



11-13
SEPT.
2024

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS
d'HÉMOSTASE



FLI1 et GATA1 régulent la transcription de *TLN1*: apports sur les troubles plaquettaires liés à FLI1

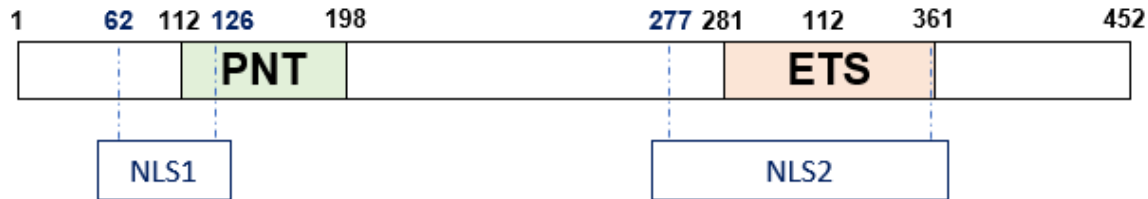
Elisa GABINAUD, Doctorante – 3ème année, 12 septembre 2024

C2VN, Marseille - France

CONFLITS D'INTERET

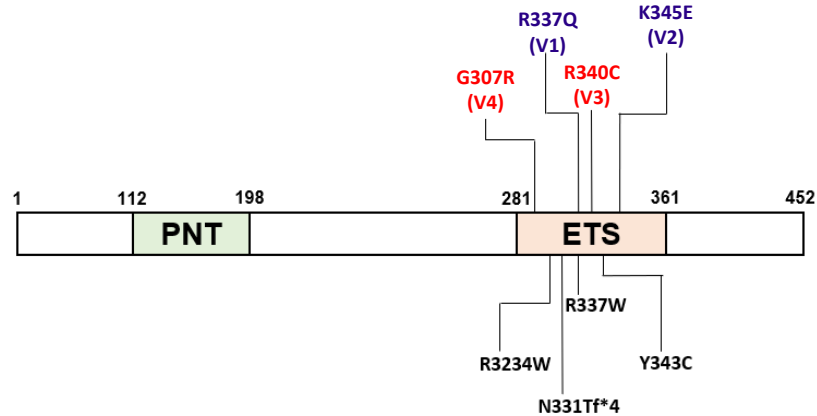
PAS DE CONFLITS D'INTERET

Le facteur de transcription FLI1



- > Represseur et activateur de la transcription
- > Exprimé dans les **cellules endothéliales**, les **mégacaryocytes**, les **fibroblastes** et les **cellules immunitaires**.
- > Rôles dans le **développement vasculaire** et la **maturation des mégacaryocytes** (*J. Breton-Gorius and al., Blood, 1995, Hart and al., Immunity, 2001; Kawada and al. Int J Hematol, 2001, Starck and al., Blood, 2010; Moussa and al., Mol cell Biol, 2010*).

Patients avec un trouble plaquettaire lié à FLI1



Stockley et al. *Blood*. 2013

Stevenson et al. *Blood*. 2015

Saultier et al. *Haematologica*. 2017

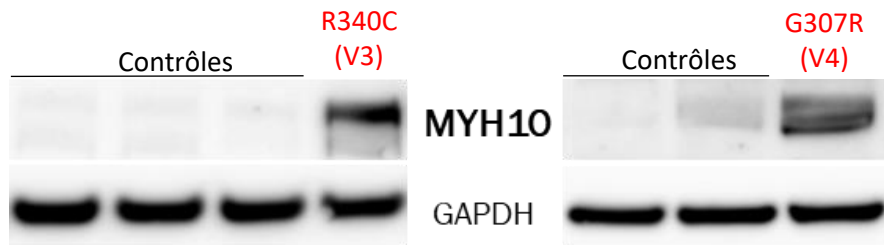
AA change	Compte plaquettaire (g/L)	Saignements	Défaut d'aggrégation plaquettaire (Collagen µg/ml, ADP 2µM and TRAP 10µM)	α-granules géants et Déficience en granules δ
p.R337Q	142	Ecchymoses spontanées	✓	✓
p.R337Q	115	Gingivorrhagies, hémorragies pulmonaires	✓	✓
p.K345E	189	Hématomes, épistaxis, ménorragies, hémorragies de la délivrance	✓	✓
p.R340C	222	Ecchymoses, saignements prolongés après traumatismes	✓	✓
p.G307R	147	Ecchymoses, ménorragies, Saignement après extraction des dents de sagesse, hémorragies de la délivrance	✓	✓

