



HAL
open science

Modification de l'organisation tridimensionnelle de la chromatine par l'oncogène Tax de HTLV-1 : conséquences fonctionnelles sur la transcription et l'épissage alternatif des gènes cellulaires

Paul Marie

► **To cite this version:**

Paul Marie. Modification de l'organisation tridimensionnelle de la chromatine par l'oncogène Tax de HTLV-1 : conséquences fonctionnelles sur la transcription et l'épissage alternatif des gènes cellulaires. Cancer. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10083 . tel-04599940

HAL Id: tel-04599940

<https://theses.hal.science/tel-04599940v1>

Submitted on 4 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

**Ecole Doctorale N°340
Biologie Moléculaire, Intégrative et Cellulaire (BMIC)**

Discipline : Sciences de la vie et de la Terre

Soutenue publiquement le 14 juin 2023, par :

Paul MARIE

Modification de l'organisation tridimensionnelle de la chromatine par l'oncogène Tax de HTLV-1 : conséquences fonctionnelles sur la transcription et l'épissage alternatif des gènes cellulaires

Devant le jury composé de :

F. LUCO Reini	Chargée de Recherches CNRS	Institut Curie, Orsay	Rapporteuse
PIQUE Claudine	Directrice de Recherches CNRS	Intitut Cochin, Paris	Rapporteuse
FAURE Mathias	Professeur des Universités	CIRI, Lyon	Président, Examineur
GADAL Olivier	Directeur de Recherche CNRS	CBI, Toulouse	Examineur
MORTREUX Franck	Chargé de Recherche CNRS	LBMC, Lyon	Directeur de thèse

Abstract

Remerciements

Merci Juju <3

Table des matières

Table des matières

1. Epissage alternatif	10
a. Généralités	10
b. Régulations de l'épissage alternatif	12
i. Séquences cis-régulatrices et facteurs trans-régulateurs	12
ii. Les protéines SR, activateurs de l'épissage	15
iii. Les protéines hnRNP, inhibiteurs de l'épissage	15
iv. Structures secondaires d'ARN et modulation de l'épissage alternatif	15
v. Les hélicases DDX5 et DDX17 et leurs rôles dans le couplage de l'épissage et de la transcription	16
1. Régulation de l'épissage alternatif par DDX5 et DDX17	16
2. Couplage transcription et épissage alternatif par DDX5 et DDX17	17
c. Couplage transcription et épissage alternatif	19
i. Modèle de recrutement	20
ii. Modèle cinétique	22
2. Organisation linéaire de la chromatine et impact sur l'expression	26
1. Nucléosome : l'unité de base de la chromatine	26
2. Histones PTM, impact sur la chromatine et la transcription	27
a. Remodelage de la chromatine, une nécessité à la régulation des gènes	27
b. Histones PTM et impact sur l'état de la chromatine	27
c. Régulation de l'épissage alternatifs par les histones	30
3. Organisation tridimensionnelle de la chromatine	34
a. Généralités	34
b. Organisation à différentes échelles	38
i. Chromosome territories	38
ii. A/B compartments	38

iii.	TADs.....	39
iv.	Boucles intragéniques	40
v.	Boucles de chromatine intergéniques.....	40
c.	La transcription comme force de repliement du génome	45
d.	Les condensats nucléaires comme acteurs de l'organisation du génome et de l'expression des gènes	45
i.	Transcription factories : une compartimentalisation de la transcription	49
1.	Généralités	49
2.	Composition des Transcription factories	50
3.	Spécialisation des transcription factories	51
ii.	Nuclear speckles, des condensats dédiés à l'épissage	52
1.	Nuclear Speckles dans la régulation de l'épissage et la transcription.....	52
2.	ARN pol II et échange entre condensats.....	54
d.	Epissage alternatif et organisation du génome	55
ii.	Rapprochement de gènes et épissage alternatif	57
iii.	Nuclear speckles et organisation du génome	57
iv.	Localisation nucléaire et impact sur l'épissage alternatif.....	58
4.	HTLV-1, Tax et l'épissage alternatif	60
a.	Généralités et épidémiologie d'HTLV-1 et des pathologies associées	60
i.	Généralités	60
ii.	Epidémiologie	60
iii.	Transmission du virus	61
iv.	Pathologies associées à HTLV-1	62
1.	Leucémie T de l'adulte (ATLL).....	62
2.	Autres maladies associées à HTLV-1	63
b.	Structure de HTLV-1 et mécanismes de réplication	64

i.	Structure de la particule virale.....	64
ii.	Génome viral.....	66
iii.	Réplication de HTLV-1	67
1.	Cycle réplicatif et cellules cibles.....	67
2.	expansion clonale.....	69

Table des illustrations

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation schématique de la particule virale de HTLV-1 et de sa structure.. ...	64
Figure 3 : Génome proviral et transcrits de HTLV-1.	67
Figure 2 : Cycle réplicatif de HTLV-1.	68
Table 1 : Les protéines virales codées par HTLV-1 et leurs fonctions.	65

Lexique

Introduction

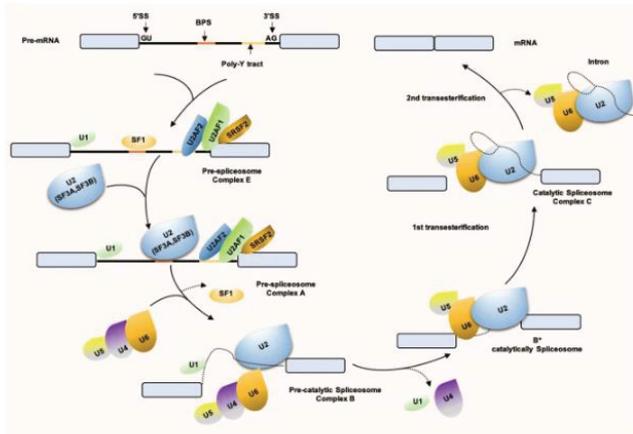
1. Epissage alternatif

a. Généralités

Chez l'ensemble des eucaryotes, les séquences codantes des gènes sont souvent discontinues, et les parties codantes (exons) sont intercalées entre des introns non-codants. Chez l'homme par exemple, les quelques 22 000 gènes codants comportent en moyenne 8 introns (Hong et al., 2006). Pour former un ARN messager mature (ARNm) à partir d'un transcrit pré-messager (pré-ARNm) composé d'introns et d'exons, la cellule doit donc être capable de reconnaître ces différentes régions et d'efficacement retirer les introns pour former un ARN messager mature. Cette étape est nommée l'épissage et est réalisé de façon co-transcriptionnel par un complexe ribonucléoprotéique (RNP) composé de 5 petites ribonucléoprotéines nucléaires (small nuclear ribonucleoprotein ou snRNP) et de plus de 200 autres protéines. Ces RNP forment le splicéosome, qui reconnaît et s'assemble sur les sites d'épissage (splicing sites ou SS, **FIGURE**) et réalise les étapes nécessaires à l'exclusion des introns (**FIGURE**). L'épissage peut également être alternatif, c'est-à-dire que les exons d'un gène ne seront pas obligatoirement tous présents sur l'ARNm. L'épissage alternatif concerne plus de 95% des gènes codants, et permet d'accroître grandement le protéome à partir d'un nombre limité de gènes. En effet, malgré les 22 000 gènes codants, 215 000 isoformes d'ARNm sont retrouvés chez l'homme (Lee and Rio, 2015). Ce phénomène et sa régulation sont impliqués dans de très nombreuses fonctions, et peuvent être tissus spécifique. Un épissage alternatif aberrant est une marque commune de nombreux cancers et des défauts d'épissage alternatif sont associés à de nombreuses

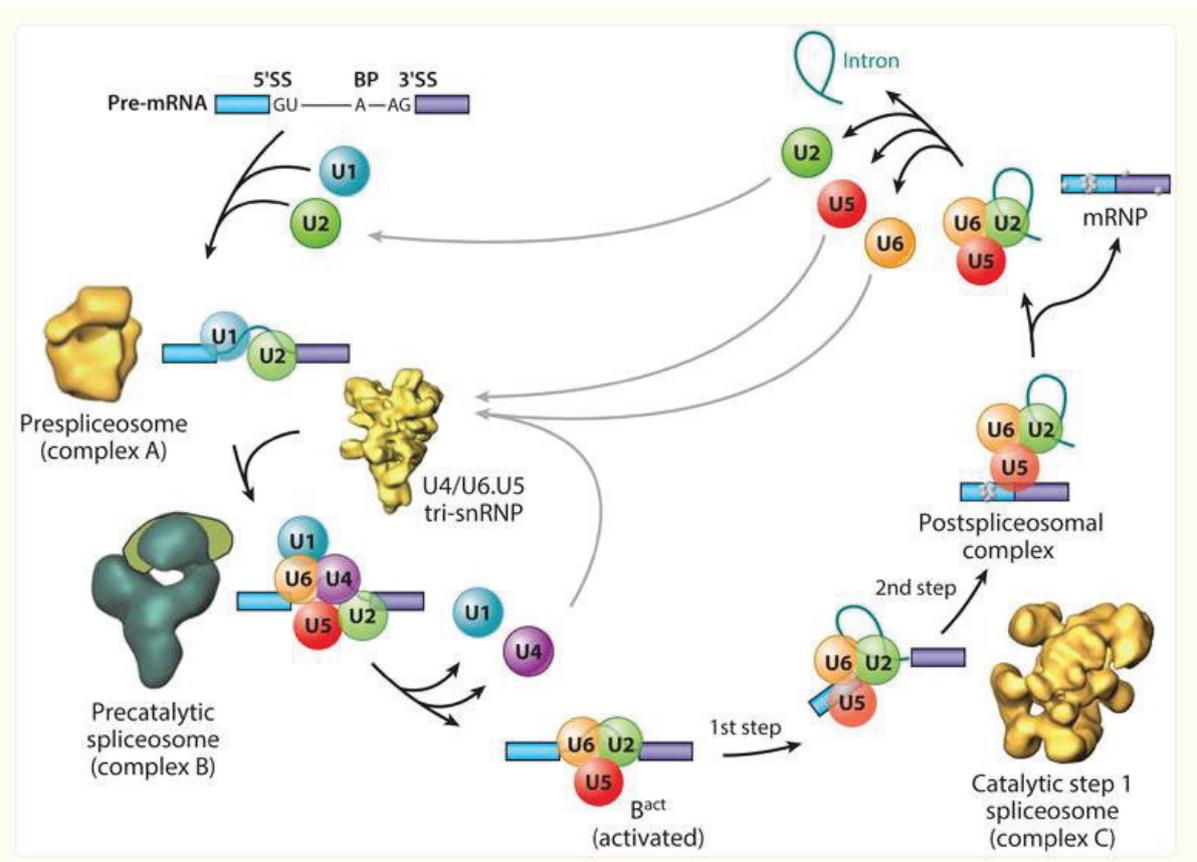
pathologies comme l'amyotrophie spinale (Barash et al., 2010) (Zhang et al., 2021)

Fig. 1



Spliceosome assembly. U1 snRNP recognizes 5' SS and binds through base-pairing, SF1 binds to BPS, U2AF2 binds to polypyrimidine tract and U2AF1 binds to 3' SS, forming Complex E. Next, U2 snRNP, with the assistance of U2AF, replaces SF1 with the BPS through base-pairing to form Complex A. Next, U5/U4/U6 is recruited and results in the rearrangement of Complex A. Among them, U4 and U6 snRNP are combined through complementary pairing of their RNA components, while U5 snRNP is loosely bound through protein interaction, at which time a Complex B is formed. Through a series of conformational changes, U1 snRNP leaves, U6 snRNP binds to 5' SS, and at the same time, U4 snRNP leaves so that U6 snRNP and U2 snRNP pair through snRNA. After this rearrangement process, Pre-catalytic Spliceosome Complex B is formed, followed by two transesterification reactions. The first transesterification reaction generates Complex C. The rearrangements occur in Complex C, promoting second transesterification, resulting in a post-spliceosomal complex. As a result, exons are interconnected to form mature mRNA, introns are degraded and snRNPs are recycled. SF1 splicing factor 1, BPS branch point sequence, SS splice-site, snRNPs small nuclear RNPs

(Zhang et al., 2021)



(Lee and Rio, 2015)

b. Régulations de l'épissage alternatif

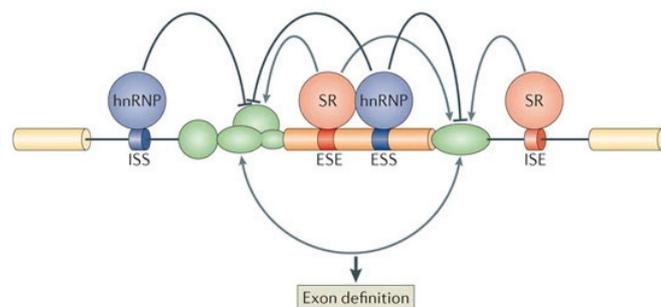
i. Séquences cis-régulatrices et facteurs trans-régulateurs

Chaque site d'épissage peut être défini par une séquence consensus. Cependant, chaque site d'épissage sera plus ou moins efficacement reconnu par le spliceosome selon son degré de divergence par rapport au motif consensus. On parlera alors de force des sites d'épissages (plus ou moins fort selon le degré de divergence de la séquence). Des sites forts induiront alors un épissage constitutif et les exons correspondants seront toujours retrouvés dans l'ARNm. En revanche, un site faible d'épissage verra son utilisation varier et donc le pourcentage d'inclusion de l'exon variera selon le contexte cellulaire. Selon la position des sites d'épissage forts et faibles, plusieurs motifs d'épissage alternatif ont alors lieu (FIGURE). Le taux d'utilisation de ces sites faibles peut être régulé par des séquences *cis*-régulatrices, et par des facteurs agissant en *trans*-. Les séquences *cis*-régulatrices sont contenues dans les introns et exons, et peuvent affecter la reconnaissance des sites d'épissage positivement et

négativement. Ils sont ainsi nommés selon leur effet et leur localisation sur le transcrit, et forment 4 familles :

- Les éléments introniques activateurs ou ISE (intronic splicing enhancer)
- Les éléments introniques inhibiteurs ou ISS (intronic splicing silencer)
- Les éléments exoniques activateurs ou ESE (exonic splicing enhancer)
- Les éléments exoniques inhibiteurs ou ESS (exonic splicing silencer).

Ces séquences cis-régulatrices sont la cible des facteurs trans-régulateurs de l'épissage. Ces derniers comportent deux grandes familles : les protéines SR (Ser/Arg-rich) activant les sites d'épissage, et les membres de la famille des RNP nucléaires hétérogènes (heterogeneous ribonucleoprotein particle ou hnRNP), inhibant l'utilisation des sites d'épissage.



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Splicing is governed by *cis*-regulatory sequences in the pre-mRNA (that is, exonic splicing enhancers (ESEs), exonic splicing silencers (ESSs), intronic splicing enhancers (ISEs) and intronic splicing silencers (ISSs)) and two main families of alternative splicing regulatory proteins, Ser/Arg-rich proteins (SRs) and heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs). These regulatory proteins target components of the spliceosome (shown in green) that associate with both the 5' and the 3' splice sites flanking the alternative exon and can have either activating or inhibitory effects on the recognition and use of that site. In addition, interactions among components of the spliceosome that are recruited to the 3' and 5' splice sites can mediate exon definition, by, for example, ensuring that the recognition of one of these sites by a Ser/Arg-rich protein may indirectly stimulate recognition of the other one.

(Kornblihtt et al., 2013)

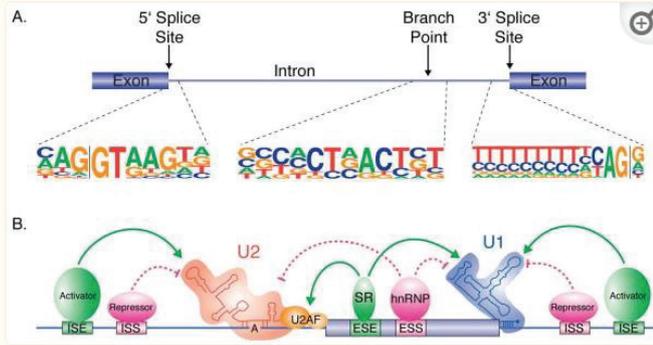
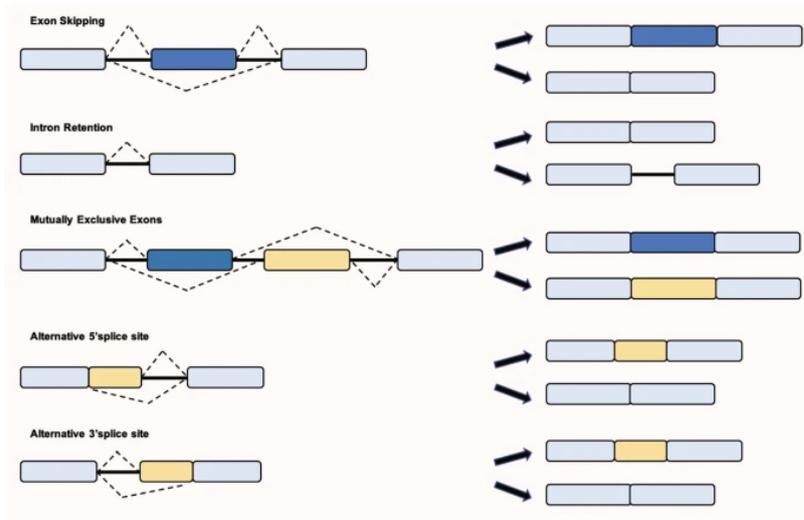


Figure 2

Basics of the mechanisms of alternative splicing. A. The architecture of a pre-mRNA and the important cis-acting sequence elements that direct the splicing reaction. The consensus sequences for the 5' splice site, branchpoint and 3' splice site for human introns is shown. B. Schematic diagram of the sequences and proteins involved in regulating alternative splicing. Four types of regulatory sequences are known: intronic splicing enhancers (ISE), intronic splicing silencers (ISS), exonic splicing enhancers (ESE) and exonic splicing silencers (ESS). The enhancer elements are recognized by activator proteins. Within exons, these activators are most commonly members of the SR protein family. The silencer elements are bound by repressor proteins. Within exons, these repressors tend to be members of the hnRNP protein family. Regardless of their binding location, activators tend to enhance the binding of spliceosomal components to the regulated splice site while repressors tend to inhibit binding or function of the spliceosomal components.

