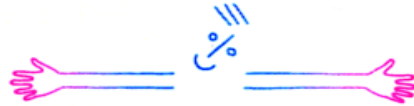


centpoursanglavie!



Compte-rendu scientifique

CONVENTION N° 01-2011

Titre du projet de recherche

Rôle de TIF1gamma dans la leucémie myélomonocytaire chronique

Nom du Responsable Scientifique (Bénéficiaire): Laurent DELVA

Nom de la formation de recherche (laboratoire) : U866 Inserm

Adresse du laboratoire : U866 Inserm, Faculté de Médecine, Université de Bourgogne,
7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000 DIJON

TIF1 γ : Un nouveau gène suppresseur de tumeurs ans la leucémie myélomonocytaire chronique humaine

La protéine TIF1 γ appartient à la famille des co-régulateurs transcriptionnels TIF1. Afin de définir le rôle de TIF1 γ durant la différenciation hématopoïétique, et particulièrement sa contribution à la différenciation des cellules souches et des progéniteurs hématopoïétiques, nous avons généré des souris nullizygotes conditionnelles pour ce gène. L'inactivation de *Tif1 γ* étant létale chez la Souris du fait d'anomalies graves du développement, les souris « floxées » (fournies par Régine Losson ; IGBMC, Illkirch) nous ont permis de dépasser ce phénotype embryonnaire. Nous avons croisé ces souris avec les souris *cFES-Cre* (fournies par P.P. Pandolfi ; Harvard Medical School, Boston, MA, EUA) ce qui nous a permis d'obtenir des souris *cFES-Cre;Tif1 γ ^{flox}* (*Tif1 γ ^{flox}*) dont le gène *Tif1 γ* est inactivé spécifiquement dans les cellules hématopoïétiques. En effet, les souris *cFES-Cre* expriment la recombinaise Cre sous le contrôle du promoteur du gène humain *cFES* permettant d'avoir une expression ciblée de la recombinaise Cre dans les cellules hématopoïétiques. Ainsi, nous avons pu obtenir des souris où cette inactivation est associée à une faible expression de *Tif1 γ* dans le système hématopoïétique de nos souris *Tif1 γ ^{flox}*.

Nos résultats suggèrent donc qu'une déficience en *Tif1γ* cause de graves défauts hématopoïétiques au niveau des cellules immatures hématopoïétiques conduisant à un tableau clinico-biologique proche de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Ainsi, *Tif1γ* agirait en tant que suppresseur de tumeur au niveau du système hématopoïétique. Sa délétion, en augmentant la fréquence et le nombre de cellules souches hématopoïétiques primitives dans la moelle osseuse, permettrait la survenue d'autres anomalies moléculaires et l'apparition retardée de la prolifération myélomonocytaire anormale. De plus, *Tif1γ* contrôlerait l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques ainsi que leur différenciation.

Du fait de la grande similitude entre la prolifération myélomonocytaire observée chez les souris *Tif1γ^{ΔΔ}* et la LMMC, nous avons recherché des mutations de ce gène dans la pathologie humaine. Nous n'avons identifié aucune mutation somatique de la séquence codante de *TIF1γ* dans des monocytes de 66 patients atteints de LMMC. Cependant, l'expression de TIF1γ est extrêmement faible, voire le plus souvent indétectable chez 35% de l'ensemble de ces patients. Nous avons démontré que la diminution de l'expression de TIF1γ était liée à l'hyper-méthylation des CpG de son promoteur à la différence de ce qui est observé dans les monocytes de sujets sains.

De plus, une exposition de trois jours, de monocytes de patients, à la décitabine, un agent déméthylant récemment identifié comme une thérapeutique efficace dans environ 30% des LMMC, augmente l'expression de *TIF1γ* dans ces monocytes. Un patient exprimant un très faible taux de *Tif1γ* avant traitement et en rémission complète après 5 cycles de décitabine, présente une expression normale de *Tif1γ* dans ces monocytes triés (augmentation de 8 fois comparée au taux mesuré avant traitement).

En conséquence, à partir de notre modèle murin, nous avons pu mettre en évidence que *TIF1g* est un gène suppresseur de tumeur dans les cellules hématopoïétiques dans lesquelles son inhibition peut favoriser l'apparition d'une LMMC. Jusqu'à présent, la très faible expression de TIF1g chez un groupe de patients LMMC est une des anomalies la plus fréquemment observée.

Nos travaux en cours indiquent l'action de TIF1g dans le destin cellulaire des cellules souches hématopoïétiques. Ce rôle altéré pourrait être essentiel dans l'apparition des mécanismes leucémogènes.

Travaux en cours

1- Dans le cadre de l'étude des premières étapes de la leucémogénèse dans le modèle de souris, nous analysons l'expression de l'ARNm dans les cellules hématopoïétiques immatures à partir des résultats du RNA-Seq.

Nous évaluons le destin cellulaire des cellules souches de type SLAM ainsi que leur capacité fonctionnelle *in vivo*.

2- La voie TGF- β est un régulateur majeur de la quiescence des CSH et de leur engagement dans l'hématopoïèse adulte. Nous avons mis en évidence que les cellules immatures de la moelle osseuse répondaient partiellement *in vitro* au ligand TGF- β et qu'un traitement des souris avec des anticorps bloquants dirigés contre les TGF- β induisait une distribution différente des sous-populations hématopoïétiques (Aucagne et coll., 2011).

- Afin d'explorer les liens entre Smad4 et TIF1g, nous avons mesuré Smad4 et observé des anomalies d'expression dans la moelle osseuse des souris. Nous déterminerons son rôle *in vivo* dans la pathogénèse murine en croisant les souris Smad4^{fl/fl} avec les TIF1g^{fl/fl} (en cours), puis avec les souris cFES-Cre. Nous rechercherons si la délétion de Smad4 inhibe l'expansion des CSH et la latence et la pénétrance de la pathologie après l'âge de 6 mois.