Objectif

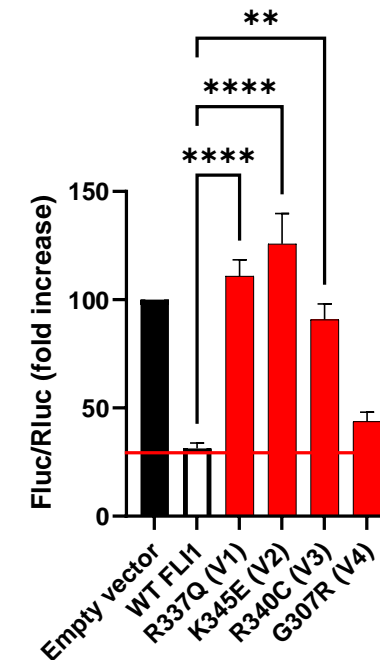
Identifier l'impact des **variants FLI1** sur la physiologie de la **protéine FLI1** et des **plaquettes**

Activité transcriptionnelle des variants FLI1

Plaquettes



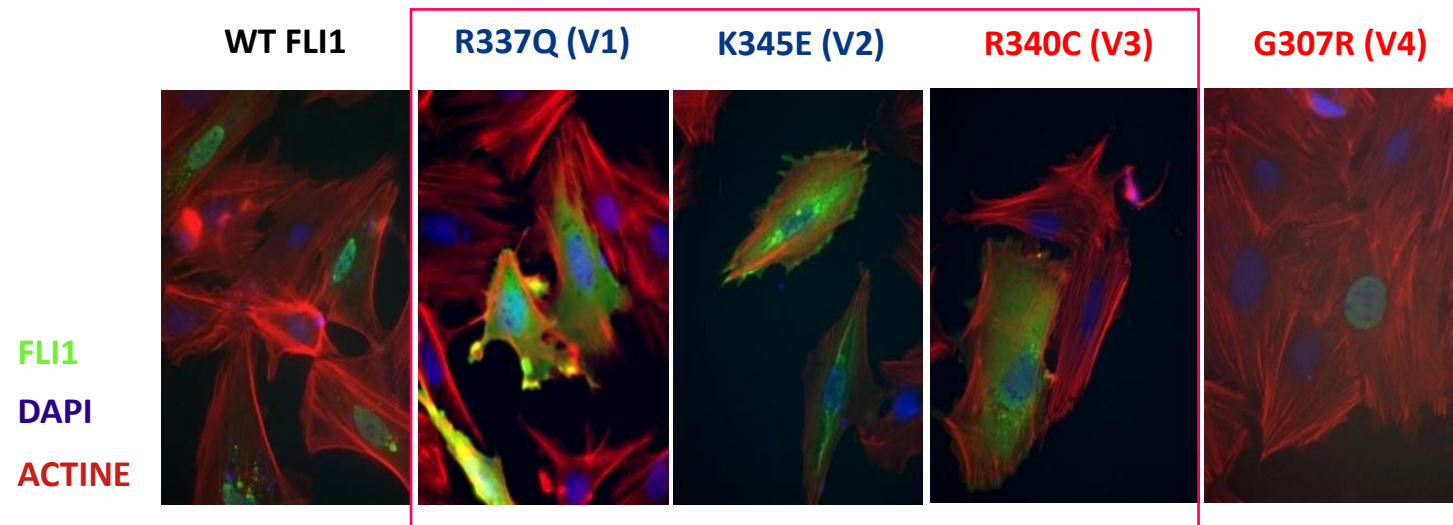
HEK293 transfectées avec FLI1 normal ou muté



> Les variants FLI1 ont un défaut d'activité répressive, excepté le G307R

Localisation cellulaire des variants FLI1

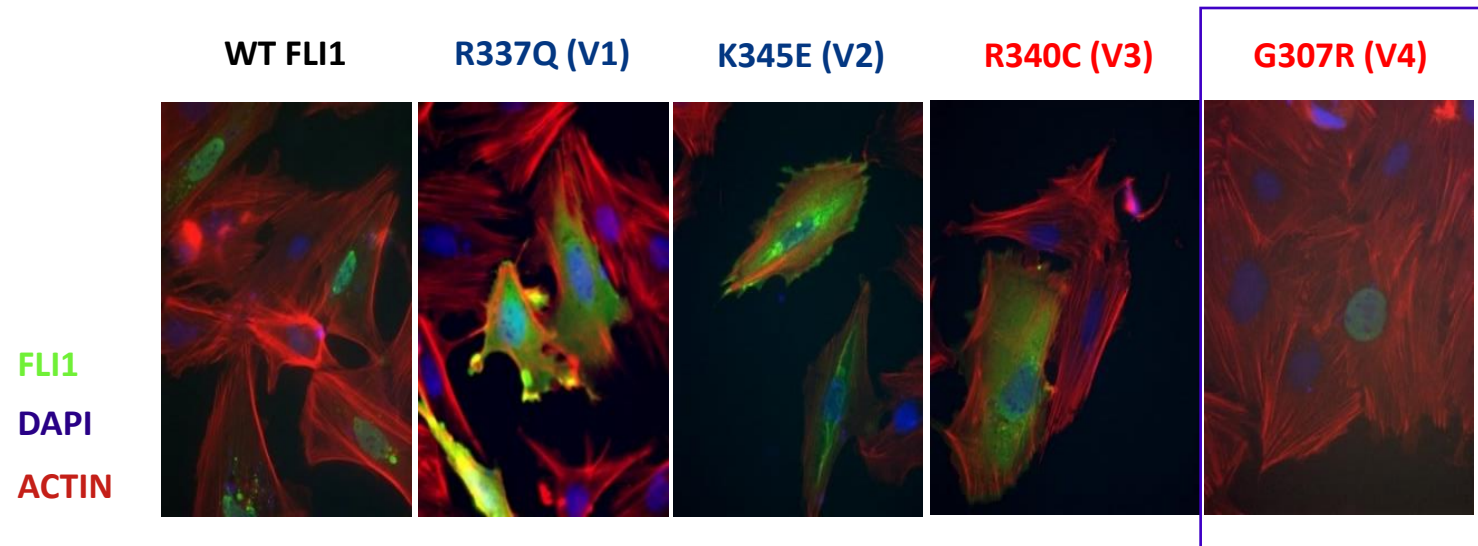
HEK293 transfectées avec FLI1 normal ou muté