(McManus and Graveley, 2011)

Fig. 2



The main alternative splicing patterns are divided into five types: exon skipping (also called cassette exon); intron retention; mutually exclusive exons (only some exons appear in mature mRNA); A5SS (the change of the splicing site causes the position of the 3' end of the exon to change); A3SS (the change of the splicing site causes the position of the 5' end of the exon to change). SS, splice site; A5SS, alternative SS

(Zhang et al., 2021)

ii. Les protéines SR, activateurs de l'épissage

La famille des protéines SR contient une douzaine de facteurs comme SF2/ASF (splicing factor 2/alternative splicing factor) ou Sc35 (spliceosomal component 35). Les protéines SR se caractérisent par leur domaine riche en dipéptides d'arginine et de sérine et d'un domaine de fixation à l'ARN (RNA Recognition motif ou RRM) (Long and Caceres, 2008). Ces facteurs se fixent sur des sites spécifiques sur les pré-ARNm (ISE et ESE) et favorisent la reconnaissance des sites d'épissage grâce à la stabilisation du snRNP U1 sur le 5'SS ou de U2AF sur le 3'SS, et à la formation d'interaction protéine-protéine permettant de relier les 5' et 3'SS (Shen et al., 2004). Cette famille de facteurs est à la fois impliquée dans l'épissage « classique » aussi bien que dans l'épissage alternatif.

iii. Les protéines hnRNP, inhibiteurs de l'épissage

Les protéines hnRNP sont impliquées dans de nombreux mécanismes des acides nucléiques en plus de l'épissage alternatif, dont la régulation transcriptionnelle et traductionnelle ou la stabilisation des ARNm (Geuens et al., 2016). Les hnRNP présentent aussi un domaine RRM permettant la fixation sur des sites d'épissages spécifiques (ISS et ESS), bien que les autres domaines puissent diverger au sein de cette famille, expliquant une définition moins stricte des facteurs hnRNP. Les facteurs hnRNP induisent une répression des sites d'épissage. Les mécanismes de cette répression restent peu décrits, mais impliquent une oligomérisation sur les exons, cachant les sites d'épissage, ou une répression de la fixation des snRNP (Busch and Hertel, 2012).

iv. Structures secondaires d'ARN et modulation de l'épissage alternatif

Les ARN sont capables de former de nombreuses structures secondaires. Or, la plupart des facteurs d'épissage fixent l'ARN simple brin, comme les sites RRM des hnRNP (Auweter et al., 2006). Des structures secondaires peuvent donc réguler les décisions d'épissage alternatif en masquant un site d'épissage via une structure double brin comme tige-boucle locale qui ne

sera alors pas reconnu par le spliceosome, ou en masquant des sites cis-régulateurs, empêchant ainsi leur reconnaissance par les facteurs d'épissages (Buratti and Baralle, 2004) (Warf and Berglund, 2010). C'est par exemple le cas du gène HGH, dont l'exon 3 peut être défini par 2 3'SS. Une boucle en amont de cet exon incluant le site 3'SS en amont permet de le masquer et d'utiliser le site 3'SS alternatif en aval (Estes et al., 1992). Des mutations déstabilisant cette boucle induisent une augmentation de l'utilisation du site 3'SS en amont, et inversement des mutations stabilisant la boucle induisent diminuent l'utilisation du site 3'SS en amont.

Cependant, ces structures d'ARN peuvent être déroulées par des hélicases à ARN et leur activité hélicase ATP-dépendante. De nombreuses hélicases à ARN jouent un rôle dans l'épissage canonique et alternatif. Nous allons nous intéresser ici plus particulièrement à p68/DDX5 et p72/DDX17.

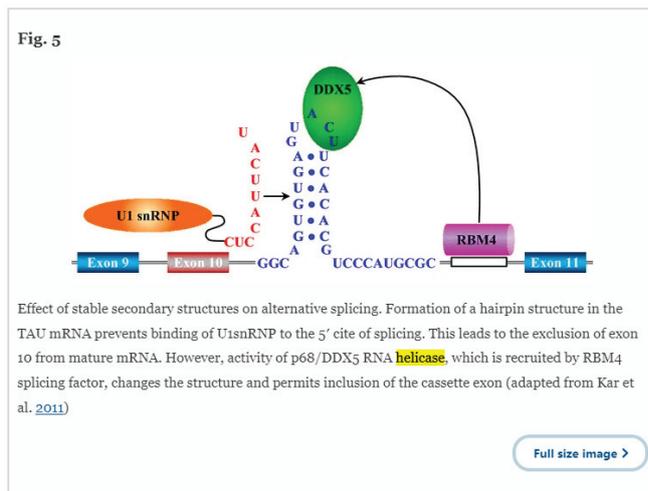
v. Les hélicases DDX5 et DDX17 et leurs rôles dans le couplage de l'épissage et de la transcription

1. Régulation de l'épissage alternatif par DDX5 et DDX17

Les hélicases DDX5 et DDX17 sont deux hélicases paralogues, appartenant à la famille des hélicases à domaine DEAD et partagent un domaine ATPase et hélicase très conservé, ayant plus de 90 % d'homologie (Giraud et al., 2018). Ces hélicases jouent un rôle dans de nombreux processus des ARN, dont le contrôle des microARN. Ces hélicases sont aussi impliquées à la fois dans la régulation transcriptionnelle et de l'épissage alternatif, et notamment dans le couplage entre ces deux processus.

Ces deux hélicases jouent un rôle dans la modulation de l'épissage alternatif, via la déstructuration de structures secondaires qui masquent des sites d'épissage ou des éléments cis-régulateurs (Camats et al., 2008) (Hönig et al., 2002). Par exemple, p68/DDX5, dans le cas de l'exon 10 du transcrit Tau, est recrutée par le facteur d'épissage RBM4 (se fixant sur un ISE), et déroule une structure en tige-boucle au niveau du site de fixation du snRNP U1 en aval de l'exon 10. La déstructuration de cette tige boucle par p68/DDX5 permet ainsi la fixation de U1

snRNP et l'inclusion de l'exon 10, dont des défauts d'épissage sont impliqués dans des Tauopathies (Kar et al., 2011). Cette régulation est dépendante de l'activité ATPase de p68/DDX5, car un mutant déficient en activité ATPase induit une exclusion de l'exon 10. Outre son implication dans l'épissage alternatif, p68/DDX5 est également impliqué dans la réaction canonique d'épissage, en permettant la dissociation de l'U1 snRNA du site 5'SS, de façon ATPase dépendante également (C. Lin et al., 2005).



2. Couplage transcription et épissage alternatif par DDX5 et DDX17

Ces deux hélicases interagissent également directement avec l'ARN pol II, et avec de nombreux facteurs de transcription comme NF-kB/p50, E α , SMAD ou encore STAT3, et sont ainsi capables de réguler la transcription, en modulant l'activité de ces facteurs (Rossow and Janknecht, 2003). DDX5/17 interagissent aussi avec des facteurs de remodelage de la chromatine et de modification des histones (SWI/SNF, CBP/p300, HDAC1, EHMT2). Via ces interactions, DDX5/17 sont capable de moduler les modifications d'histones et notamment leur acétylation et méthylation, contribuant la régulation de l'expression des gènes. Enfin, DDX5/17 interagissent avec le facteur CTCF, régulateur transcriptionnel et de l'architecture du génome (Marino et al., 2019). Ces interactions ont souvent lieu au travers d'ARN non codants, comme des long ARN non codants (long non coding RNA ou lncRNA) (Akhade et al., 2014) (Sallam et al., 2018). En effet, DDX5/17 sont tous deux capables de lier le lncRNA SRA, qui à son tour se lie à de nombreux facteurs de transcription comme E α , Notch1, CTCF ou MyoD pour réguler leur activité (Yao et al., 2010). Un exemple est le cas de l'interaction de SRA avec le

complexe trithorax (Trithorax group TrxG) et le complexe répressif polycomb 2 (polycomb repressive complex 2 ou PRC2), dont DDX5/17 améliorent l'interaction entre SRA et TrxG, facilitant la déposition SRA/TrxG-dépendante de marques d'histone H3K4me3 activatrices (Wongtrakoongate et al., 2015).

c. Couplage transcription et épissage alternatif

Depuis plusieurs décennies désormais, il est acquis que les étapes de maturation des pré-ARNm sont réalisées de manière non pas séquentielles, mais de manière concomitante à la transcription elle-même ; on parle alors de procédé co-transcriptionnel, comme c'est le cas pour la mise en place de la coiffe 5', l'épissage, ainsi que le clivage et la polyadénylation.

La première observation *in vivo* démontrant que l'épissage peut être réalisé de façon co-transcriptionnelle fut réalisée grâce à des expériences de microscopie électronique d'ARN naissants d'embryons de drosophiles, montrant une excision d'introns avant la transcription d'introns en aval (Beyer and Osheim, 1988). Cette même étude montre également par la même occasion que certains transcrits naissant subissent une exclusion d'exon, prouvant ainsi par la même occasion que l'épissage alternatif est lui aussi réalisé de manière co-transcriptionnelle. Toujours chez la drosophile, des expériences de séquençage à haut débit d'ARN naissants ont également pu démontrer qu'une vaste majorité (87 %) des introns sont épissés préférentiellement de manière co-transcriptionnelle, et que la longueur et la position des introns influence sur leur degré d'épissage (Khodor et al., 2011). Cette observation a également été faite dans le cerveau et le foie de l'Homme (Ameur et al., 2011). Cependant, certains ARNs présentent des introns après leur transcription, et ne seront épissés que de manière post-transcriptionnelle, notamment dans le cas de structures secondaires fortes masquant des sites d'épissage (Vargas et al., 2011).

Un couplage entre transcription et épissage alternatif implique que ces deux phénomènes peuvent s'influencer l'un l'autre. En effet, des éléments clés de la régulation transcriptionnelle (structure du promoteur, facteurs de transcription ou de remodelage de la chromatine) sont capables d'influencer les décisions d'épissage, de la même manière que des facteurs décrits initialement comme facteurs d'épissage peuvent exercer un rôle sur la transcription (Kornblihtt et al., 2013). Deux modèles, qui ne sont pas mutuellement exclusifs, ont été proposés afin d'expliquer le couplage étroit entre épissage alternatif et transcription : les modèles de couplage par recrutement, et le modèle de couplage cinétique.

i. Modèle de recrutement

Le modèle de couplage par recrutement repose sur la capacité de la machinerie de transcription à recruter des facteurs allant affecter les décisions d'épissage. Ainsi, l'ARN pol II apparaît comme l'acteur majeur de ce modèle, et notamment son domaine C-terminal (C-terminal domain ou CTD). Chez l'homme, ce domaine est composé de 52 répétitions de l'heptapeptide Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser. Plus particulièrement, les Sérines 2 et 5 de ce domaine sont la cible de phosphorylations, dont les changements jouent un rôle majeur dans l'initiation et l'élongation productive de l'ARN pol II (Phatnani and Greenleaf, 2006).

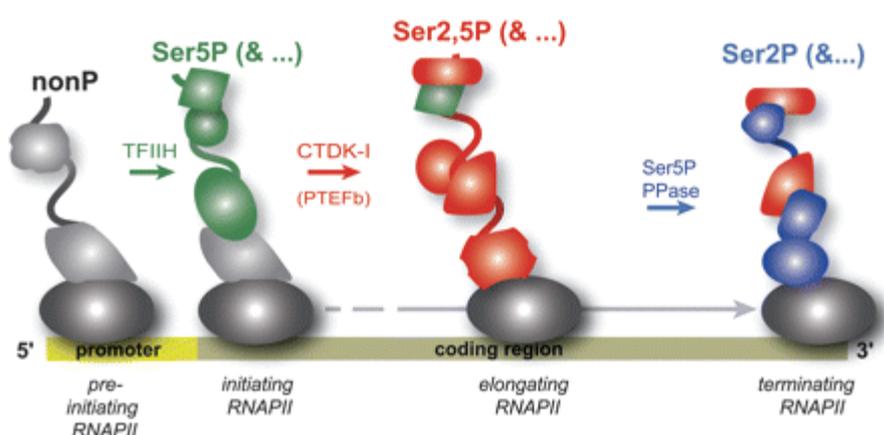
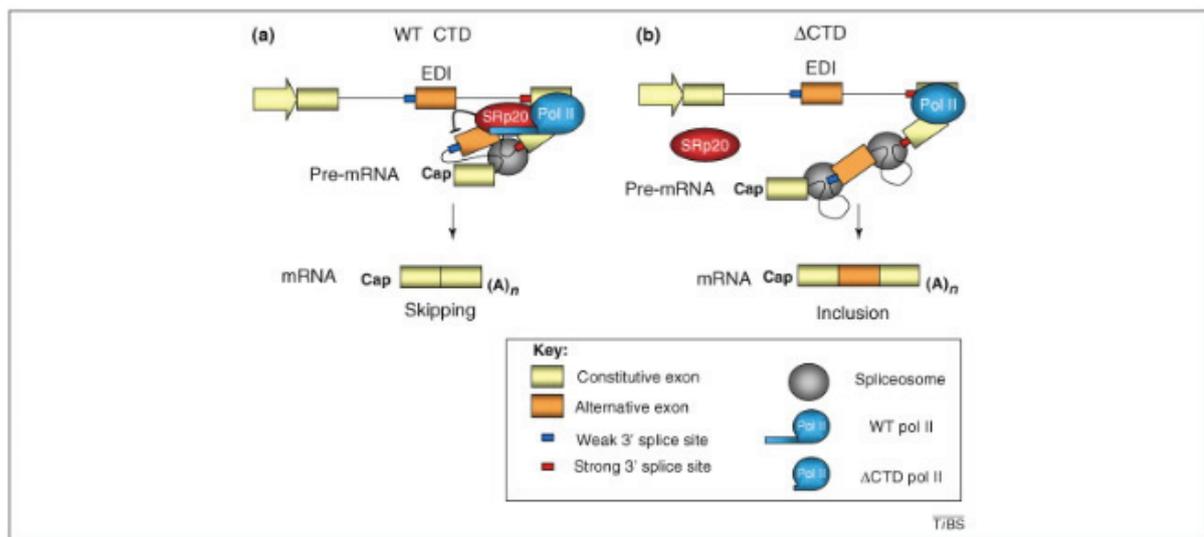


Figure 1.

CTD phosphorylation patterns dictate which factors associate with RNAPII. RNAPII (gray oval) is depicted at four positions along a gene, and at each position its CTD (wavy line) is a different color to indicate different phosphorylation states: Gray indicates nonphosphorylated repeats; green indicates Ser5P repeats; red indicates Ser2,5P repeats (doubly phosphorylated); and blue indicates Ser2P repeats. Proteins bound to a type of repeat are indicated in the same color as the repeat. Note that some proteins remain bound as RNAPII changes position on the gene; the repeats to which they are bound (obscured by the protein) are assumed not to change phosphorylation state. Thus, for example, the CTD of "initiating RNAPII" is proposed to comprise two types of repeat: nonP and Ser5P. Analogous reasoning applies to RNAPs at other positions on the gene. As pointed out in the text, the exact number and position of each type of repeat is not known [indicated by "& ..."].

(Phatnani and Greenleaf, 2006)

Le CTD exerce un rôle central dans le couplage de la transcription et des mécanismes de maturation des ARN. En effet, une troncature du CTD engendre une inhibition du coiffage, de l'épissage et du clivage et polyadénylation, indépendamment l'un de l'autre (McCracken et al., 1997), (Fong and Bentley, 2001). Outre la troncature du CTD, une inhibition de la phosphorylation du CTD par le DRB suffit à inhiber l'épissage co-transcriptionnel dans les oocytes de xenopus (Bird et al., 2004). De nombreux facteurs d'épissage comme les protéines SR ou le U1snRNP, interagissent avec le CTD (Das et al., 2007). L'ARN pol II joue ainsi le rôle de plateforme de recrutement pour des facteurs d'épissage, modulant ainsi l'épissage alternatif. C'est par exemple le cas pour un modèle de minigène utilisant le domaine fibronectin extra domain I (EDI). En effet, le recrutement de SRp20 (SRSF3) au niveau du CTD permet d'induire l'exclusion de l'EDI, qui est perdu lors de la troncature du CTD (de la Mata and Kornblihtt, 2006).



[Download](#) : [Download full-size image](#)

Figure 2. Recruitment coupling. The CTD of RNA polymerase II mediates the inhibitory effect of the SR protein SRp20 on the inclusion of the alternatively spliced fibronectin EDI exon. **(a)** Transcription by a WT pol II allows recruitment of SRp20 to the transcription machinery that stimulates EDI skipping. **(b)** Transcription by a mutated pol II lacking the CTD (Δ CTD) causes higher EDI inclusion because SRp20 is not recruited. Based on de la Mata *et al.* (2006) [28].

