598-0426-9
208 pages - 24 €



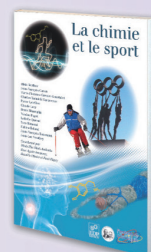
Janvier 2010
978-2-7598-0488-7
182 pages - 19 €



Juin 2010
978-2-7598-0527-3
228 pages - 24 €



Octobre 2010
978-2-7598-0562-4
244 pages - 24 €



Janvier 2011
978-2-7598-0596-9
264 pages - 24 €

BON DE COMMANDE
à renvoyer à :
EDP Sciences
17, avenue du Hoggar - BP 112
91944 Les Ulis Cedex A
www.edition-sciences.com



Titre (s)	Prix	Quantité	Total
La chimie et le sport	24 €	x	= €
La chimie et l'alimentation	24 €	x	= €
La chimie et l'art	24 €	x	= €
La chimie et la santé	19 €	x	= €
La chimie et la mer	24 €	x	= €
TOTAL GENERAL			= €

Nom / Prénom :
Adresse :
Code Postal : Ville : Pays :

Paiement au choix : par chèque à l'ordre d'EDP Sciences (à joindre à la commande)
 par carte bancaire : Visa Eurocard American Express
N° de carte :
Date d'expiration : / CCV (3 derniers chiffres au dos de la carte) :

Date : / /
Signature :

chimie_2011