

## Genome-wide repression of eRNA and target gene loci by the ETV6-RUNX1 fusion in acute leukemia

Susanna Teppo<sup>1</sup>, Saara Laukkanen<sup>1</sup>, Thomas Liuksiala<sup>1,2</sup>, Jessica Nordlund<sup>3</sup>, Mikko Oittinen<sup>1</sup>, Kaisa Teittinen<sup>1</sup>, Toni Grönroos<sup>1</sup>, Pascal St-Onge<sup>4</sup>, Daniel Sinnett<sup>4,5</sup>, Ann-Christine Syvänen<sup>3</sup>, Matti Nykter<sup>2,6</sup>, Keijo Viiri<sup>1</sup>, Merja Heinäniemi<sup>7,\*</sup>, Olli Lohi<sup>1,\*</sup>

Genome Res, julkaistu verkossa 12.9.2016

## Lasten leukemian yleisin geenimuutos altistaa solujen kypsymishäiriölle

**Lasten akuutin** lymfaattisen leukemian (ALL) puhkeamiseen liittyy geenien ja niiden säätelyalueiden toiminnan poikkeavuuksia. Tämä tutkimus paljasti häiriöitä B-solujen kypsymiseen, signaalointiin ja tarttumisominaisuuksiin liittyvien geenien ja erityisesti niiden säätelyalueiden aktiivisuudessa.

Varhaisista lymfaattisista soluista lähtöisin oleva lasten ALL saa monesti alkunsa sikiökauden aikana. Yleisin tällainen geenivaurio saa alkunsa, kun kahden hematopoiesin kannalta keskeisen säätelytekijän, ETV6:n ja RUNX1:n, geenit yhdistyvät kromosomien välisen siirtymän seurauksena. Molemmat tekijät säätelävät luontaisesti geenien luentaa eli toimivat transkriptiotekijöinä. Oletuksena on siten ollut, että näiden geenien yhteenliittymä aiheuttaa geeniluennan häiriintymisen. Vaikka ETV6- ja RUNX1-geenien fuusio tunnistettiin jo kaksi vuosikymmentä sitten, yhdistyneen geenin toiminta on jäänyt pääosin epäselväksi.

Tässä tutkimuksessa rakennettiin ensin solumalli, jossa pystyttiin hallitusti aktivoimaan ETV6-RUNX1-fuusiogeeni. Aktivaation jälkeen seurattiin geenien luennan muutoksia koko perimän laajuisesti hyödyntämällä uutta GRO-seq-menetelmää. Se mahdollistaa geenien ja niiden säätelyalueiden samanaikaisen tarkastelun.

ETV6-RUNX1-proteiinin havaittiin sitoutuvan pääosin RUNX1-sitoutumismotiivin sisäl-

täviin kohtiin ja aiheuttavan niiden hiljentymisen. Tämän seurauksena useat B-solujen kypsymisen, viestinvälityksen ja adheesion kannalta tärkeät geenit vaimentuvat, mikä altistaa kypsymishäiriölle. Solumallista tehdyt havainnot tarkistettiin kahdessa eri potilasaineistossa, ja merkittävä osa muutoksista havaittiin myös ETV6-RUNX1-geeniä kantavilta potilailta kerätyissä leukemianäytteissä.

Tutkimus vahvistaa kahden vuosikymmenen takaisia varhaisia tuloksia, joissa ETV6-RUNX1-geenifuusion aprikoitiin hiljentävän geenien luentaa. Jatkotutkimuksissa pyritään tunnistamaan ja manipuloimaan säätelyalueita sekä selvittämään niiden merkitystä taudin kehittymisen ja hoidettavaksi soveltuvuuden kannalta. ■

<sup>1</sup>Lasten terveyden tutkimuskeskus, Tampereen yliopisto ja Tampereen yliopistollinen sairaala; <sup>2</sup>Biotieteiden ja lääketieteellisen teknologian yksikkö, Tampereen yliopisto; <sup>3</sup>Department of Medical Sciences, Molecular Medicine and Science for Life Laboratory, Uppsala University, Uppsala, Sweden; <sup>4</sup>CHU Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; <sup>6</sup>Signaalinkäsittelyn laitos, Tampereen teknillinen yliopisto; <sup>7</sup>Biolääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio  
\*samanarvoinen osuus