(Muñoz et al., 2010)

Un second exemple intéressant est le rôle du complexe Médiateur, acteur majeur dans la régulation de la transcription. Une de ses sous-unité, MED23, joue un rôle dans l'épissage

alternatif, via son interaction avec des facteurs d'épissage notamment hnRNP L (dont l'interaction est validée *in vitro* et *in vivo*), dont le niveau d'occupation au niveaux d'exons régulés est modulé par MED23. De façon intéressante, leurs données de spectrométrie de masse ont permis d'identifier d'autres facteurs d'épissage dont DDX17 ou encore hnRNP H1 (Huang et al., 2012).

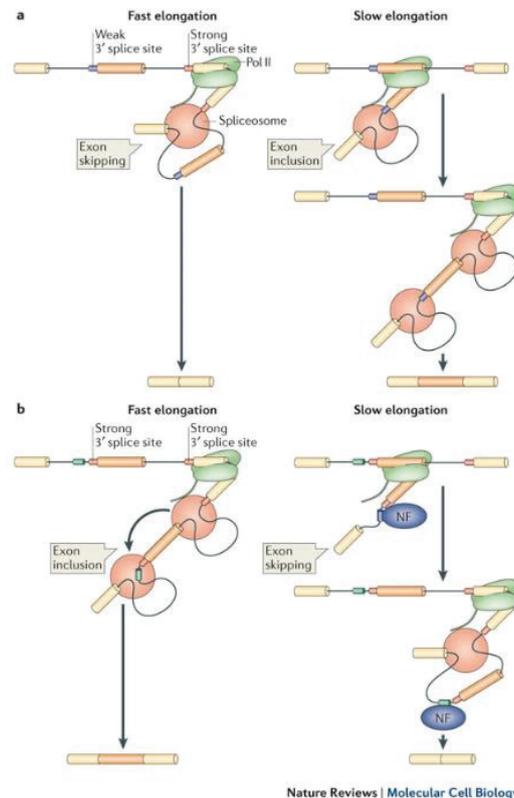
L'état de phosphorylation du CTD permet de moduler les facteurs recrutés par ce dernier, notamment dans le cadre de l'épissage alternatif. En effet, la forme hyperphosphorylée de l'ARN pol II interagit *in vitro* avec des facteurs d'épissage snRNP et SR (Mortillaro et al., 1996). Plus précisément, Ser5P (phosphorylée en Sérine 5), associée à l'élongation, interagit spécifiquement avec des composants du spliceosome, dont les snRNA U1, U2, U4 et U5, les protéines Sm, U1 et U2 snRNP (Nojima et al., 2018). De la même façon, une RNA pol II dont la Ser2 du CTD n'est pas phosphorylable est incapable d'interagir et de recruter les facteurs UAF65 et le snRNA U2, et est associée à des défauts d'épissage du gène C-FOS (Gu et al., 2013).

Cette influence de la transcription sur les décisions d'épissage est également réciproque selon ce modèle. En effet, le recrutement de facteurs d'épissage par le CTD peut influencer la transcription (Fong and Zhou, 2001). Une déplétion du facteur Sc35 induit une accumulation de RNA pol II aux niveau des corps des gènes, suggérant une pause de cette dernière (Lin et al., 2008). Cette accumulation est associée à une diminution de l'interaction entre le CTD et P-TEFb (complexe catalysant la phosphorylation du CTD en Sérine 2 afin d'induire une élongation productive), et donc également à une diminution de Ser2P. Ces données suggèrent donc que le facteur d'épissage Sc35 joue donc un rôle dans la transcription, en promouvant l'interaction entre P-TEFb et le CTD afin de stimuler l'élongation. Dans ce sens, U1 snRNP stimule l'élongation de l'

ii. Modèle cinétique

Le second modèle de couplage implique que la vitesse d'élongation de l'ARN pol II influence les décisions d'épissage alternatif. Selon ce modèle, la cinétique d'élongation régit l'épissage alternatif en modulant la vitesse à laquelle les sites d'épissages et leurs séquences régulatrices apparaissent sur le transcrit naissant durant l'élongation de l'ARN pol II. Une polymérase lente

favorisera l'inclusion d'exons alternatifs, tandis qu'une élongation rapide induira leur exclusion (Fong et al., 2014). En effet, une élongation lente permet d'agrandir la fenêtre temporelle durant laquelle des séquences d'épissages faibles pourront être reconnues et utilisées par le splicéosome, favorisant l'inclusion d'un exon alternatif avec des sites d'épissage faibles. En revanche, une élongation rapide diminuera cette fenêtre temporelle, car des séquences plus fortes situées en aval seront transcrites plus rapidement, et le splicéosome favorisera alors l'utilisation de ces sites plus forts, induisant une exclusion d'un exon faible.



a | During RNA polymerase II (Pol II)-mediated transcription, fast elongation (left) favours the recruitment of the spliceosome to the strong 3' splice site of a downstream intron instead of the weak 3' splice site of the upstream intron, which results in exon skipping. By contrast, slow elongation (right) favours the recruitment of spliceosome components to the upstream intron, which results in splicing commitment and exon inclusion. **b** | In conditions in which both 3' splice sites are equally strong and the upstream intron also has a binding site (green) for a splicing factor that inhibits exon inclusion (negative factor (NF)), fast elongation of Pol II (left) favours the recruitment of spliceosome components to both introns, ensuring exon definition and subsequent exon inclusion. On the contrary, slow elongation (right) provides a time window for the negative splicing factor to be recruited to its target site before spliceosome components can bind to the 5' splice site of the downstream intron and mediate exon definition. This results in exon skipping.

(Kornblihtt et al., 2013)

En utilisant l'exemple de l'EDI mentionné plus haut, il a été démontré qu'une mutation de l'ARN pol II menant à une transcription plus lente (mutant C4), induit une augmentation du taux d'inclusion d'EDI, et de l'exon 18 de *NCAM*, (de la Mata et al., 2003) (Schor et al., 2009). De la même façon, une inhibition de l'élongation par le DRB induit également une plus forte inclusion d'EDI (Nogues et al., 2002). Cette observation a également été faite à l'échelle génomique dans

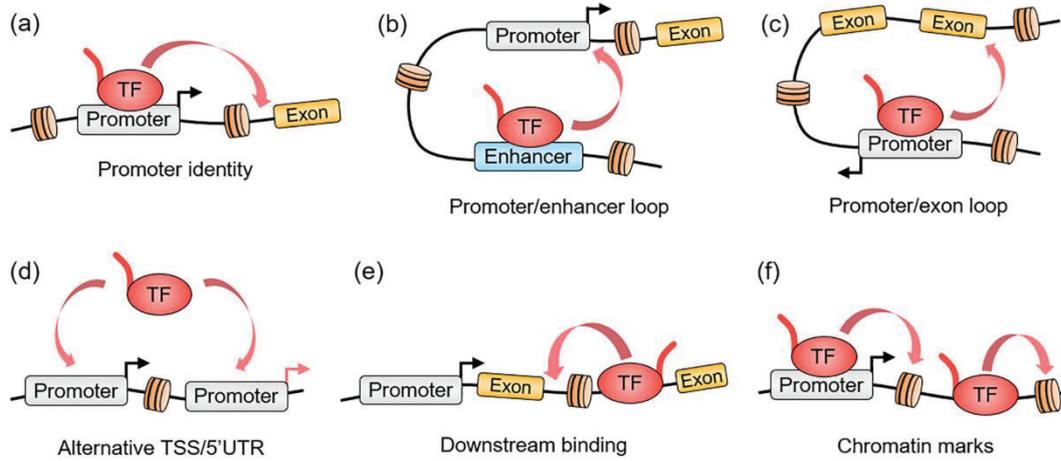
des cellules T lymphoïdes (Jurkat), de même qu'avec une autre drogue interférant avec l'élongation de l'ARN pol II (Ip et al., 2011). Toujours dans ce sens, une pause de l'ARN pol II au niveau de l'exon 5 du gène *CD45* induite par la fixation du facteur de transcription et d'insulation CTCF, créant une barrière à l'ARN pol II, permet l'inclusion de cet exon faible (Shukla et al., 2011). De façon inverse, une stimulation de l'élongation par l'enhancer SV40 ou le facteur Tat de HIV induisent une exclusion de l'EDI.

Batsché et ses collègues ont démontré que Brm, une sous unité du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF, interagit avec les composants du spliceosome U1 et U5 (Batsché et al., 2006). Notamment, Brm interagit avec le facteur Sam68 pour induire un épissage alternatif de l'exon v5 du gène *CD44*. Cet épissage est associé à une accumulation d'ARN pol II Ser5P, et donc une pause, au niveau de l'exon variable. Les auteurs suggèrent alors un modèle alliant cinétique et recrutement, où lors d'une activation de la voie MAPK, Sam68 se fixe sur l'ARN pour reconnaître une séquence régulatrice, ce qui permet le recrutement de Brm à proximité de l'ARN pol II, permettant le recrutement de snRNP, et induisant en parallèle une phosphorylation du CTD (en Ser5) et une pause des ARN pol II suivantes, favorisant l'inclusion de l'exon v5. Ce modèle implique donc que la modification de la structure de la chromatine comme une relaxation des nucléosomes peut également influencer les décisions d'épissage en modulant la cinétique d'élongation. Par exemple, lors de la dépolarisation de cellules neuronale, l'exon 18 du gène *NCAM* est exclu (Schor et al., 2009). Les auteurs démontrent que cet événement est dû à la décondensation de la chromatine (et donc de la densité d'histones) et à une hyperacétylation de ces dernières, permettant une vitesse d'élongation accrue. Notamment, induire une acétylation globale de la chromatine avec la Trichostatine (inhibiteur d'histone déacétylases) mime les effets de la dépolarisation, soulignant l'effet de la répartition et modification des histones.

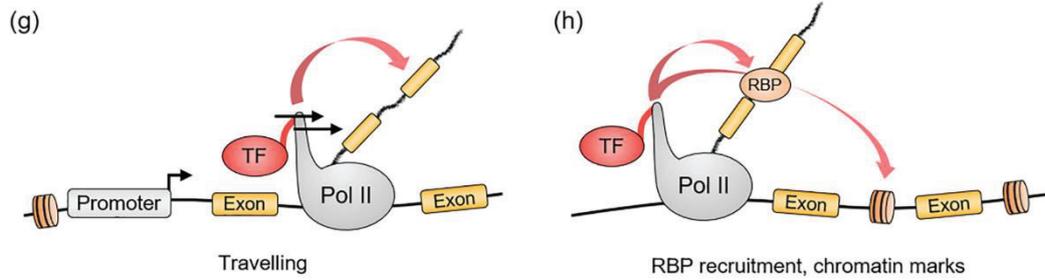
En effet, outre la machinerie de transcription, c'est toute la structure de la chromatine, que ce soit en une dimension ou en trois dimensions, qui est impliquée dans la régulation de l'épissage alternatif. Cette structure, et son rôle dans l'épissage, seront l'objet des deux prochaines parties.

Rôle des facteurs de « transcription » dans l'épissage alternatif : (Boumpas et al., n.d.)

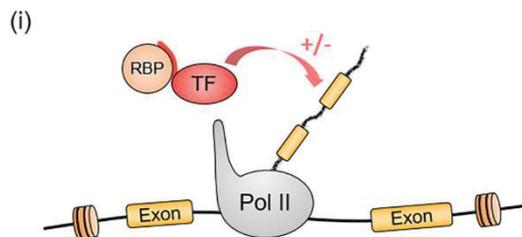
DNA-BINDING



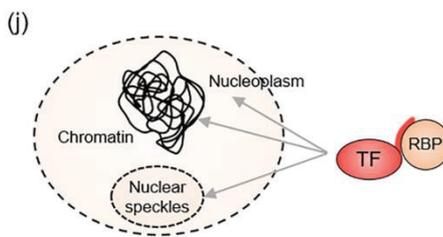
TF-Pol II INTERACTION



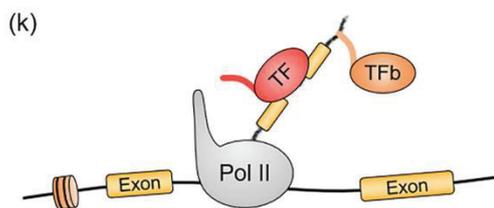
TF-RBP INTERACTION



LOCALISATION



RNA-BINDING



(Boumpas et al., n.d.)

2. Organisation linéaire de la chromatine et impact sur l'expression

1. Nucléosome : l'unité de base de la chromatine

La chromatine est un assemblage nucléoprotéique complexe, composé d'ADN génomique, d'ARN, et de protéines (histone et non-histones). Dans une cellule eucaryote, l'ADN génomique est habillé par un octamère d'histones autour duquel il s'enroule, formant un nucléosome, unité de base de l'organisation de la chromatine (Luger et al., 1997). Ces nucléosomes, découverts par Albrecht Kossel en 1884, se replient ensuite, pour former des fibres de 30 nm de diamètre, puis dans des structures de différentes échelles, afin d'assurer la compaction de près de 2 mètres d'ADN au sein d'un noyau d'une dizaine de μm de diamètre. Les nucléosomes, de par leurs modifications, composition et leur rôle de plateforme de recrutement de nombreux facteurs, jouent également un rôle crucial dans de nombreux mécanismes associés à l'ADN, comme la régulation de l'expression des gènes ou la réplication de l'ADN.

Le nucléosome est constitué de deux parties : une séquence d'ADN de 147 pb en moyenne, enroulée autour d'un octamère d'histones. Ce dernier est composé de 4 types d'histones différentes (deux copies de chacune des histones H2A, H2B, H3 et H4), autour desquelles s'organise l'ADN pour former un nucléosome, ainsi que de l'histone H1 qui maintient l'ADN enroulé sur le nucléosome (McGinty and Tan, 2015). Les histones sont déposées sur l'ADN nu pendant la réplication. Les histones se caractérisent par des extrémités N- et C-terminales non structurées, qui émanent du cœur du nucléosome. Ces extrémités, exposées au solvant, sont la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles (post translational modifications, PTM), permettant la régulation fine de la chromatine.

2. Histones PTM, impact sur la chromatine et la transcription

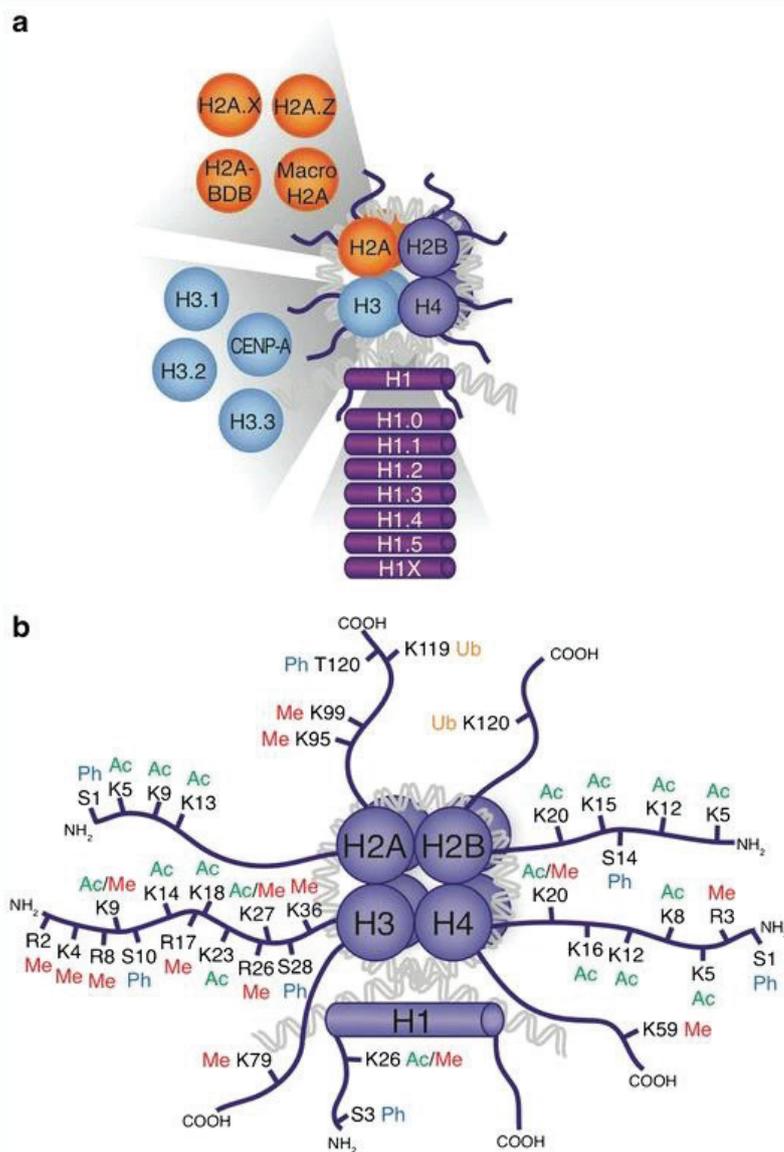
a. Remodelage de la chromatine, une nécessité à la régulation des gènes

De par le rôle de compaction du génome par la chromatine, les nucléosomes sont un obstacle à l'accessibilité des séquences de régulations d'ADN. Ainsi, pour permettre l'accès à ces séquences malgré la présence de nucléosomes et des protéines associées, des facteurs de remodelage sont présents. Quatre familles de remodeleurs existent : switch/sucrose nonfermentable (SWI/SNF), imitation switch (ISWI), chromodomain-helicase-DNA-binding protein (CHD), and inositol-requiring 80 (INO80) (Saha et al., 2006). Ces facteurs comportent tous un domaine ATPase, leur permettant de réguler le dépôt, le positionnement, l'éviction ou les modifications de la composition des nucléosomes. Ces complexes jouent des rôles différents, comme par exemple la réparation de l'ADN pour les facteurs du complexe INO80 ou l'assemblage de la chromatine suite à la réplication de l'ADN par le complexe ISWI (Collins et al., 2002), (Fyodorov and Kadonaga, 2002). Les nucléosomes, étant des structures stables, sont un obstacle à l'accès au promoteur et à la transcription par l'ARN polymérase II. Ainsi, les facteurs du complexe SWI/SNF, sont recrutés sur des histones arborant des lysines acétylées, notamment au niveau des promoteurs (Singh et al., 2007). Ce complexe permet de transloquer les nucléosomes afin de les rendre accessibles à l'ARN polymérase et à la machinerie d'initiation de la transcription.

b. Histones PTM et impact sur l'état de la chromatine

Initialement, la chromatine fut divisée en deux états : l'euchromatine, présentant une chromatine décondensée, accessible et présentant un niveau de transcription élevé. A l'opposé, l'hétérochromatine est une forme plus condensée et présentant un faible niveau de transcription. Ces deux états de la chromatine sont réversibles et interchangeables via des modifications épigénétiques. Une des régulations majeures de la structure et de l'état de la chromatine réside dans la modulation des marques apposées sur les histones. Leurs extrémités N-terminales sont la cible de nombreuses modifications covalentes post-traductionnelles.