➤ Défaut de localisation nucléaire pour trois variants FLI1 (R337Q, K345E and R340C)

Localisation cellulaire des variants FLI1

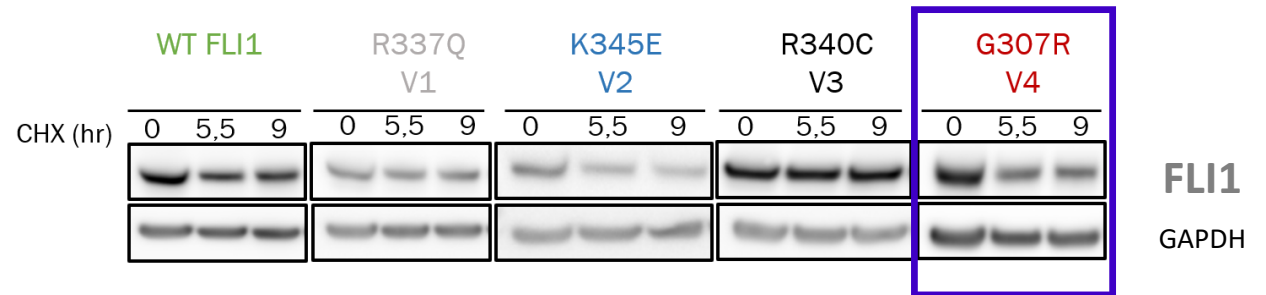
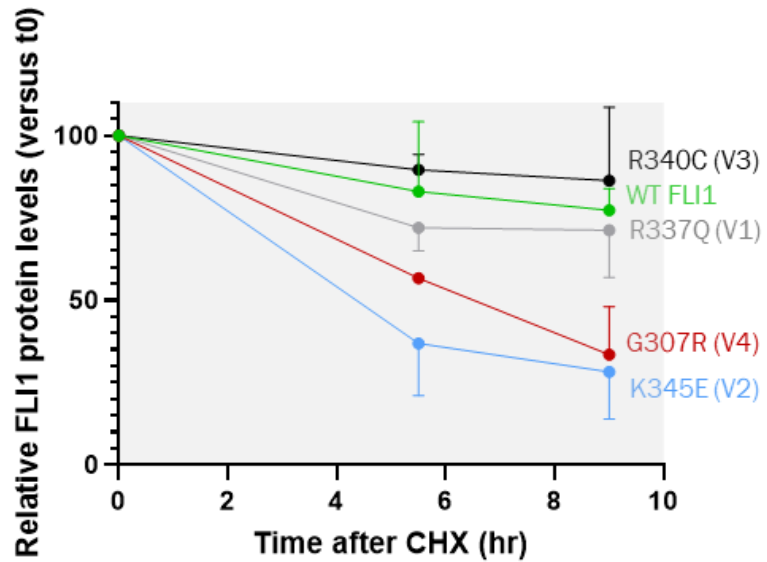
HEK293 transfectées avec FLI1 normal ou muté



- Défaut de localisation nucléaire pour trois variants FLI1 (R337Q, K345E and R340C)
- Le variant G307R se localise de façon normale dans le noyau

Stabilité protéique des variants FLI1

HEK293 transfectées avec FLI1 normal ou muté puis traitées à la cycloheximide (CHX)

