

Human Disease Modeling Reveals Integrated Transcriptional and Epigenetic Mechanisms of NOTCH1 Haploinsufficiency

Theodoris *et al.* *Cell* (2015) 160, 6, p1072–1086.

Le rétrécissement aortique valvulaire est la première de valvulopathies chez l'adulte et est responsable de plus de 100 000 remplacements valvulaires par an aux États-Unis. En 2005, Garg *et al.* avaient montré que des mutations non-sens dans le facteur de transcription NOTCH1 lié à la membrane plasmique, conduit à la malformation congénitale la plus fréquente de la valve aortique (bicuspidie valvulaire aortique) ainsi que de sévères calcifications de la valve aortique. Les mécanismes moléculaires responsables n'étaient cependant pas encore identifiés.

Il est connu par ailleurs que les contraintes de cisaillement (shear-stress) protègent des calcifications valvulaires, tout comme des calcifications vasculaires, via une signalisation NOTCH1. La signalisation NOTCH1 dans l'endothélium semble donc impliquée dans la protection de la calcification des valves en réponse aux contraintes de cisaillement.

Dans cette publication, Theodoris *et al.* ont donc généré des cellules endothéliales à partir de cellules iPS de patients portant une mutation hétérozygote de *NOTCH1* (*NOTCH1*^{+/-}). Une analyse globale de l'expression des gènes (RNA-seq) de ces cellules a montré que 929 gènes en condition de culture statiques et 791 gènes en conditions de flux sont exprimés de manière différentielle, par rapport aux cellules contrôles *NOTCH1*^{+/+}. Une analyse Gene Ontology (GO) a montré que le signalisation NOTCH1, les voies de d'ossification endochondrale et la réponse inflammatoire étaient les trois voies les plus représentées. De manière intéressante, 30% des gènes régulés en réponse aux shear-stress sont dérégulés dans les cellules mutées (up-régulation pro-ostéogénique et inflammatoire), affectant ainsi la réponse anti-calcifiante du shear-stress.

Ces auteurs ont alors poursuivi par une analyse Chip-seq de H3K4me3, H3K27ac, H3K4me1, et H3K27me3 afin d'identifier les changements épigénétiques proches des sites d'initiation de la transcription des gènes différentiellement exprimés. Ils montrent une dérégulation globale, épigénétique, de plus de 1000 de ces gènes et démontrent des noeuds d'interaction entre ces gènes centrés sur SOX7, l'effecteur de signalisation Wnt TCF4, et Smad1. Enfin, les auteurs démontrent que la mise sous silence de deux de ces gènes par des siRNA ciblant *SOX7*, et *TCF4* est capable de restaurer l'expression de gènes des cellules *NOTCH1*^{+/+} dans les cellules mutantes *NOTCH1*^{+/-}. Ainsi, via l'analyse computationnelle des mécanismes transcriptionnels et épigénétiques régulés par l'haploinsuffisance *NOTCH1*, les auteurs proposent une nouvelle approche thérapeutique possible basée sur l'identification et la modulation de réseaux de gènes qui pourraient, dans le cas du rétrécissement aortique valvulaire, être modulés par de nouvelles molécules ciblant SOX7 et TCF4.

Stéphane GERMAIN, le 13 Mars 2015



References

Garg, V., Muth, A.N., Ransom, J.F., Schluterman, M.K., Barnes, R., King, I.N., Grossfeld, P.D., and Srivastava, D. (2005). Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 437, 270–274.

Theodoris, Li, White, Liu, He, Pollard, Bruneau, Srivastava (2015). Human Disease Modeling Reveals Integrated Transcriptional and Epigenetic Mechanisms of NOTCH1 Haploinsufficiency. *Cell* 160, 6, p1072–1086.