Ensemble, ces modifications et leurs combinaisons permettent de définir un "code" de la chromatine, lu par divers facteurs et permettant de définir les événements d'un locus donné (Strahl and Allis, 2000). Il existe une myriade de PTM, qui concernent de nombreux résidus et incluent entre autres des méthylations, acétylations, phosphorylations, et ubiquitylations, qui sont les plus étudiées, mais d'autres modifications existent comme butyrylation, sumoylations, ou encore crotonylations (Chen et al., 2014), (Rothbart and Strahl, 2014). **FIGURE**. Les modifications d'histones les plus étudiées concernent les acétylations et méthylations et seules celles-ci seront discutées plus en détails ci-dessous. En plus des PTM, certaines histones comportent également des variants, qui jouent également des rôles fonctionnels sur la chromatine (Henikoff and Smith, 2015). Il existe des variants d'histone pour H1, H2A, H2B, H3 ainsi que H4, et ces variants peuvent être déposés sur la chromatine de façon réplication-indépendante, en remplaçant les histones évincées. Par exemple, le variant de H2A, H2A.X, comporte un motif phosphorylable en C-terminal, qui une fois phosphorylé (on parle alors de γ H2A.X) joue un rôle dans le recrutement d'enzymes de réparations aux cassures double brin. Le variant H3.3 est retrouvé chez de nombreuses espèces comme l'homme, la drosophile, et Arabidopsis. Il remplace H3 au niveau des régions actives transcriptionnellement lors de l'éviction des nucléosomes par l'ARN pol II, et, et joue un rôle dans la reprogrammation épigénétique de la lignée germinale.



(Millán-Zambrano et al., 2022)

L'avènement des techniques de MNase-seq et de séquençage d'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP-seq) des marques d'histones a permis d'établir une carte de leur répartition sur la chromatine et de leur associer un rôle. En effet, les marques et combinaisons de marques portées par les histones permettent de définir des sites fonctionnels spécifiques de la chromatine, comme les promoteurs, enhancers, les régions de répression transcriptionnelle, les sites de réplication ou les sites de dommage à l'ADN. Le rôle des PTM d'histones et de pouvoir recruter des facteurs spécifiques (des "readers" de ces PTM), et sont chacune déposées et retirées par des enzymes spécifiques ("writers" et "erasers" respectivement). C'est par exemple le cas des acétylations et méthylations qui sont déposées par des

acétyltransférases/méthyltransférases (HAT/HMT) et retirées par des déacétylases/déméthylases (HDAC/HDM). L'acétylation des histones fut la première modification post-traductionnelle d'histone découverte, en 1961, et concerne les lysines de la queue N-terminale des histones (Zentner and Henikoff, 2013). L'acétylation des histones est associée à une chromatine ouverte, car cette modification permet d'affaiblir l'interaction ionique entre histones (chargées positivement) et ADN, chargé négativement), offrant donc une meilleure accessibilité aux facteurs de transcription (Hong et al., 1993). Aussi, une acétylation des histones est reconnue par le facteur BRD4, qui va stimuler l'élongation de l'ARN pol II, montrant un lien direct entre acétylation et transcription (Devaiah et al., 2012). Une acétylation de la chromatine, sur les Lysines 9 et 27 de l'histone 3 (H3K9ac et H3K27ac respectivement) est ainsi associée à une région transcriptionnellement active (Allfrey et al., 1964), tandis qu'une hypoacétylation des histones est associée à une répression de la transcription. La méthylation des lysines est quant à elle associée à une activation ou une répression de la transcription en fonction de la position du résidu modifié, soulignant donc l'effet moins direct de la méthylation des histones, ces modifications n'impactant pas leur charge, mais influençant plutôt le recrutement de « readers » reconnaissant ces marques (Tableau). Les Lysines d'histones peuvent être mono-, di- ou tri-méthylées. Certaines marques sont associées à une répression de la chromatine comme la méthylation des Lysines 9, 20 et 27 de l'histone H3 (H3K9me, H3K20me et H3K27me3 respectivement), tandis que la méthylation des Lysines 4, 36 et 79 (H3K4me, H3K36me, H3K79me) sont associées à une activation de la transcription, que ce soit au niveau d'enhancers, des promoteurs ou des corps des gènes (Gates et al., 2017). On retrouve ainsi certaines "signatures" épigénétiques de séquences régulatrices comme les enhancers, promoteurs, exons/introns (figure).

c. Régulation de l'épissage alternatifs par les histones

La répartition des nucléosomes comporte une répartition génomique fortement biaisée. Dans ce sens, des analyses de données de MNase-seq ont pu démontrer un biais de répartition des nucléosomes au sein des gènes chez l'homme, la drosophile et chez *C.elegans* (Schwartz et al., 2009). Ainsi, les nucléosomes présentent une occupation plus importante au niveau des bornes des exons (qu'ils soient inclus de manière constitutive ou alternative), que dans les introns

(Andersson et al., 2009). Ceci est en partie expliqué par la préférence des histones pour les régions riches en GC (comme les exons) au détriment des régions riches en AT qui sont moins riches en nucléosomes (comme les introns). Il apparaît également que le niveau d'occupation des nucléosomes est inversement proportionnel à la force des sites d'épissage des exons (Tilgner et al., 2009). Le positionnement et le niveau de déposition des nucléosomes aux abords des exons pourrait ainsi favoriser la définition des exons et notamment des exons présentant des sites d'épissage faibles, en ralentissant l'élongation de l'ARN pol II, permettant ainsi le recrutement du spliceosome et la régulation de l'exon (Brodsky et al., 2005). Le niveau d'occupation des nucléosomes sur les exons aussi bien que les introns sont inversement corrélés au niveau de transcription des exons, ce qui est cohérent avec une déplétion globale des nucléosomes dans les régions fortement transcrites. En considérant le modèle cinétique de l'épissage alternatif, il a été proposé que la densité de nucléosomes présente sur la chromatine et notamment au niveau des exons peut créer un obstacle à l'élongation l'ARN pol II, altérant sa cinétique d'élongation et pouvant ainsi moduler la reconnaissance des sites d'épissage et donc l'inclusion des exons. Non seulement le niveau d'occupation présente un biais entre intron et exons, mais certaines PTM d'histones présentent un enrichissement au niveau des exons. C'est le cas notamment de la marque H3K36me3, et dans des proportions plus faibles des marques H3K79me, H3K20me, H3K27me2, chez différents organismes et types cellulaires (Kolasinska-Zwierz et al., 2009), (Spies et al., 2009) (Luco et al., 2010).

En considérant que les modèles cinétiques et de recrutement comme régulateurs de l'épissage alternatif ne sont pas mutuellement exclusifs, la déposition globale des nucléosomes et de certaines marques (comme H3K36me3) agirait de façon globale sur l'efficacité d'épissage des transcrits, tandis que l'enrichissement d'autres marques (comme H3K4me3) agirait de façon gène-spécifique sur l'épissage alternatif. C'est ainsi le cas du gène CD44, gène modèle de l'étude de l'épissage alternatif, comportant un cluster d'exons variables. Il a été observé que ces exons variables comportent un enrichissement en H3K9me3 de façon cellule-spécifique, ce qui induit une accumulation de l'ARN pol II, suggérant son ralentissement et ainsi favorisant l'inclusion de ces exons alternatifs (Saint-André et al., 2011). L'analyse computationnelle de diverses marques d'histones par ChIP-seq et leur niveau d'enrichissement à différents sites d'épissages (sites accepteurs, donneurs, corps des exons) a également identifié les marques H3K36me3 et H3K4me1 comme les plus significativement associés à des événements

d'épissage alternatif (Hu et al., 2017). D'autres études ont pu mettre en avant le lien entre les modifications d'histones et des évènements d'épissage alternatifs et sont listés dans le tableau ci-dessous.

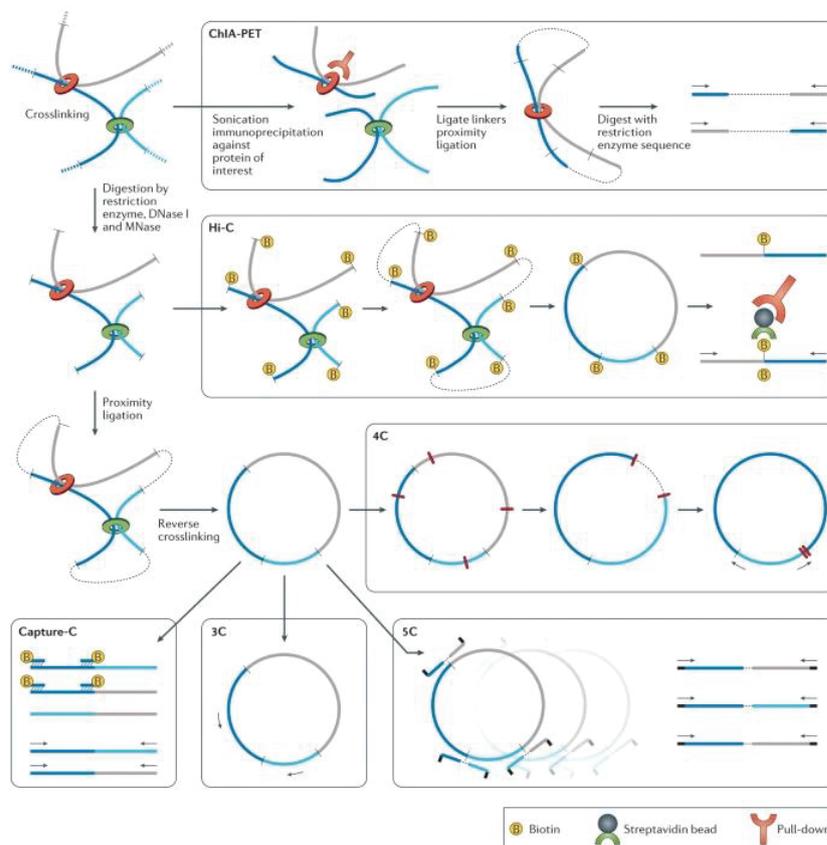
Modification		Effet sur l'épissage alternatif	Mécanisme (facteurs mis en jeu)	Référence
Méthylation	H3K4me3	recrutement de facteurs d'épissage pour faciliter l'épissage des pré-mRNA	interaction avec CHD1 et recrutement de facteurs de spliceosome (U2snRNPs/ protéines SR)	(Sims et al., 2007)
	H3K9me3	inclusion d'exons variables de CD44, PKN2, TAF4B /	diminution de la cinétique d'élongation de l'ARN pol II (HP1 _v , EHMT1/2, U2AF65) Interaction avec des protéines SR (SRp20, ASF/F2) et HP1	(Saint-André et al., 2011) (Loomis et al., 2009)
	H3K36me3	répression de l'exon IIIb du gène FGFR2 Epissage alternatif de SRSF11	induction de l'épissage d'exons dépendant de PTB via une protéine adaptatrice (MRG15, PTB)	(Luco et al., 2010) (Schor et al., 2009) (Xu et al., 2021)
Acétylation	H3ac, H4ac	exclusion de l'exon 2 de MCL1 exclusion de l'exon 25 de FN1	Augmentation de la cinétique d'élongation de l'ARN pol II (PCAF, HBO1) Augmentation de la cinétique d'élongation de l'ARN pol II (SRp40)	(Khan et al., 2014) (Hnilicová et al., 2011)
	H3K9ac	exclusion de l'exon 18 de NCAM	/	(Schor et al., 2009)

Une étude a également pu observer qu'un sous-groupe d'exons alternatifs arbore des histones PTM habituellement retrouvées au niveau de promoteurs (H3K27ac, H3K4me3, H3K9ac) (Curado et al., 2015). En effet, dans ce sous-groupe d'exons, le niveau d'inclusion est corrélé au niveau de ces marques "promoter-like", fournissant une chromatine ouverte, plus disponible à la fixation de facteurs d'épissage permettant l'inclusion de ces exons. Bien qu'en accord avec le modèle de recrutement, ces observations sont en opposition avec le modèle cinétique, où une chromatine ouverte permettrait au contraire une cinétique d'élongation de l'ARN pol II accrue et donc une exclusion de ces exons.