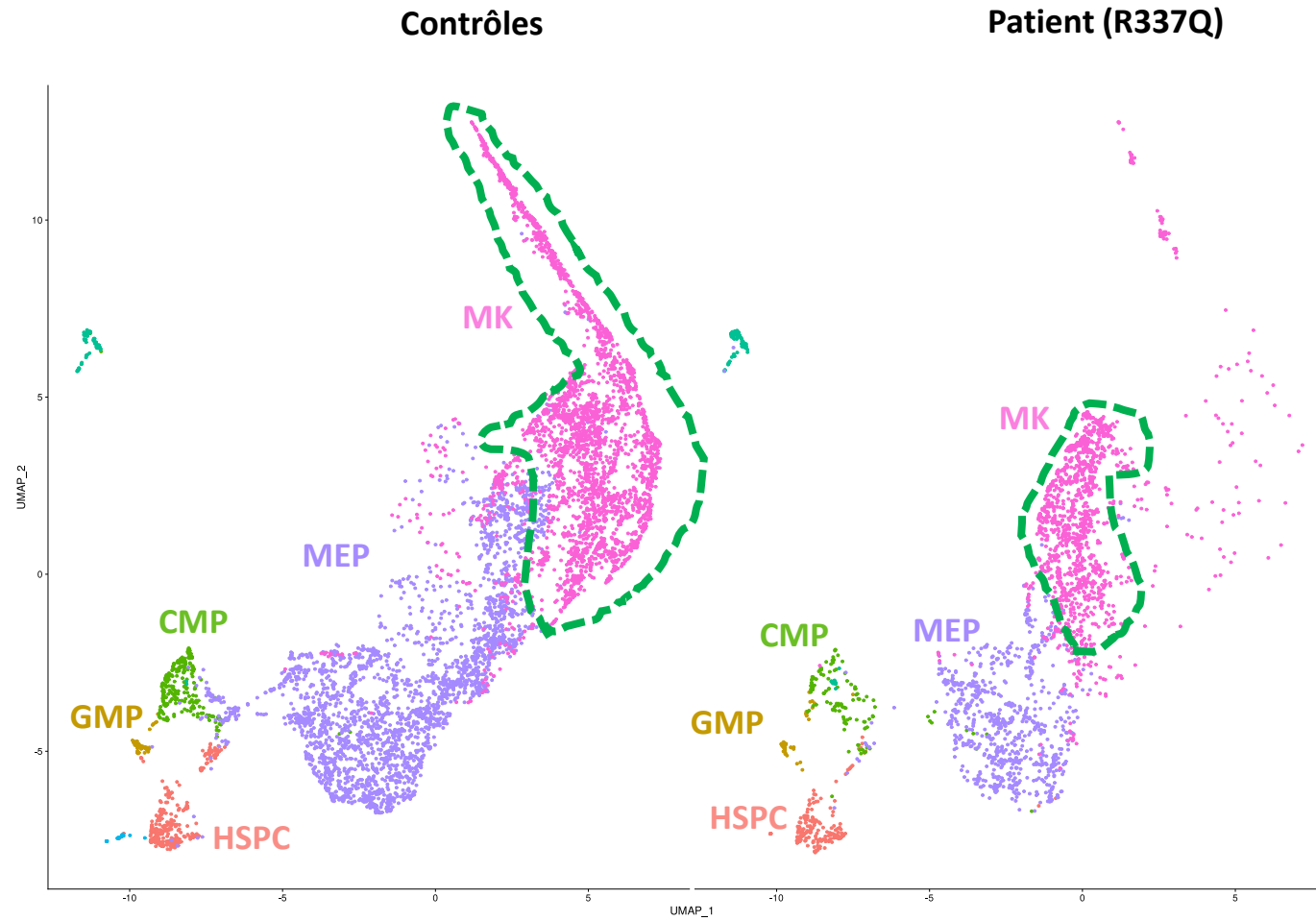


➤ Défaut de stabilité protéique pour deux variants FLI1 (G307R et K345E)