3. Organisation tridimensionnelle de la chromatine

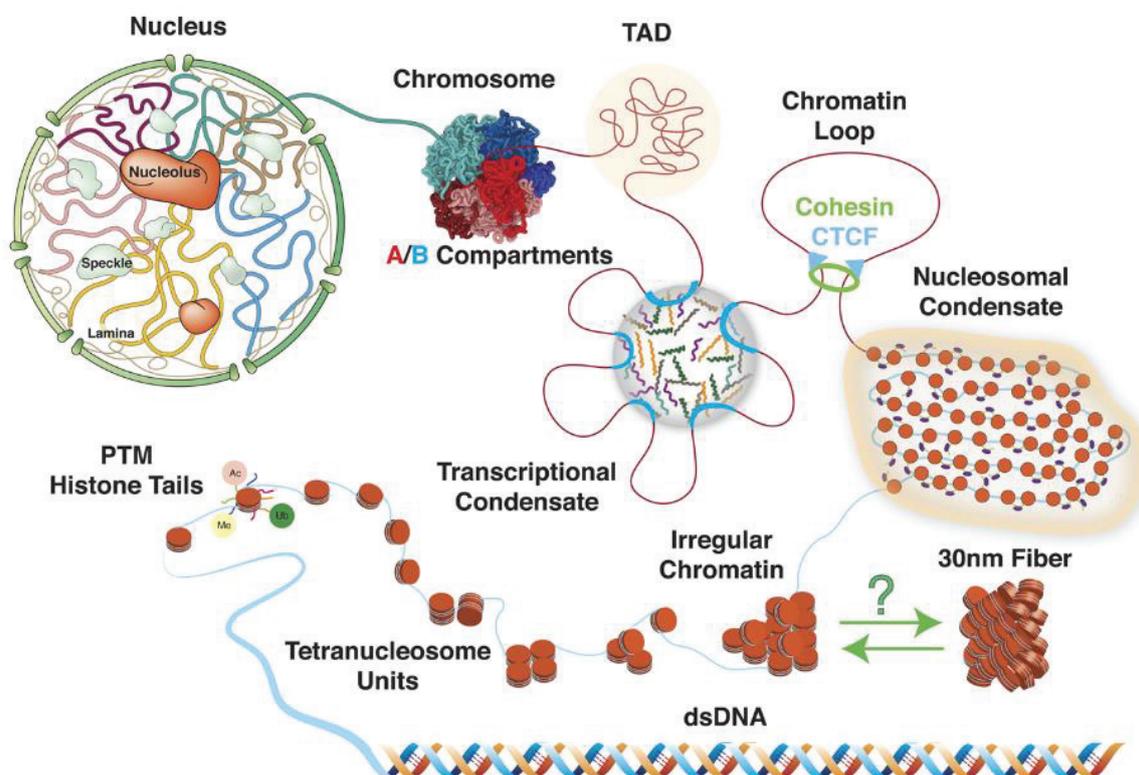
a. Généralités

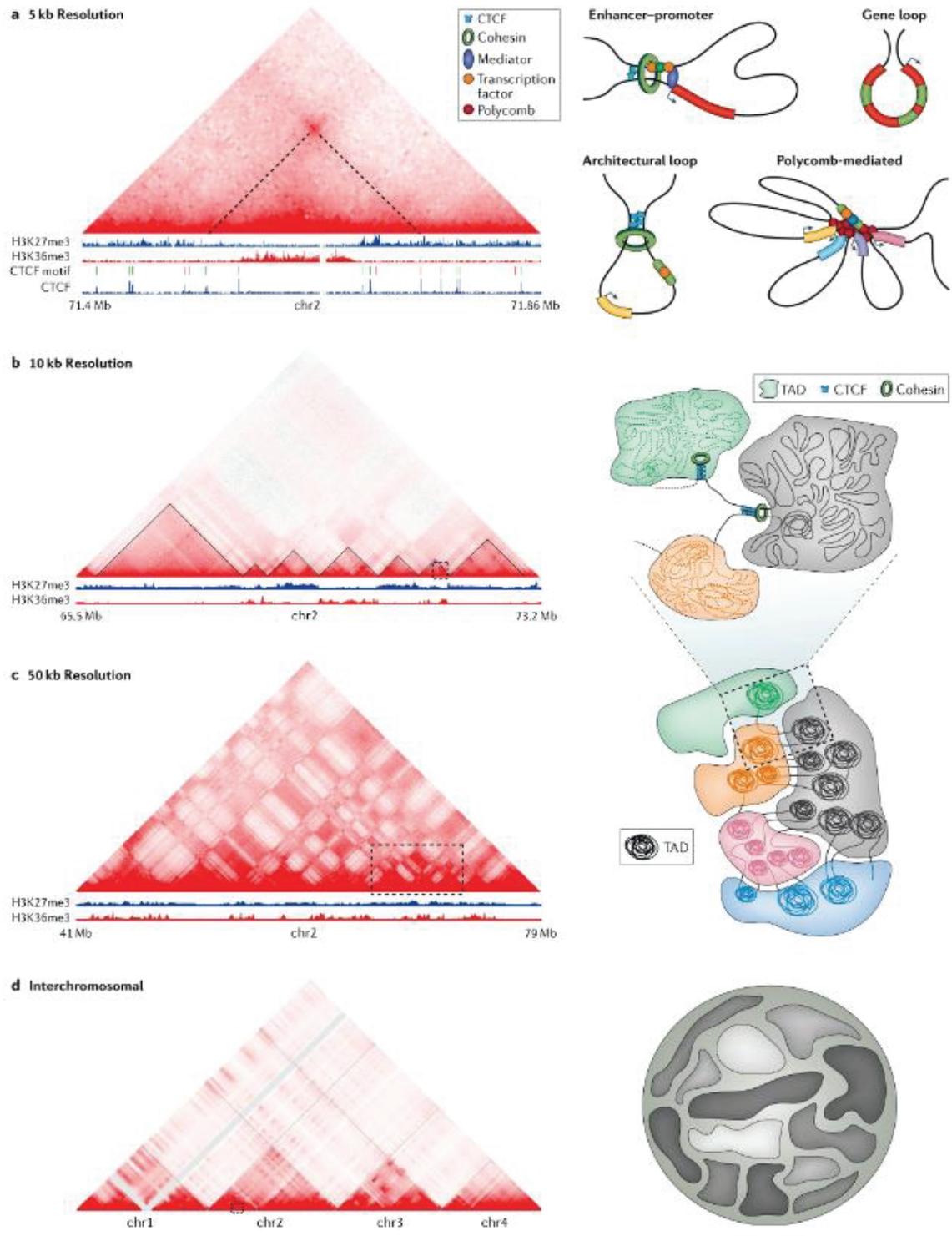
Depuis plusieurs années, un nouveau domaine de la régulation épigénétique a émergé, l'étude de l'organisation tridimensionnelle du noyau. Ces découvertes furent permises grâce au développement des techniques d'imagerie du génome (DNA-FISH notamment) et au développement du 3C (Chromosome Conformation Capture), développé en 2002 et reposant sur une fixation des interactions de la chromatine et une ligation de proximité, qui génère des molécules chimériques entre deux loci proches dans l'espace nucléaire (Dekker et al., 2002). Depuis, plusieurs techniques dérivées du 3C, baptisées techniques « C » (4C, 5C, Hi-C, ChIA-PET), ont vu le jour, permettant d'interroger grâce au Hi-C l'organisation simultanée du génome entier à l'échelle du kilobase. Ces différentes techniques, leur spécificité sont présentées dans la figure ci-dessous (Denker and Laat, 2016).



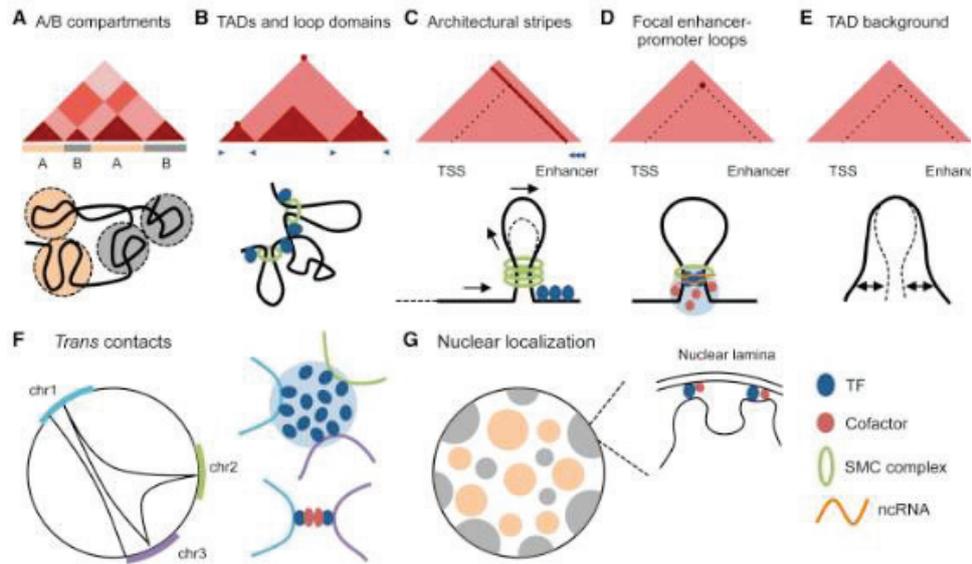
(Bonev and Cavalli, 2016)

Le développement de ces techniques « C » a permis de questionner les interactions et proximités spatiales entre loci, à des échelles de plus en plus résolutive afin de comprendre le repliement local, et global du génome. En effet, l'espace nucléaire n'est pas un amas de protéines et d'acides nucléiques aléatoirement distribué. Au contraire, le noyau est une organelle dont l'organisation hiérarchique est hautement régulée et présente de nombreux sous-compartiments, organisant la chromatine de l'échelle des chromosomes à l'échelle du nucléosome (FIGURE). Cette organisation a un premier but de compaction du génome, mais joue également un rôle fonctionnel de ségrégation de la chromatine active (ouverte) et inactive (condensée) dans des régions distinctes afin de réguler leur expression ou répression. Les contacts longue-distance et la localisation nucléaire des loci sont un processus dynamique, jouant également un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes. Les loci sont capables d'effectuer des contacts chromosomiques en cis- ou trans-, de façon stable, ou bien dynamique et dépendantes de différents facteurs, aussi bien comme de l'état de transcription des gènes. En effet, la transcription, longtemps considérée comme un phénomène ayant lieu sur une molécule d'ADN statique, est à la fois la cause et la conséquence de l'organisation tridimensionnelle du génome.





(Bonev and Cavalli, 2016)



(Kim and Shendure, 2019)

b. Organisation à différentes échelles

i. Chromosome territories

Les territoires chromosomiques constituent l'échelle la plus large de l'organisation du génome. Dans le noyau les chromosomes occupent chacun des domaines distincts, avec peu de contacts inter-chromosomiques à leurs interfaces. Cette observation, d'abord faite par des techniques de DNA-FISH, fut plus tard également observé par Hi-C, montrant que la plupart des interactions long-distance entre loci ont lieu au sein d'un même chromosome (intra-chromosomique) (Cremer and Cremer, 2010).

ii. A/B compartments

Au sein des chromosomes, à l'échelle de quelques mégabases, la chromatine se répartit en deux compartiments principaux, bien que des données récentes suggèrent des sous-compartiments distincts (Rao et al., 2014). Ces deux compartiments A et B, sont définis selon leur préférence d'interaction entre eux (les compartiments A interagissent préférentiellement avec d'autres compartiments A et vice-versa). Ils se définissent par des données de Hi-C en réalisant une analyse par composante principale. Ces compartiments correspondent à des domaines majoritairement actifs (A) et enrichi gènes transcrits, en marques activatrices (H3K27ac, H3K4me3), dont la chromatine est donc plus ouverte, et sont localisées préférentiellement au centre du noyau (Lieberman-Aiden et al., 2009). A l'inverse, les compartiments B correspondent à des régions de chromatine inactives, plus condensée, associée aux lamines nucléaires et donc à la périphérie du noyau. Contrairement à d'autres niveau d'organisation du noyau comme ci ci-après, les compartiments A et B ne sont pas aussi conservés et peuvent être cellule-spécifiques (Dixon et al., 2015).

iii. TADs

Sous l'échelle de la Mégabase (entre 40 kb et 3Mb en moyenne), des domaines structuraux dits Topologically Associated Domains (TADs) sont présents (Rao et al., 2014). Les TADs forment les « triangles » caractéristiques le long de la diagonale des heatmaps de Hi-C (voir figure). La définition exacte des TADs soit floue et dépendante des résolutions de Hi-C, car ceux-ci ne sont pas définis par leur taille, et les TADs peuvent souvent être eux-mêmes subdivisés en TADs plus petits (sub-TADs), expliquant des termes différents pour définir les différentes structures à l'échelle sous-mégabase. Ces domaines, relativement conservées à travers les lignées cellulaires et les espèces, sont des structures au sein desquels les régions continues du génome interagissent avec plus une forte fréquence au sein d'un même TAD, tandis que les interactions entre TADs sont moins fréquentes. Les TADs sont délimitées par des frontières formant de fortes interactions, enrichies en protéines insultrices comme CTCF (CCCTC-binding factor) et protéines du complexe cohésine, deux acteurs majeur de l'organisation du génome (Dixon et al., 2012). La formation de TADs repose principalement sur le modèle d'extrusion de la chromatine. Dans ce modèle, le complexe cohésine (formant une structure en anneau) se fixe à la chromatine et est capable de transloquer une boucle d'ADN, à la manière d'une boucle de corde passée à travers un anneau. Cette boucle d'ADN formée est ensuite extrudée au travers de l'anneau de cohésine, grandissant donc selon l'avancée de l'anneau, jusqu'à la dissociation du complexe, ou jusqu'à rencontrer des sites CTCF. En effet, selon leurs orientations, le rapprochement de ces sites va induire la formation d'un homodimère stable de CTCF, stoppant la cohésine, et délimitera alors le TAD. Cependant, l'intégralité des frontières de TAD n'est pas définie par la présence de CTCF (mais concerne environ 80 % des cas). En effet, certains TADs CTCF-indépendants peuvent être définis selon leur état transcriptionnel, suggérant donc que la transcription elle-même puisse jouer un rôle dans l'organisation du génome (Rowley and Corces, 2018), pouvant expliquer la présence de certains TADs cellule-spécifique. Dans ce sens, des études ont montrées que certaines bordures de TADs fixées par CTCF mais ne comportant pas de site consensus sont dépendantes de l'interaction de CTCF avec des ARNs (Hansen et al., 2019), (Saldaña-Meyer et al., 2019).

Au sein des TADs, il existe plusieurs types de boucles longues ou courtes distances. En effet, des boucles peuvent concerner plusieurs éléments d'un même gène (boucles intragéniques), ou bien des éléments différents (comme boucles enhanceur-promoteur) ou entre plusieurs gènes (boucles intergéniques).

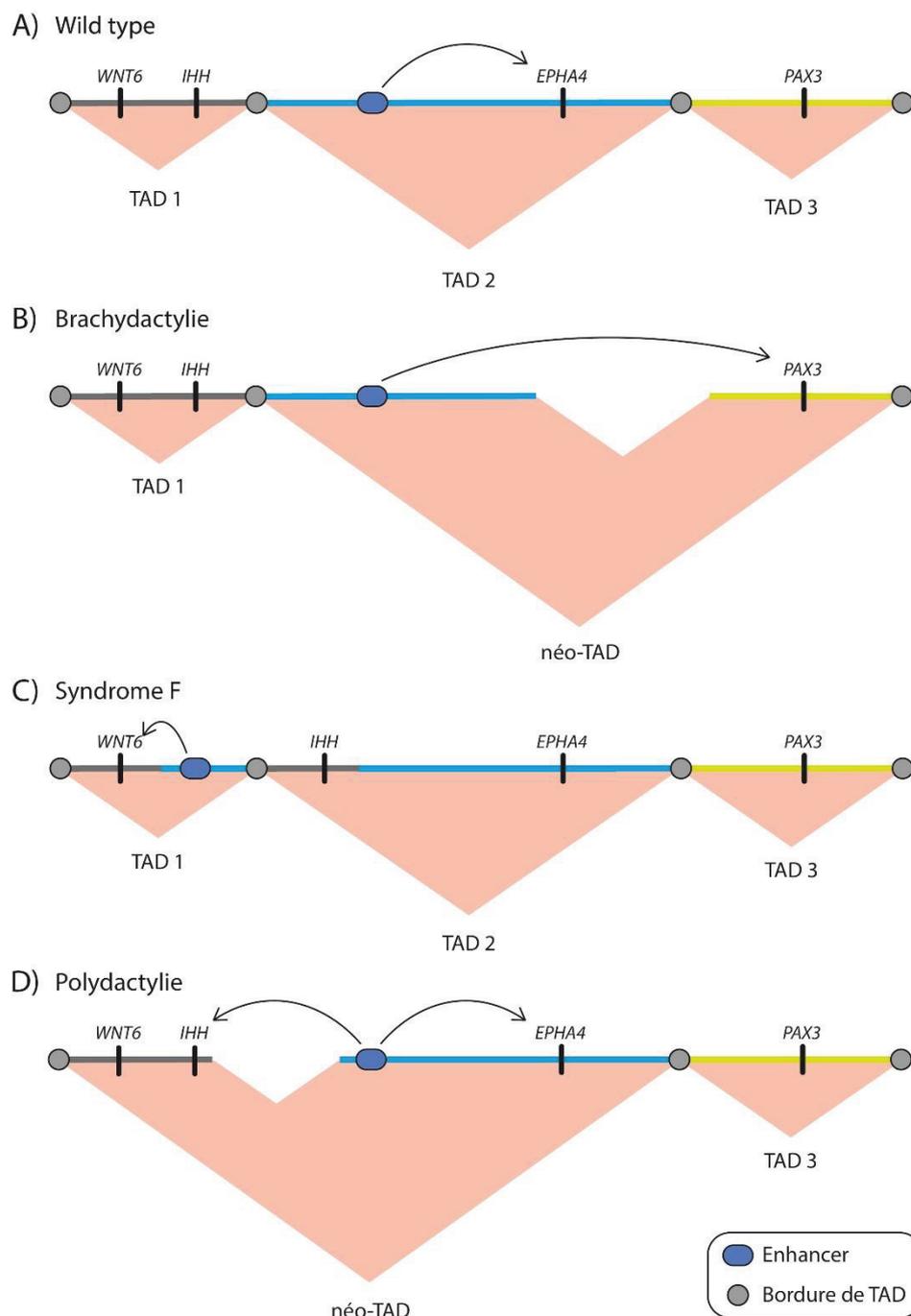
iv. Boucles intragéniques

Des boucles intragéniques entre promoteur et terminateur d'un même gène ont été observées, pouvant participer à la directionnalité et au recyclage de l'ARN pol, impactant donc le niveau d'expression des gènes (Tan-Wong et al., 2012), (O'Sullivan et al., 2004), (Ansari and Hampsey, 2005). Il existe également des boucles intragéniques reliant promoteurs et un exon d'un même gène (Curado et al., 2015; Ruiz-Velasco et al., 2017; Shukla et al., 2011)

v. Boucles de chromatine intergéniques

Au sein des TADs ont lieu de nombreuses interactions longue distance de l'ordre de plusieurs kilobases entre des régions régulatrices de l'expression des gènes. En effet, un TAD permet de mettre en contact des promoteurs et leurs éléments régulateurs en *cis* comme les enhanceurs, situés parfois à plusieurs kilobases de leurs gènes cibles (Li et al., 2012). Ces éléments régulateurs portent des marques activatrices (H3K4Me1, H3K27Ac) et sont capables de recruter l'ARN pol II et d'activer la transcription via la formation du complexe de pré-initiation. La formation de TAD permet ainsi de fournir un environnement tridimensionnel contraint dans lequel un enhanceur va pouvoir diffuser et « trouver » facilement les promoteurs qu'il régule en formant des boucles de chromatine. La présence de TAD permet également une restriction des contacts possibles, et de ne faire communiquer un enhanceur avec un seul subset de gènes. Ceci permet ainsi d'éviter une diffusion libre d'éléments régulateurs comme les enhanceurs qui pourraient alors rencontrer et activer de nombreux gènes de façon aléatoire, induisant une expression incontrôlée de gènes, pouvant induire des pathologies (Franke et al., 2016), (Spielmann et al., 2018).

Un exemple notable de disruption de TAD induisant une expression anormale de gènes et des pathologies concerne la région du chromosome 2 qui contient les gènes WNT6, IHH, EPHA4 et PAX3. Chez des individus wild type, ces gènes sont répartis en trois TADs adjacents, dans lesquels sont respectivement contenus WNT6 et IHH (dans le TAD 1), EPHA4 (dans le TAD 2), et enfin PAX3 (dans le TAD 3). Trois pathologies concernant des défauts de formations des membres sont associés à des perturbations de bordures de TAD (Lupiáñez et al., 2015). Des analyses de Hi-C et 4C chez des patients et des souris modifiées par CRISPR pour reproduire ces altérations ont permis de montrer que pour le cas de la brachydactylie, une délétion entre le TAD 2 et 3 supprime la bordure entre les TAD 2 et 3, et forme un néo-TAD permettant l'interaction entre l'enhancer de EPHA4 et PAX3, induisant sa surexpression, et induisant la malformation. Le syndrome F est quant à lui associé à une inversion au niveau de la bordure entre le TAD 1 et 2, induisant une interaction entre WNT6 et l'enhancer de EPHA4, menant à une surexpression de WNT6. Enfin, une délétion au niveau de la bordure entre le TAD 1 et 2 est associée à une fusion entre ces deux TADs en un néo-TAD et un contact entre l'enhancer de EPHA4 et IHH qui est alors surexprimé, entraînant la polydactylie.



D'après (Lupiáñez et al., 2015)

Ces boucles locales ne sont pas aussi conservées que les TADs, et peuvent être cellules-dépendante, comme dans le cas du locus control region (LCR) de la β -globine, où un contact est observé avec ses gènes cibles seulement dans les lignées erythroïdes qui expriment ce gène (Schoenfelder et al., 2010). Les boucles d'ADN ne concernent cependant pas seulement les enhancers et promoteurs. En effet, des gènes co-régulés par un même facteur de transcription peuvent se contacter, comme c'est le cas avec l'exemple de la β -globine. D'un point de vue

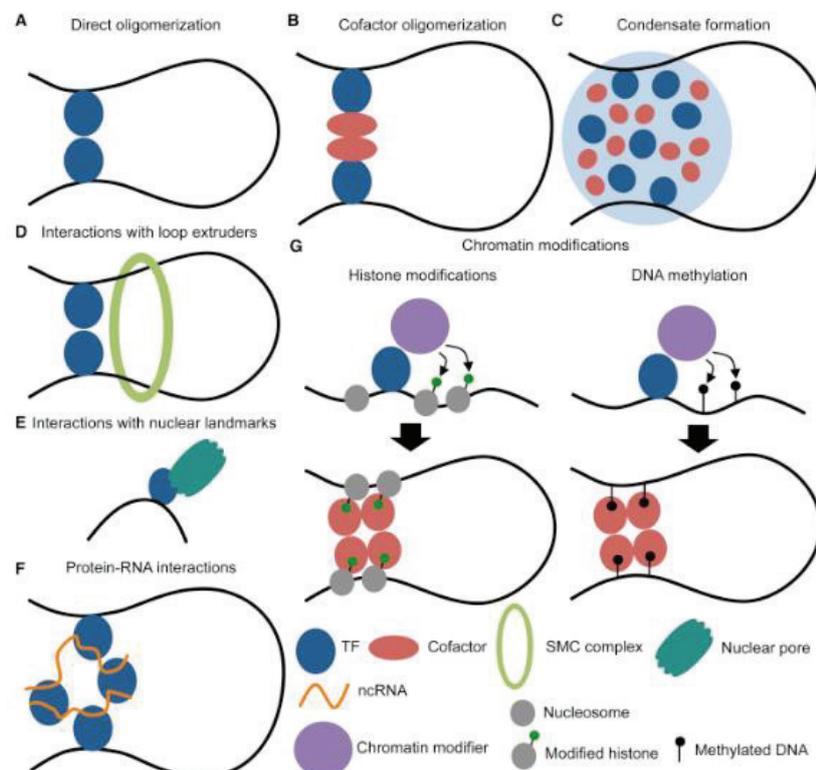
moléculaire, la formation de ces boucles locales promoteur-enhancer peut être réalisée grâce à des facteurs de transcription. Pour l'exemple de la β -globine, c'est le facteur de transcription Klf1 qui induit le rapprochement de l'enhancer et des gènes co-régulés, ou encore les facteurs de transcription STAT qui induisent des rapprochements de gènes co-régulés lors de la différenciation des cellules T (Hakim et al., 2013). Récemment, il a été montré que le facteur de transcription fusion EWS/FLI, retrouvé dans les sarcomes d'Ewing, engendre un réarrangement 3D de la chromatine qui permet de réguler l'expression des gènes ciblés (Showpnil et al., 2022). De la même façon,

Cette formation de boucles longue distante par des facteurs de transcription peut être attribuée par plusieurs mécanismes propres aux facteurs de transcription :

- Ces boucles peuvent être formées grâce à la capacité de certaines protéines de fixer deux loci directement. C'est par exemple le cas des facteurs GATA qui dans leur domaine de fixation à l'ADN (DBD) comportent deux doigts de zinc et sont capable de fixer directement deux sites de fixations comme ce fut déterminé pour GATA3 par cristallographie (Chen et al., 2012).
- D'autres facteurs sont capables de former des homodimères, et ainsi de fixer et rapprocher deux loci distants, comme c'est le cas avec CTCF. Les facteurs de transcription peuvent également s'associer pour former des hétérodimères et induire une boucle de chromatine entre deux loci. Un exemple impliquant la voie NF-kB concerne les facteurs NF-kB p65 et AP-1/c-Jun. En effet des expériences de ChIP et 3C montrent qu'après stimulation au LPS, les sites de fixation NF-kB et AP-1 du promoteur du gène de l'ostéopontine (OPN) forment une boucle d'ADN et le gène est exprimé de façon NF-kB dépendante (Zhao et al., 2011). De même, après stimulation au TNF α , les sites de fixation NF-kB et AP-1 du promoteur du gène MMP-9 sont fixés par les facteurs p65 et c-Jun, respectivement, et forment une boucle de chromatine, et en résulte une augmentation transcriptionnelle du gène (Chen and Chang, 2015).
- Les boucles d'ADN peuvent être également médiées par des protéines adaptatrices ne fixant pas directement l'ADN, mais interagissant avec plusieurs facteurs de transcription. Un exemple de ce type de boucle concerne les neurones sensoriels olfactifs et plus particulièrement les gènes des récepteurs olfactifs. Ces derniers

clusterisent en cis- et trans- grâce à la protéine adaptatrice LDB1, qui en interagissant avec le facteur de transcription LHX2 est capable d'induire des boucles de chromatine par dimérisation (Monahan et al., 2019, p. 1). Dans ce sens, une manipulation du site d'auto-association de LDB1, en fusion avec des domaines à doigts de zinc spécifiques ciblant le LCR et un gène de globine embryonnaire ont permis de montrer que les deux protéines de fusions dimérisent et induisent une boucle de chromatine entre ces deux sites dans des érythroblastes de souris adultes, et permet ainsi de restaurer l'expression de ce gène (Deng et al., 2014).

- Enfin, d'autres forces, plus faibles que des interactions spécifiques entre protéines, peuvent médier la formation de boucles de chromatine, via des interactions de faible forces et aspécifiques, au sein de condensats, comme il a récemment été démontré pour le facteur de transcription fusion NUP98-HOXA9 retrouvé dans des leucémies, qui établit des boucles de chromatines via sa capacité à former des condensats (Ahn et al., 2021)



[Download](#) · [Download high-res image \(730KB\)](#)

c. La transcription comme force de repliement du génome

Des données récentes, cartographiant la localisation des gènes au sein du noyau, a pu démontrer que la transcription pourrait jouer un rôle dans l'organisation du génome. En effet, plusieurs observations montrent que les gènes fortement exprimés et riches en gènes résident au centre du noyau, à proximité de compartiments nucléaires (Bickmore, 2013; Chen et al., 2018). A l'inverse, des gènes réprimés sont situés en périphérie nucléaire, aux abords de la lamine, associés à des marques répressives. Ces données suggèrent qu'en plus de l'organisation hiérarchique de la chromatine, l'état de transcription du génome joue un rôle sur cette organisation.

d. Les condensats nucléaires comme acteurs de l'organisation du génome et de l'expression des gènes

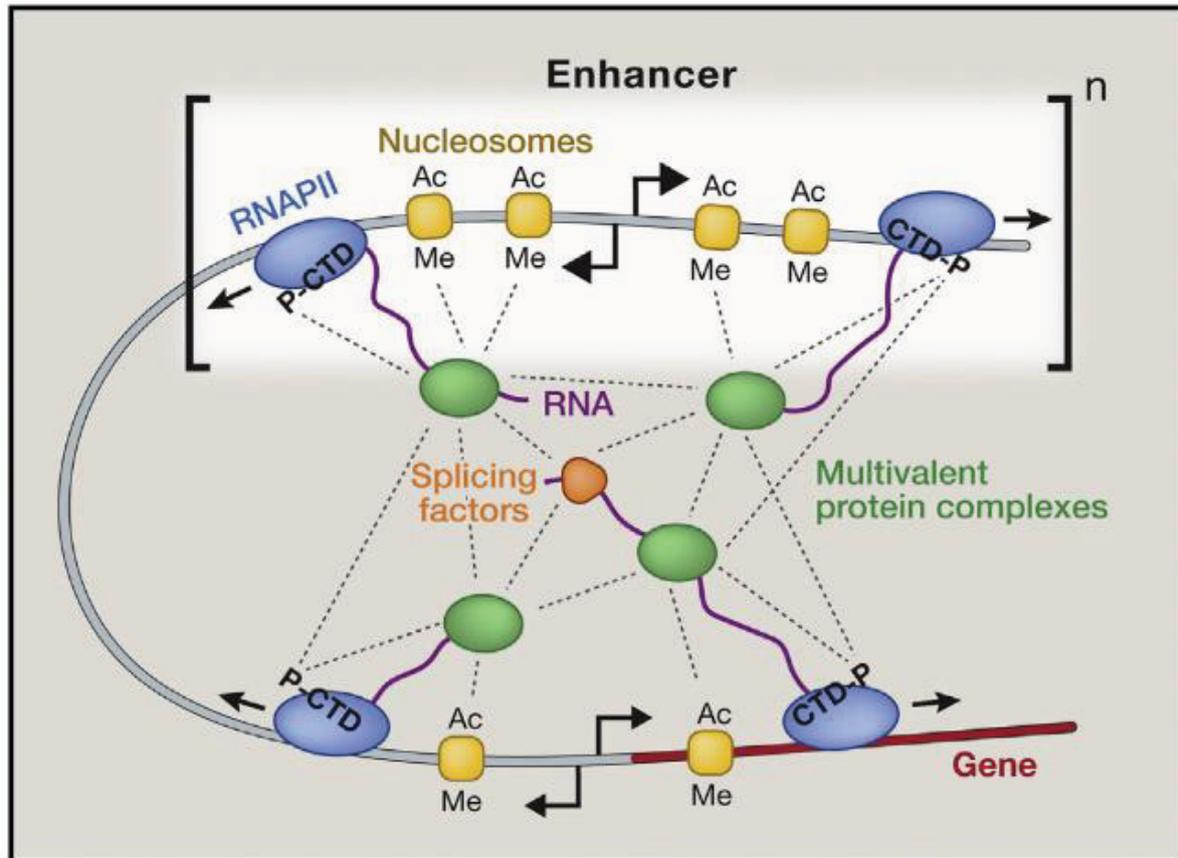
Dans le noyau, de nombreux condensats sans membranes sont présents, dans lesquels ont lieu différents processus, comme comme le nucléole (biogénèse des ARN ribosomiques) ou les corps de Cajal (sites d'assemblage de snRNP) (Mao et al., 2011). Ces condensats présentent les propriétés physiques de gouttelettes liquides comme leur capacité de fission ou de fusion de façon dynamique. La formation de ces condensats a été décrite comme répondant aux lois de la LLPS (Bhat et al., 2021). La LLPS est médiée par des interactions multivalentes de faible affinité entre protéines (et entre protéines et ARN). Egalement, les protéines contenant des domaines de désordre intrinsèques et de faible complexité structurale sont capables d'engager des interactions aspécifiques avec de nombreux partenaires, induisant ou stabilisant la LLPS, comme par exemple les hélicases à ARN de type DDX (Nott et al., 2015), (Hondele et al., 2019). D'un point de vue fonctionnel, la LLPS permet de créer un microenvironnement isolé dans lequel la concentration en enzymes, substrats et cofacteurs est augmentée par rapport à la quantité présente de façon diffuse dans le reste du nucléoplasme, permettant de catalyser les réactions enzymatiques. De nombreuses protéines sont capables de faire de la LLPS dans le noyau.

La chromatine elle-même présente intrinsèquement des caractéristiques propices à la LLPS grâce notamment à l'histone linker H1, qui in vitro sur de la chromatine reconstituée induit la formation de gouttelettes (Gibson et al., 2019). La formation de condensats de chromatine est également dépendante des modifications d'histones. En effet, l'hétérochromatine riche en H3K9me3 est reconnue par le « reader » HP1 α (Heterochromatin protein 1. HP1 α est capable de former des gouttelettes par LLPS, à la fois in vitro et in vivo (Larson et al., 2017), (Strom et al., 2017). Ces données suggèrent que la régulation de la séquestration de l'hétérochromatine est en partie médiée par la LLPS, et que la LLPS de l'hétérochromatine est une force majeure de l'organisation du génome.

Outre l'hétérochromatine, des régions actives de la chromatine sont également capables de former de la LLPS, et notamment au niveau des enhancer et super-enhancer. C'est par exemple le cas de BRD4, un régulateur de l'expression des gènes. En effet, BRD4 reconnaît les histones acétylées, et notamment H3K27Ac, et est capable de former de la LLPS phase via la multivalence de ses multiples bromodomains qui à eux seuls sont capable d'induire la LLPS (Han et al., 2020), (Gibson et al., 2019). Le complexe Mediator est un autre exemple de complexe capable de LLPS, lui aussi retrouvé au niveau d'enhancer et de super-enhancer avec BRD4 (Sabari et al., 2018). Une étude basée sur de l'imagerie super-résolutive de cellules vivantes a permis de démontrer que les clusters de Mediator et d'ARN pol II sont présent sous formes de condensats transitoires, mais également sous forme de larges clusters stables dans lesquels les deux sont co-localisés (Cho et al., 2018). Ces clusters peuvent être définis comme condensats grâce à deux techniques principales utilisées en LLPS : une sensibilité à l'hexanediol et une récupération rapide observée par FRAP. De façon intéressante, ces condensats sont dépendant du facteur BRD4 (se fixant sur les histones acétylées), qui est un facteur induisant la LLPS au niveau de super-enhancer (clusters de plusieurs enhancers) (Wang et al., 2022). Une inhibition de la transcription par le DRB (5,6-Dichlorobenzimidazole 1- β -D-Ribofuranoside) a révélé une perte des condensats d'ARN pol II mais non de Mediator, suggérant que la LLPS de Mediator a lieu en absence et précède le recrutement de l'ARN pol II et la transcription au niveau des enhancers. La formation et le maintien des condensats associés à Mediator est également médiée par les ARN, et notamment les ARN non codants transcrits à partir d'enhancer (eRNAs), qui selon leur abondance sont capable d'induire la séparation de phase,

ou au contraire de dissoudre ces condensats, soulignant l'importance non seulement des protéines mais également des ARN dans la formation de ces condensats (Henninger et al., 2021). Les ARN longs non codants (ARNlnc) jouent également un rôle dans la formation de séparation de phase (Somasundaram et al., 2022). En effet, en présentant une grande taille et une grande flexibilité, les ARNlnc sont capable de former des structures secondaires jouant le rôle de plateforme pour des RBPs et d'autres ARNs. La présence d'ARNlnc dans les condensats permet de moduler leur viscosité et leur dynamique, et plusieurs études ont également démontré le lien direct entre l'inhibition d'ARNlnc et le blocage de la formation de condensats dans différents contextes (Lee et al., 2021), (Huo et al., 2020), (Pessina et al., 2019).

La formation de ces structures dynamiques n'est pas entièrement connue, et des arguments contradictoires existent. En effet, il a été démontré qu'après une inhibition courte de la transcription, ces condensats persistent, suggérant un recrutement dynamique des gènes au sein de TF pré-assemblées plutôt qu'un assemblage sur les gènes dépendant de leur transcription (Mitchell and Fraser, 2008). Bien que la plupart des études soient réalisées en utilisant des cellules fixées, ces observations ont également été validées par microscopie en cellule, montrant que les foci d'ARN pol II se regroupent et se dissolvent de façon transitoire et dynamique (Cisse et al., 2013), (Cho et al., n.d.) Également, la fixation de facteurs de transcription et leur capacité à induire des boucles d'ADN permet de rapprocher des régions riches en protéines multivalentes (comme le rapprochement d'enhancers et de promoteurs riches en facteurs de transcription, d'ARNs non codants), augmentant la concentration protéique et en acides nucléiques, pouvant mener à la formation de condensats de façon transcription-dépendante.



(Hnisz et al., 2017)

Il est cependant encore peu clair si les condensats transcriptionnels préexistent et contactent des gènes même en l'absence de transcription, s'ils préexistent mais ne recrutent les gènes qu'après fixation de facteurs, ou s'ils sont formés de façon dynamique sur la chromatine par nucléation au niveau de sites enrichis en facteurs de transcription et machinerie de transcription (promoteurs, enhancer), ou enfin si les trois modèles coexistent. Ces données ont permis de remettre en cause le modèle classique de transcription, considérant une polymérase chargée sur un promoteur et parcourant le gène pour le transcrire. En effet Papantonis et Cook ont proposé un modèle alternatif de transcription, impliquant une régulation tridimensionnelle de l'expression des gènes au sein de ces condensats transcriptionnels, nommés transcription factories (TF) (Papantonis and Cook, 2013).