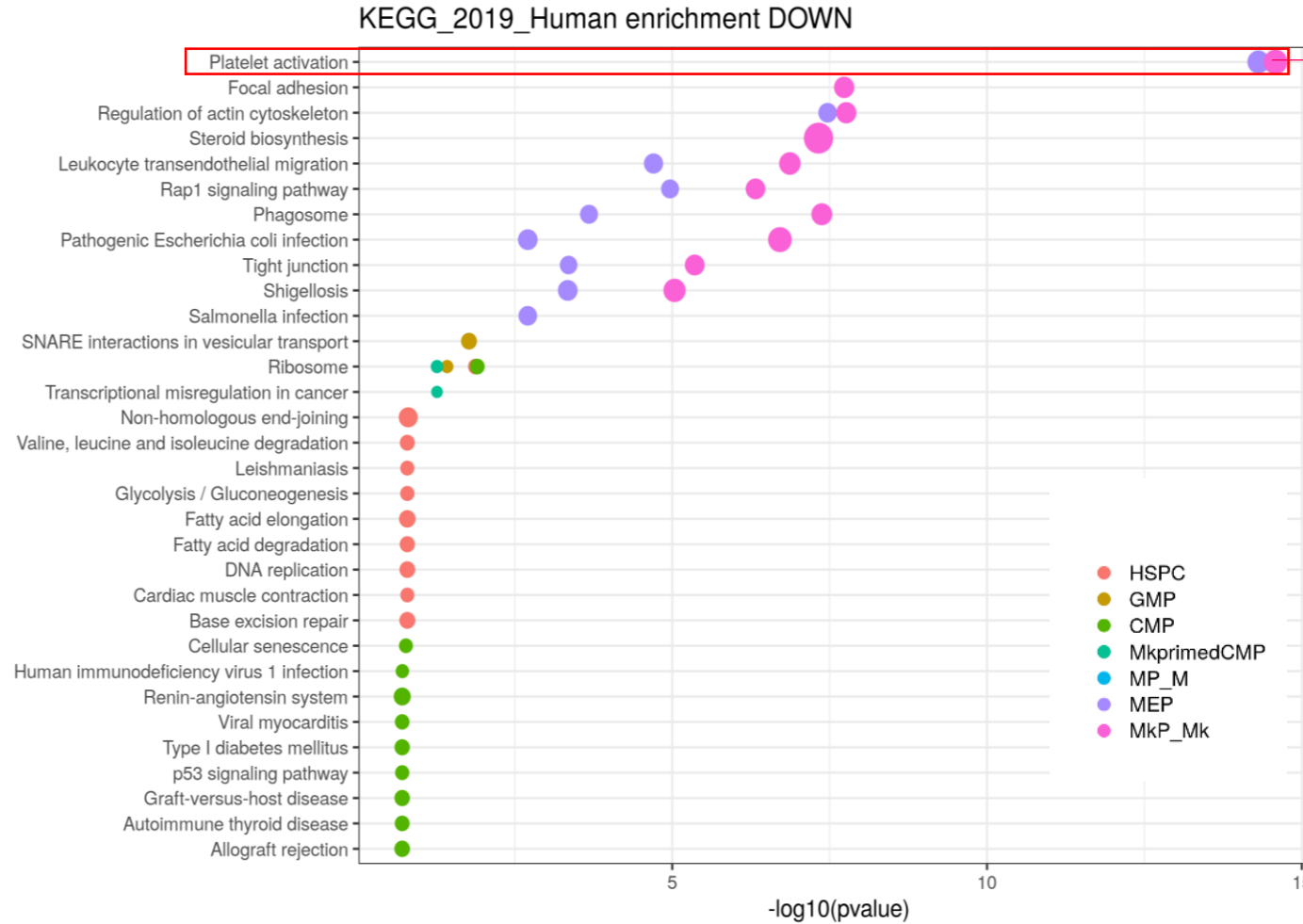
Résumé partie 1: impact des variations de FLI1 sur sa physiologie

	R337Q (V1)	K345E (V2)	R340C (V3)	G307R (V4)
Défaut d'activité transcriptionnelle				
Défaut de localisation nucléaire				