(Gamliel et al., 2022)

i. Transcription factories : une compartimentalisation de la transcription

1. Généralités

Au cours des années 1990, plusieurs études basées l'incorporation de précurseurs à l'ARN naissant (BrUTP ou de dUTP radiomarqué) ont permis de montrer que la répartition des ARN naissants n'est pas totalement diffuse dans le nucléoplasme, mais comporte des sites discrets où la transcription par l'ARN pol I, II ou III est concentrée (Jackson et al., 1993), (Hozak et al., 1994). Cette même observation a été faite avec des marquages directs des polymérase, montrant encore une fois une répartition en partie en clusters dans le noyau, impliquant ainsi une transcription dans des sites discrets par les ARN polymérase (Iborra et al., 1996), (Jackson et al., 1998). Des études et des modèles montrent que l'ARN pol II est capable de former des condensats (Cho et al., 2018), et que les PTM de l'ARN pol II et notamment l'état de phosphorylation du CTD permettraient d'induire des interactions protéine-protéines et augmenter la concentration locale en protéines, induisant ce qui est désormais appelé la transition de phase liquide-liquide (LLPS) (Hnisz et al., 2017), (Guo et al., 2019).

Bien que les trois ARN polymérase forment des transcription factories distinctes, il ne sera discuté ci-après que de celles concernant l'ARN pol II qui seront nommées par le terme général de transcription factories. Le nombre de TF dans le noyau varie entre 200 et environ 10 000 selon les types cellulaires étudiés. Ce sont des complexes multiprotéiques de plusieurs MDa, et d'un diamètre d'environ 90 nm en moyenne (Eskiw et al., 2008). Ces structures reposent sur un cœur protéique dense, contenant en moyenne 8 ARN pol II, réparties en périphérie et engagées ou non sur des matrices différentes (Martin and Pombo, 2003). Ainsi, selon ce modèle, les polymérase seraient retenues dans les TF, et ce sont les gènes qui, en diffusant dans le noyau, vont à la rencontre de ces TF. Ceci implique que lorsqu'un gène rencontre ces TF, il peut y être fixé de façon transitoire, et diffuser en dehors. Une telle concentration locale en facteurs de transcription permet ainsi d'occuper les promoteurs et/ou enhancers en permanence malgré une fixation transitoire des facteurs de transcription, augmentant l'efficacité de transcription (2022). Ainsi, les transcription factories, et les facteurs de

transcription, en se liant à plusieurs régions distantes à la fois, sont des acteurs non seulement de l'organisation 3D de la chromatine de façon locale, mais permettent une régulation coordonnée de l'expression de plusieurs gènes à la fois (Osborne et al., 2004). En effet, des analyses de ChIA-PET de la forme initiatrice de l'ARN pol II, et donc centrée sur les promoteurs, ont montré que les gènes interagissant entre eux présentent des niveaux de transcriptions similaires, soulignant la coopérativité de leur expression au travers de leurs contacts (Li et al., 2012). De plus, la comparaison de données de ChIA-PET dans différentes lignées montrent que les interactions intergénomiques entre promoteurs peuvent être cellule spécifique, de même que des gènes de ménages sont également retrouvés ensemble, suggérant la mise en place de programmes spécifiques d'expression des gènes au travers de l'organisation du génome et des transcription factories.

2. Composition des Transcription factories

La purification de ces transcription factories et leur analyse par protéomique a permis de mettre en lumière la composition et les fonctions de ces condensats non-membranaires (Melnik et al., 2011), (Caudron-Herger et al., 2015). L'ARN pol II y est évidemment retrouvée, de même que des facteurs généraux de transcription, et des facteurs de remodelage de la chromatine. De façon intéressante, de nombreuses RBP, comme des composants du spliceosome, des facteurs d'épissage et des hélicases à ARN (TABLE). La présence de ces protéines suggère donc un lien étroit entre ces compartiments et la régulation co-transcriptionnelle de l'épissage.

groupe	protéines
RNA polymérase II	RPB2, RPB3, RPB4, RPB7, RPB9, RPABC3, RPA2, RPA12, RPAC1
facteurs de transcription	TFII-I, TFIIH, XPB, TF20, AP-2, AP-4, SP3, SAF1B1 & B2, USF1
Régulateur de l'architecture du génome	CTCF

Composants du spliceosome / facteurs d'épissage/ hélicases à ARN	U2AF65, HnRNPs, snRNPs (Sm, U1, U5, U1, U4/U6, H/ACA), SF-1, SR proteins, DDXs (1, 18, 24, 3X, 10, 47, 49, 5), DHX15
Facteurs de remodelage de la chromatine/ modifications d'histone	SWI/SNF, CAF1B, HMTs (EZH2, SUV39H1, SUV39H2)

3. Spécialisation des transcription factories

Les transcription factories sont capables de se spécialiser pour organiser la transcription de différents gènes d'une même voie, ou régulés par un même facteur de transcription. C'est ce qui fut notamment démontré pour les facteurs NF-kB (Papantonis et al., 2010). La fixation de différents promoteurs dans une même transcription factory permet ainsi d'induire des boucles d'ADN intergéniques (intra- ou inter-chromosomiques), de même qu'une réinitiation de la transcription du gène dans la même TF induira des boucles intragéniques (Larkin et al., 2013). D'autres exemples attestent également d'un rapprochement spatial de gènes co-régulés par un ou plusieurs facteurs de transcription, soulignant une spécialisation des TF, listés dans la table ci-dessous.

Fonction des gènes co-régulés et contacté/ facteurs mis en jeu	méthode d'observation	référence
TNFa / NF-kB	3C, 4C, ChIA-PET, RNA-FISH, ChIP-seq	(Papantonis et al., 2010) (Papantonis et al., 2012) (Larkin et al., 2013) (Fanucchi et al., 2013)
TGFB / SMADs	4C, ChIP-seq	(Papantonis et al., 2012)
ERa	ChIA-PET, ChIP-seq	(Fullwood et al., 2009) (Li et al., 2012)
ERG	Hi-C, 3C, ChIP-seq	(Rickman et al., 2012)

gènes d'interleukines/cytokines (activation des cellules T _{H2}) / SATB1	3C, ChIP-loop, ChIP	(Cai et al., 2006)
gènes érythroïdes	RNA-FISH	(Osborne et al., 2004) (Brown et al., 2006) (Brown et al., 2008)
Recombinaison V(D)J de l'immunoglobuline / Klf1, cohésine, CTCF, E2A	DNA-FISH, RNA-FISH, enhanced ChIP-4C,	(Corcoran, 2010) (Schoenfelder et al., 2010) (Karki et al., 2019a) (Karki et al., 2019b) (Park et al., 2014)
Récepteurs olfactifs	DNA-FISH, RNA-FISH, 4C	(Clowney et al., 2012)
Protocadherin cluster / CTCF, cohésine	ChIP-seq, 3C,	(Guo et al., 2012)

ii. Nuclear speckles, des condensats dédiés à l'épissage

1. Nuclear Speckles dans la régulation de l'épissage et la transcription

Chez les mammifères, de nombreux composants du splicéosome sont répartis dans le noyau au sein de foci discrets (Spector et al., 1991) (Spector et al., 1983, p. 199). Ces structures, dont la taille varie entre 1 et plusieurs micromètres, ont tantôt été nommées « nuclear speckles » (NS), « interchromain granules », « splicing factor compartment » ou domaines Sc35, ont été observés depuis les années 1910, avant d'être décrites comme speckles en 1961. Ces compartiments nucléaires interchromatiniens, sont enrichis en de nombreux facteurs d'épissage (U1, U2, U4, U5, U6 snRNP, protéines SR), kinases de facteurs d'épissage. Certaines études montrent également la présence d'ARN naissants aux abords, mais également de facteurs de transcription, d'élongation, d'export et de maturation 3' des ARN, ainsi que HATs, HMTs et HDACs, soulignant le lien étroit entre NS, structure de la chromatine et machinerie de transcription (Spector and Lamond, 2011), (Smith et al., 1999), (Galganski et al., 2017). Les

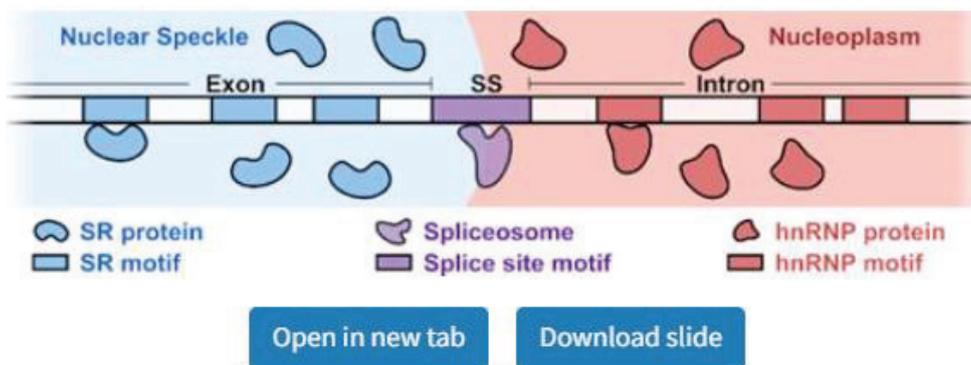
NS sont des structures dynamiques au sein et depuis lesquelles leurs composants peuvent diffuser rapidement, soulignant l'idée de lieu de d'assemblage et de modification de composants du spliceosome, permettant de fournir les facteurs d'épissage nécessaire aux sites de transcription (Misteli et al., 1997). En effet, lors de l'inhibition de la transcription, la taille des NS augmente, soulignant leur rôle de stockage et redistribution des facteurs d'épissage lors de la transcription.

Cependant, les NS sont directement capable d'épisser des transcrits naissants, et l'accumulation de certains facteurs d'épissage dans les NS est nécessaire pour leur régulation des exons ciblés (Xing et al., 1995), (Ying et al., 2017). Bien que le cœur des NS soit dépourvu en gènes, ces structures sont retrouvés à proximité de régions fortement transcrites, co-localisent avec l'ARN pol II active (Ser2P), et peuvent en retour stimuler l'expression des gènes situés à proximité (Mortillaro et al., 1996) (Brown et al., 2008), (Kim et al., 2019), (Chen et al., 2018). Les composants du spliceosome, et les ARN naissants sont ainsi en périphérie des NS, tandis que des ARNm matures sont retrouvés au centre des NS avant leur export. Cependant, d'autres études démontrent qu'au contraire, les NS peuvent être le lieu d'épissage post-transcriptionnel des pré-ARNm (Girard et al., 2012). Bien que ce phénomène ne soit pas généralisé et que la plupart des gènes soient épissés dans le nucléoplasme, il est possible qu'une fraction de gènes soient transcrits à la surface des NS, notamment des gènes très fortement exprimés, mais aussi des gènes spécifiques (Brown et al., 2006), (Brown et al., 2008). L'ARN naissant serait alors mûré co-transcriptionnellement à l'interface des NS et du nucléoplasme avant de pénétrer au centre de ces dernier avant l'export. Cette accumulation locale permettrait de jouer un rôle dans la régulation de la maturation et l'export de ces ARN.

Bien que présentant de nombreuses caractéristiques de condensats répondant à la LLPS, il n'a été démontré que très récemment que les NS répondent bel et bien aux propriétés physiques de la LLPS. En effet, des approches d'imagerie en temps réel de cellules HEK293T exprimant une version taggée et fluorescente du facteur d'épissage SRRM2, un composant majeur des NS, Xu et ses collègues ont pu observer que SRRM2 et ses IDR induisent la formation de condensats présentant les propriétés de LLPS (Xu et al., 2022), (Ilik et al., 2020).

Récemment, un nouveau modèle d'épissage à l'interface des NS a été proposé (Liao and Regev, 2021). Ce dernier repose sur les observations suivantes : 1) Les NS sont enrichis en facteurs SR mais dépourvu de hnRNP 2) Les séquences exoniques sont enrichies en motifs SR tandis que les introns sont enrichis en motifs hnRNP 3) les composants du spliceosome sont enrichis en périphérie des NS et enfin 4) les introns ne pénètrent pas les NS, seuls les transcrits épissés et dépourvu d'introns sont retrouvés à l'intérieur des NS. Les auteurs suggèrent donc un modèle, basé sur les propriétés de LLPS des NS, où les transcrits naissants seraient à l'interface nucléoplasme-NS. Les exons pénétreraient dans les NS, les introns quant à eux restant dans le nucléoplasme. Les sites d'épissage seraient donc à l'interface, où sont situés les spliceosomes, permettant l'épissage des transcrits.

Figure 2.

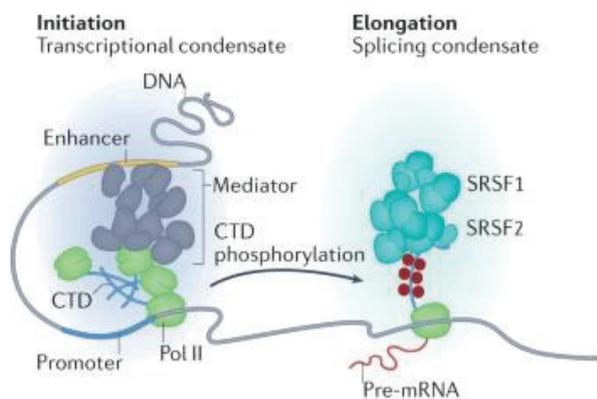


Interfacial splicing model. The SR motif-rich exon is positioned inside the nuclear speckle, whereas the hnRNP motif-rich intron is held outside in the nucleoplasm. The 3' or 5' splice site motif (SS) at an exon-intron boundary is positioned at the interface.

(Liao and Regev, 2021)

2. ARN pol II et échange entre condensats

De façon intéressante, l'ARN pol II est capable de transiter entre différents condensats de transcription. En effet, lors de l'initiation, les condensats d'ARN pol II fusionnent avec des condensats enrichis en Mediator (Guo et al., 2019). Lors de l'élongation en revanche (et donc de la modification des phosphorylations du CTD), l'ARN pol II est retrouvée colocalisant avec les NS. Ces données suggèrent donc une interface entre ces deux types de condensats entre lesquels les gènes transitent selon leur état transcriptionnel, afin de permettre leur initiation, puis la maturation co-transcriptionnelle des ARN naissants (Ishov et al., 2020).



(Bhat et al., 2021)

d. Épissage alternatif et organisation du génome

i. Boucles promoteur-exon et impact sur l'épissage

Il a été montré par des analyses de données de ChIA-PET que certains exons présentant des marques similaires à des promoteurs sont situés à proximité de TSS, que ce soit de façon linéaire (exons en 5' du gène ou à proximité de TSS alternatifs) ou dans l'espace nucléaire tridimensionnel (Curado et al., 2015). Ce rapprochement permettrait ainsi d'apporter des facteurs de transcription à proximité de ces exons alternatifs, régulant leur inclusion. Ces observations suggèrent ainsi un rôle du repliement 3D de la chromatine dans l'épissage alternatif.

Pour un sous-groupe d'exons hypersensibles à la DNaseI (DHS exons), un enrichissement de marques activatrices (H3K4me1, H3K4me3, H3K9ac, H3K27ac) et de certains facteurs de transcription comme p300 a été observé (Mercer et al., 2013). Étonnamment, ces marques. Grâce à des approches de ChIA-PET (de l'ARN pol II) et de 3C, il a été observé que ces marques sont en réalité le reflet d'un rapprochement spatial de ces DHS exons et des promoteurs. En effet, avec un ChIP utilisant des agents de crosslink, deux régions proches dans l'espace peuvent être pontées entre elles, et seront ainsi co-immunoprécipitées avec les régions

réellement fixées par les facteurs. Ceci fut validé pour H3K4me3, pour lequel un CHIP natif entraîne une perte majeure de l'enrichissement au niveau des exons, comparé à un CHIP avec crosslink. Ces exons forment des boucles d'ADN avec leurs promoteurs respectifs, mais également avec des enhancer, d'où la présence par CHIP d'un enrichissement de marques d'enhancer (p300, H3K4me1, H3K4me2), de la même façon que pour H3K4me3. Un tel rapprochement des exons au niveau des promoteurs permettrait ainsi de les placer dans un environnement particulier, déjà enrichi en facteurs de transcription ou facteurs d'épissages, permettant une régulation rapide de leur épissage alternatif. Le looping promoteur-exon de certains gènes est également dû à la présence de sites CTCF au niveau de ces régions, permettant de rapprocher l'exon du promoteur. Ce fut démontré pour le gène CD45, dont l'exon 5 est inclus de façon corrélée à l'enrichissement de CTCF sur l'exon. Cette régulation de l'épissage alternatif par CTCF de façon cellule-spécifique, grâce à de différents niveaux de méthylation de l'ADN selon les lignées, ce qui altère la fixation de CTCF (Shukla et al., 2011). Cette observation fut élargie à l'ensemble du génome grâce à des expériences de CHIP-seq démontrant une fixation de CTCF en aval de certains exons dont l'inclusion est impactée lors de la déplétion de CTCF. La fixation de CTCF au niveau de l'exon induit un ralentissement et une pause de l'ARN pol II, permettant la reconnaissance de sites faibles d'épissage et donc l'inclusion de l'exon, en accord avec le modèle cinétique.