Instabilité protéique				

ScRNA-seq sur les mégacaryocytes



Dérégulation de la voie de l'activation plaquettaire



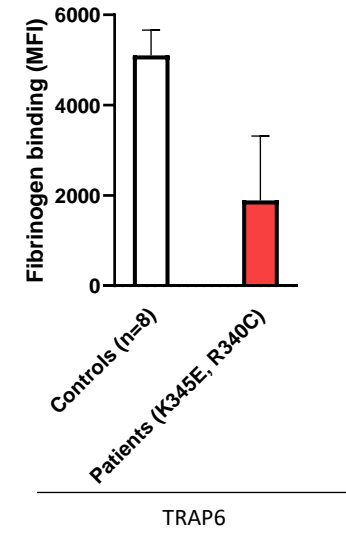
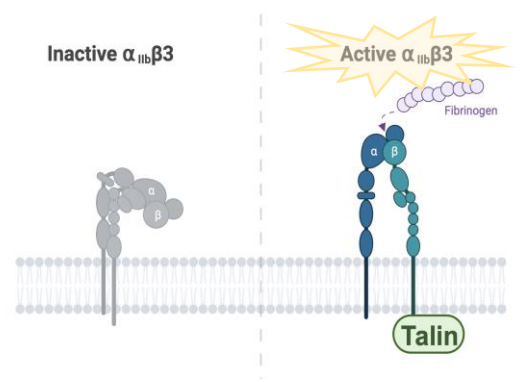
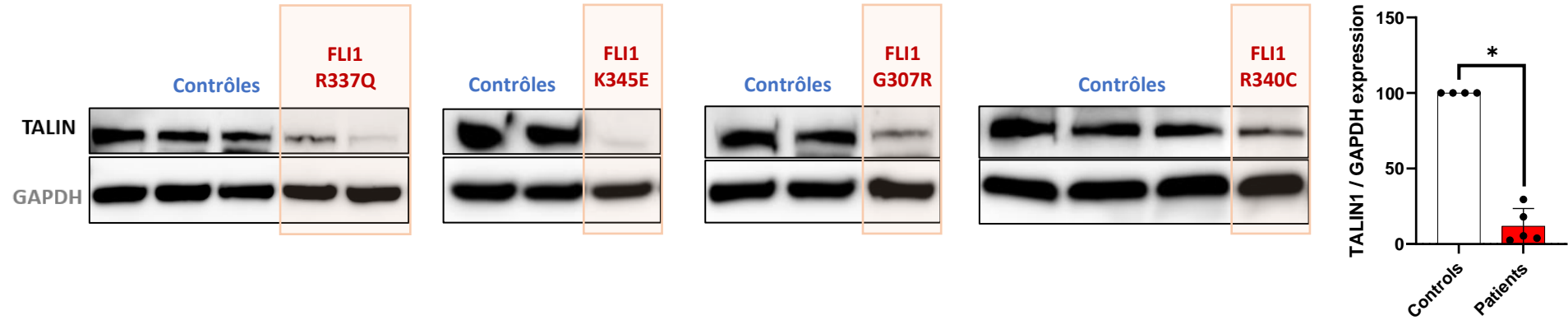
i-cisTarget



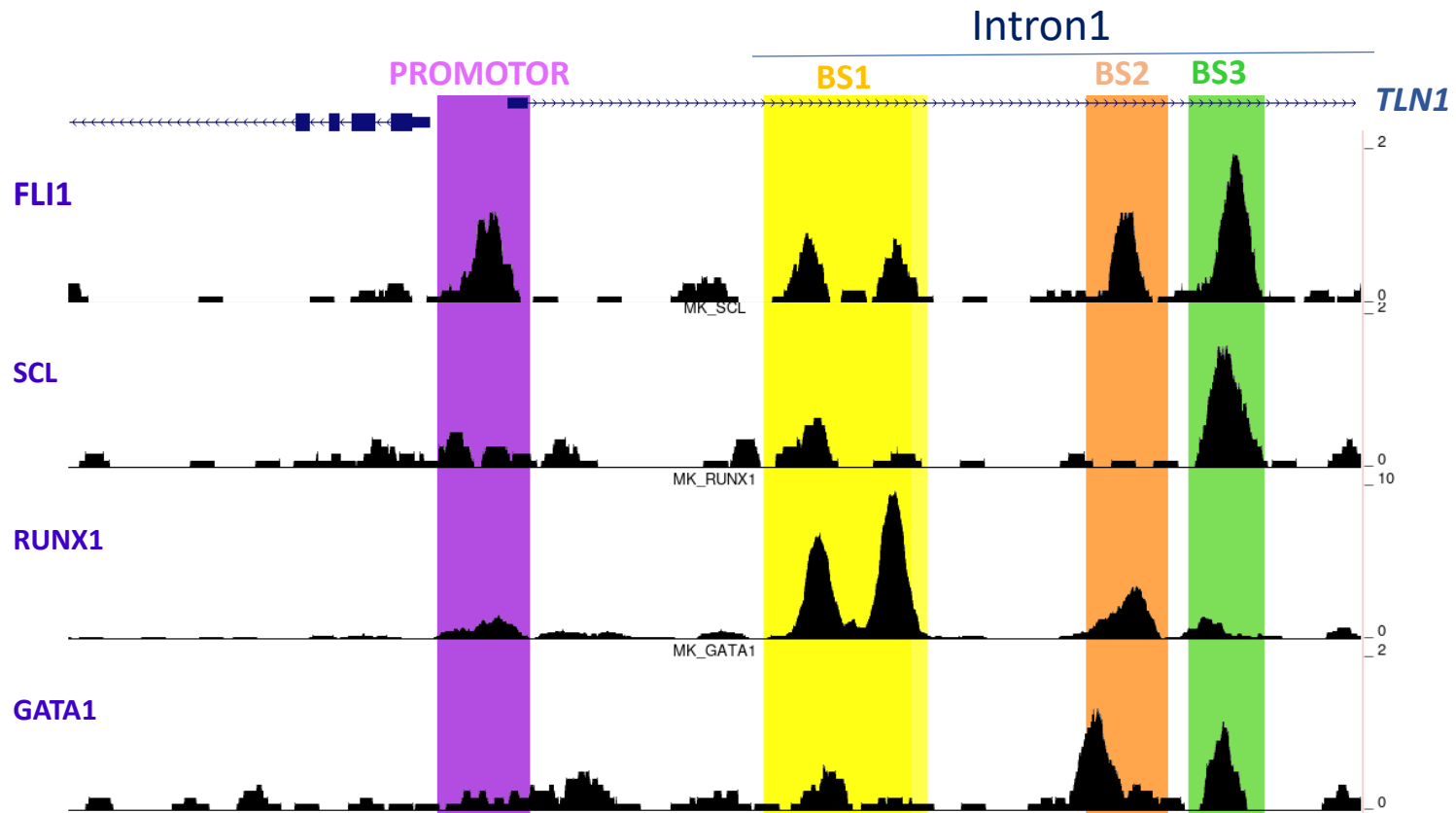
TLN1

binding site for FLI1

Déficience en TALIN1 dans les plaquettes



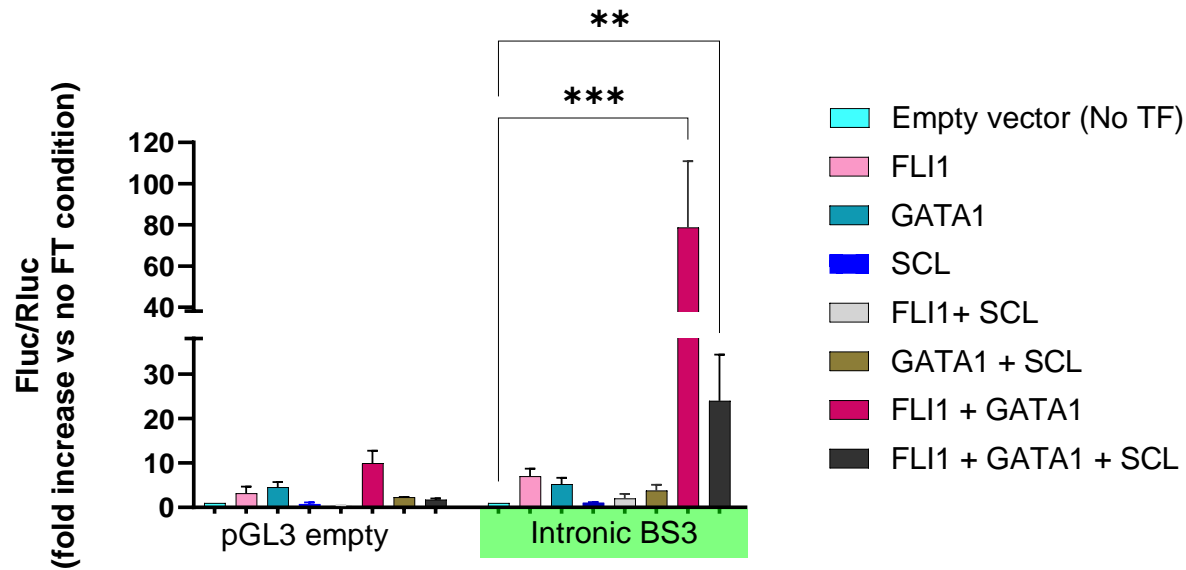
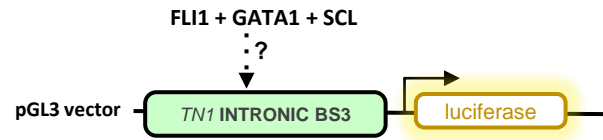
ChIP-seq dans des MK humains



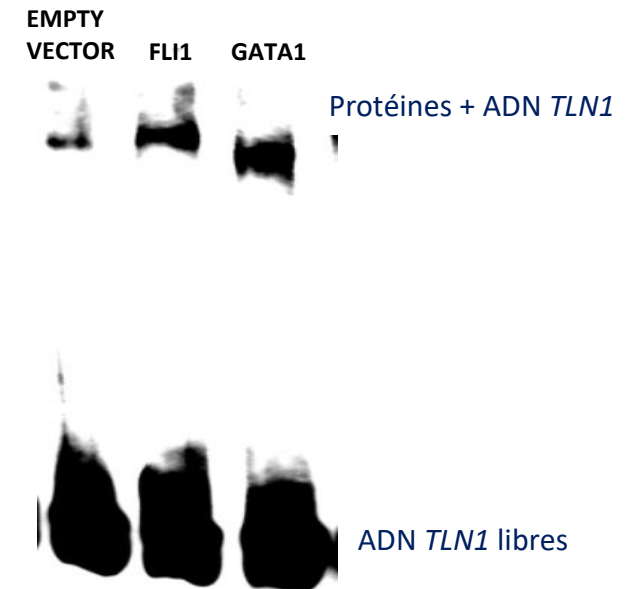
Tijssen MR et al. 2011

FLI1 et GATA-1 co-régulent *TLN1* via un site intronique

HEK293 transfectées avec FLI1, GATA1 et SCL



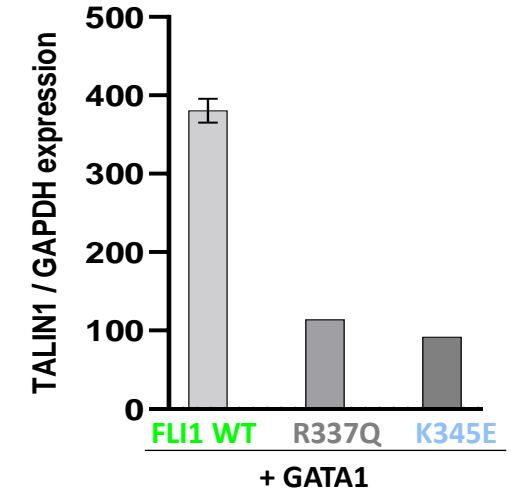
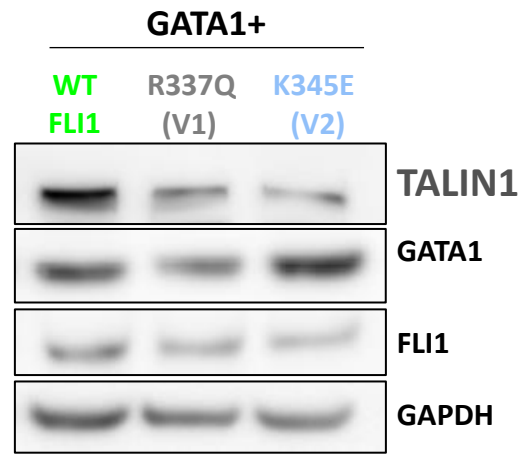
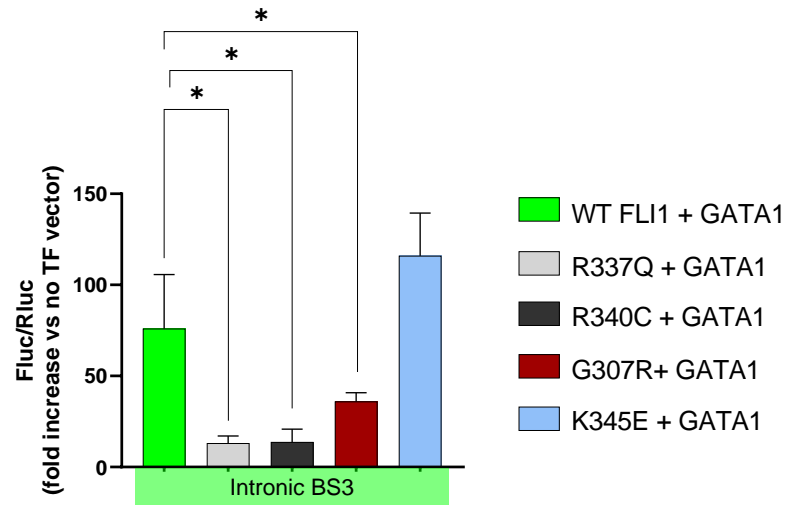
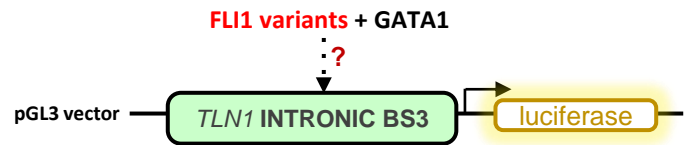
EMSA à partir de HEK293 transfectées avec FLI1, GATA1 ou les deux



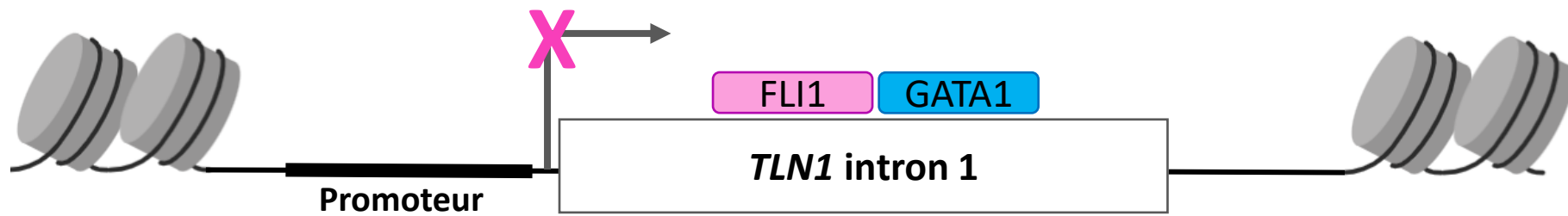
Les variants FLI1 diminuent la transcription de *TLN1*

HEK293

Meg01



CONCLUSION



Variants FLI1

- Stabilité protéique réduite
- Localisation nucléaire réduite
- Coopération avec GATA1 altérée

→ **Dysfonction plaquettaire**

Remerciements

Superviseurs: Marjorie POGGI and Marie-Christine ALESSI

C2VN Laboratory, Inserm 1263 , Aix Marseille Université - CRPP - MC Alessi:

Laurent Hannouche
Mathilde Veneziano
Timothée Bigot
Elisa Andersen
Justine Suffit
Michel Puceat
Frank Peiretti

CRPP: Manal Ibrahim Kosta, Paul Saultier et Céline Falaise

CRCM: Delphine Potier

CHU Lille: Anne Bauters, Mélanie Daniel, Camille Paris et Anabelle Dupont

CHU Paris Robert Debré: Anne Vincenot