Une seconde étude a également démontré le rôle de CTCF dans la formation de boucles promoteur-exons (Ruiz-Velasco et al., 2017). En effet, les auteurs montrent par une approche intégrative de CHIP-seq, RNA-seq, Hi-C et validation par 4C, que des gènes comportent des sites CTCF convergent entre leur promoteur et l'amont d'un exon. La boucle formée entre ces deux régions est alors associée à une inclusion de l'exon, Les auteurs attribuent cet effet par deux mécanismes possibles : par un ralentissement de l'ARN pol II à cause de CTCF créant un « roadblock » (modèle cinétique), ou via le recrutement de facteurs d'épissages présents au niveau du promoteur (modèle de recrutement). En effet des facteurs d'épissage sont retrouvés au niveau des promoteurs, et rapprochement spatial de l'exon au niveau du promoteur permettrait ainsi une régulation de l'épissage alternatif par ces facteurs (Huang et al., 2012).

ii. Rapprochement de gènes et épissage alternatif

Récemment, A. Bertero et ses collègues ont pu montrer que lors de la cardiogenèse à partir de cellules souches pluripotentes, la différenciation en cardiomyocytes coïncide avec des changements de compartiment, et notamment de transitions de compartiments B (inactifs) vers A (actifs) (Bertero et al., 2019). Ces changements B vers A s'accompagnent d'une augmentation de l'accessibilité et de la transcription des gènes contenus dans ces compartiments. Plus particulièrement, ces compartiments nouvellement A abritent plusieurs gènes cardiaques, qui sont retrouvés associés entre eux à la fois en *cis*- et en *trans*- dans des foci enrichis en facteur d'épissage RBM20 qui régule l'épissage alternatif des gènes contactés. Cette étude révèle également que ces rapprochements sont dépendant de la transcription du gène cardiaque *TTN*, dont le transcrit abrite de nombreux sites de fixation de RBM20. Ainsi, en concentrant de nombreuses molécules de RBM20, l'expression de *TTN* permet la nucléation des foci de RBM20. Ainsi, les auteurs proposent que la transcription de *TTN* permet la formation de « RBM20 splicing factories », qui forment alors un domaine d'interaction *trans*-chromosomique avec d'autres gènes dont l'épissage est régulé par RBM20 au sein de ces foci. Ces données montrent un exemple de réarrangement du génome par un facteur d'épissage, de façon transcription-dépendante, permettant la mise en place d'un motif particulier d'épissage alternatif permettant la différenciation cellulaire.

iii. Nuclear speckles et organisation du génome

En observant les sites de transcription par marquage d'ARN naissant et leur répartition par rapport aux NS, Wansink et ses collègues ont pu démontrer que l'ARN pol II co-localise uniquement avec des NS faiblement marqués par Sc35 (Wansink et al., 1993). Les auteurs suggèrent que les sites fortement marqués correspondent à des sites de stockage, d'assemblage ou de recyclage de la machinerie d'épissage, tandis que les sites faiblement marqués co-localisant avec l'ARN naissant correspondraient à des foci d'épissage co-transcriptionnel. Également, des gènes corégulés ont tendance à être associés à un même NS, suggérant l'idée de « splicing factories », permettant d'orchestrer la corégulation de gènes spécifiques (Moen et al., 2004), (Brown et al., 2006).

En utilisant une technique alternative aux techniques C, nommée SPRITE (Split-Pool Recognition of Interactions by Tag Extension), A. Quinodoz et ses collègues ont pu démontrer que des régions denses en gènes, fortement transcrites et comportant une forte densité en ARN pol II, interagissent préférentiellement entre elles et sont retrouvées à proximité des nuclear speckles (Quinodoz et al., 2018). Les auteurs suggèrent donc que ces nuclear speckles sont impliqués dans l'organisation du génome en jouant le rôle de « hubs » d'interactions intra- et inter-chromosomiques dépendant du niveau d'expression des gènes. Ces données sont en accord avec d'autres études montrant une interaction entre les gènes fortement transcrits et les nuclear speckles, et soulignent le rôle de la transcription et des NS dans l'organisation du génome et le lien étroit avec l'épissage co-transcriptionnel (Brown et al., 2008), (Shopland et al., 2003), (Crosetto and Bienko, 2020).

iv. Localisation nucléaire et impact sur l'épissage alternatif

De récents travaux ont pu démontrer que la localisation des gènes dans le noyau influence leur épissage alternatif et se décompose en deux sous-compartiments nucléaires (Tammer et al., 2022). En effet, des gènes pauvres en GC sont situés plus près de la périphérie nucléaire et associés à la lamine, tandis que des gènes avec un plus riche taux en GC sont retrouvés de façon privilégiée au centre du noyau. De plus, la simple localisation d'un minigène à la périphérie ou au centre du noyau suffit à moduler le niveau d'exclusion d'exon ou d'intron rétention, respectivement. Également, l'augmentation du GC% de ces minigènes suffit à orienter sa position vers le centre du noyau, suggérant que le GC% d'un gène influence sa localisation nucléaire et son épissage alternatif. Ces données suggèrent donc que ces deux compartiments sont la cible de deux régulations d'épissage différentes réparties dans des régions distinctes du noyau. Dans ce sens, ces deux compartiments comportent des caractéristiques différentes. Les ARN issus des gènes périphériques interagissent préférentiellement avec des hnRNP et sont épissés via la reconnaissance de l'exon, et sont sujets à des exclusions d'exon. À l'inverse, les ARN issus des gènes situés au centre du noyau sont enrichis en facteurs d'épissage de type SR et hélicases DDX, protéines associées aux NS, et leur épissage repose sur la reconnaissance de

leur intron. Ces données sont en accord avec le rôle des NS dans l'organisation du génome, qui pourraient être un point d'ancrage au centre du noyau pour les gènes avec un fort GC%.

4. HTLV-1, Tax et l'épissage alternatif

a. Généralités et épidémiologie d'HTLV-1 et des pathologies associées

i. Généralités

Le virus T-lymphotrope humain de type 1 (en anglais Human T cell Leukemia/lymphoma virus type 1 ou HTLV-1) est le premier rétrovirus humain oncogène découvert, en 1980 aux Etats-Unis par Robert Gallo (Poiesz et al., 1980). Ce virus fait partie du genre *deltaretrovirus*, qui comprend quatre types HTLV (1 à 4), 3 types de l'équivalent simien de HTLV, STLV (1 à 3) et le virus de la leucémie bovine (BLV). HTLV-1 est l'agent étiologique de deux principales maladies dont l'occurrence : un cancer, la leucémie T de l'adulte (Adult T cell Leukemia/Lymphoma ou ATLL), et une neuromyélopathie, la paraparésie spastique tropicale, ou myélopathie associée à HTLV-1 (HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis ou HAM/TSP). Bien que l'espèce HTLV comporte trois autres types, peu de choses sont connues sur les types 2 à 4, qui ne sont associés à aucune maladie. La partie présente ne se concentrera que sur le type 1 (HTLV-1).

ii. Epidémiologie

Du fait du peu d'études épidémiologiques de la population globale dans les régions endémiques et dans le monde, la prévalence de ce virus reste difficile à déterminer et reste très largement faussée dans les études (Gessain et al., 2012). Cependant, le rassemblement de toutes ces données permettent d'estimer le nombre de porteurs de HTLV-1 entre 5 et 10 millions de personnes mondialement. HTLV-1 est endémique de plusieurs régions du globe, dont l'Amérique du sud, les Caraïbes, l'Afrique de l'est et centrale, et le Japon. Ce virus n'est pas réparti de façon égale sur le globe, et se concentre en foyers de haute endémie. La

prévalence peut donc varier énormément entre des régions non endémiques (comme la France avec 0,0039% de prévalence) et des régions de forte endémie (jusqu'à 36,4% dans certaines régions japonaises) (Watanabe, 2011). Cette répartition est encore mal comprise mais peut s'expliquer en partie par un effet de fondation dans certaines populations, suivi de la persistance d'un fort taux de transmission lors des primo-infectées. L'épidémiologie de ce virus se caractérise par un biais de séroprévalence pour les adultes, et également pour les femmes. L'épidémiologie de ce virus se caractérise par un biais de séroprévalence pour les adultes, et également pour les femmes.

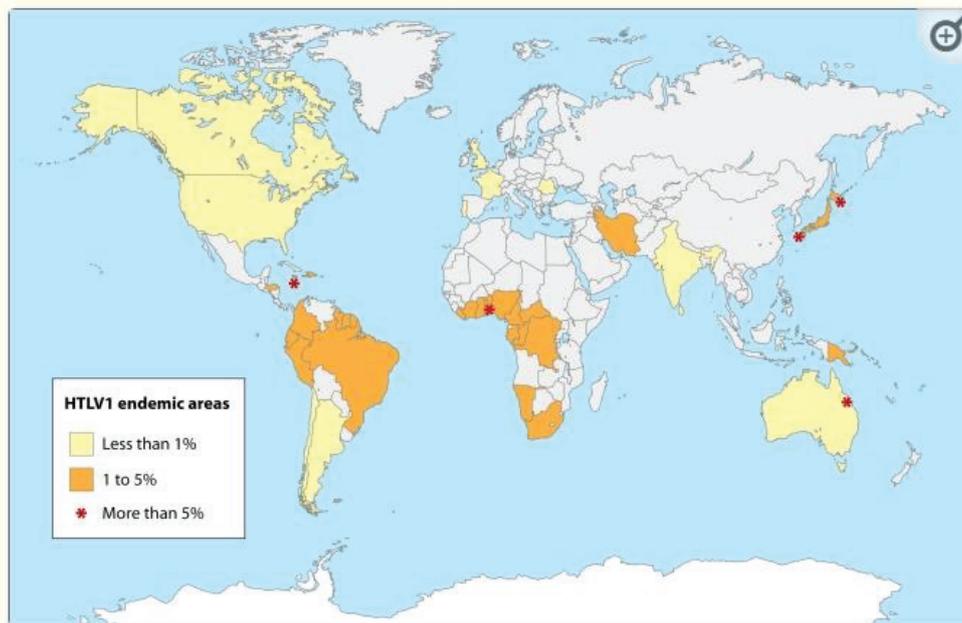


FIG. 1.

Geographic distribution of HTLV-1 in countries where the disease is endemic. The stars emphasize high-prevalence areas. The country boundaries shown in the map are not coincidental with the areas of endemicity, reflecting the cluster nature of HTLV infection. (Adapted from reference 84.)

(Gonçalves et al., 2010)

iii. Transmission du virus

HTLV-1 se transmet de trois façons principales : la transmission verticale mère-enfant (par allaitement), et les transmissions horizontales par les contacts sexuels et les produits contaminés par du sang infecté (transfusions ou réutilisation de seringues par exemple). HTLV-1 se distingue des autres rétrovirus par son mode de transmission. En effet, l'infection par HTLV-1 dépend très fortement de sa transmission cellule à cellule, les particules virales étant

très peu infectieuses d'elles-mêmes (Igakura et al., 2003), (Majorovits et al., 2008). L'exposition prolongée à l'infection chez les enfants allaités par une mère séropositive représente le mode de transmission majeur du virus, induisant 10 à 25% de séropositivité chez l'enfant allaité. Du fait de la longue latence avant de se manifester, la grande majorité des cas d'ATL apparaissent chez des individus ayant été infectés par transmission verticale à l'enfance.

iv. Pathologies associées à HTLV-1

1. Leucémie T de l'adulte (ATLL)

Les premiers cas d'ATLL furent rapportés en 1977 au Japon, trois ans avant la caractérisation de HTLV-1 (Uchiyama et al., 1977). Il s'agit d'une maladie lymphoproliférative maligne des lymphocytes T CD4+ infectés. Au Japon, l'ATLL représente plus de 700 cas par an, et se déclenche chez 3 à 5 % des hommes et 1 à 2 % des femmes infectées par HTLV-1 (Yamaguchi and Watanabe, 2002). Bien que cette incidence soit différente dans chaque région endémique, l'incidence globale est estimée entre 1 à 5% des patients infectés. Cette maladie se manifeste après une période de latence longue, d'au moins 20 à 40 ans suivant l'infection par HTLV-1, majoritairement chez des individus infectés pendant l'enfance via l'allaitement prolongé (transmission verticale) (Itabashi and Miyazawa, 2021). Les mécanismes de développement de la maladie restent peu connus. Cependant, certains facteurs génétiques comme des variants du virus, ou encore les haplotypes HLA semblent jouer un rôle dans la détermination de la pathogénèse de l'ATLL comme de la TSP/HAM, de même qu'une forte charge provirale ou une transmission verticale mère-enfant (Plancoulaine et al., 2000), (Yashiki et al., 2001), (Takenouchi et al., 2003), (Murphy et al., 2004).

D'un point de vue clinique, l'ATLL se subdivise en quatre formes (Panfil et al., 2016) (Lunning et al., 2020):

- Deux formes indolentes, à pronostic favorable, représentant 55 à 75 % des cas d'ATLL :
 - o La forme chronique, peu sévère, à évolution lente, principalement cutanée. Le taux de survie est de 17 à 24 mois.

- La forme subaiguë ou « smoldering », impliquant des lésions cutanées et pouvant évoluer en forme aiguë. Cette forme présente un taux de survie de 34 mois à plus de 5 ans.
- Deux formes agressives, à pronostic défavorable car pouvant mener à des résistances multi-drogues, une défaillance d'organes, une infiltration des larges charges tumorales cellules leucémiques et de nombreuses infection opportunistes du fait de l'immunodéficience engendrée par l'ATLL :
 - La forme aiguë, s'accompagne de lymphoadénopathies, splénomégalie, hépatomégalies, lésions cutanées, et hypercalcémie. Le taux de survie est estimé entre 4 à 6 mois. Cette forme présente de nombreuses cellules leucémiques circulantes caractéristiques par leur forme morphologie (figure). Les cellules immortalisées sont retrouvées dans les organes touchés ou le sang périphérique et la moelle osseuse.
 - Enfin, la forme lymphoïde présentant les mêmes signes cliniques que la forme aiguë, mais se différenciant par la présence des cellules immortalisées dans les organes lymphoïdes. Cette forme présente un taux de survie de 9 à 10 mois.

2. Autres maladies associées à HTLV-1

En plus de l'ATLL, HTLV-1 est associé à diverses pathologies comme la paraparésie spastique tropicale (HAM/TSP), l'uvéite associée à HTLV-1, et plusieurs pathologies cutanées (Gonçalves et al., 2010). La HAM/TSP se développe chez 3 à 5% des individus infectés par HTLV-1 et touche préférentiellement les femmes adultes, de plus de 40 ans. Il s'agit d'une méningomyélite associée à une démyélinisation et une dégénération axonale des substances blanches et grises de la moelle épinière. Les lésions dans le système nerveux central sont dues à une infiltration des lymphocytes T CD8+ infectés, et à l'inflammation en résultant, classant la HAM/TSP comme maladie inflammatoire chronique. Cette maladie se manifeste par des faiblesses et paralysies spastiques des membres inférieurs et de problèmes sensoriels. HTLV-1 est également associé à d'autres pathologies, comme l'Uvéite associée à HTLV-1, des problèmes dermatologiques, arthrites, ou pneumopathies.

b. Structure de HTLV-1 et mécanismes de réplication

i. Structure de la particule virale

La particule virale HTLV-1 est une structure enveloppée d'environ 100 nm de diamètre. Elle présente à sa surface une bicouche protéolipidique issue de la membrane cellulaire lors du bourgeonnement du virus, sur et sous laquelle s'organisent les protéines virales pour structurer la particule virale (figure XX), TABLE XX.

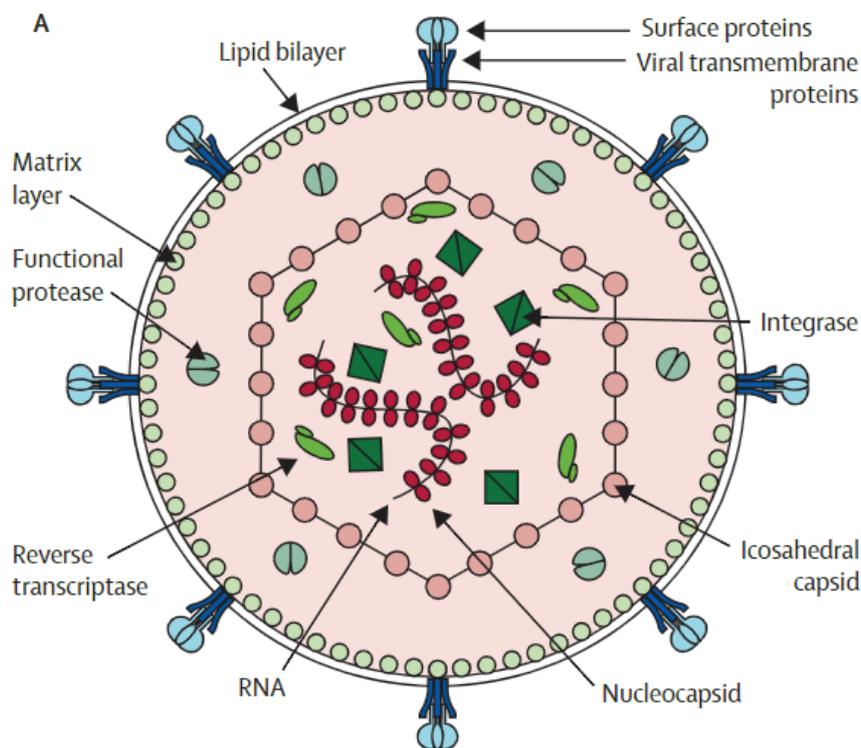


Figure 1 : Représentation schématique de la particule virale de HTLV-1 et de sa structure. L'enveloppe est constituée d'une bicouche protéolipidique est chargée en protéines et glycoprotéines virales de surface et transmembranaires (gp46 et gp21). Sous cette enveloppe se situe la couche de matrice, constituée de p19 (ou MA) et de protéase p14 (ou pro), qui organise la capside icosaédrique constituée de p24 (ou CA). Cette capside renferme un complexe RNP constitué de deux molécules du génome viral sous forme d'ARN monocaténaire de polarité positive, habillées de protéines de nucléocapside (p15 ou NC) et d'autres protéines virales comme la transcriptase inverse ou l'intégrase). D'après Verdonck et al., 2007.

Protéine	Rôle
Protéines d'enveloppe	
Glycoprotéine de surface (gp46)	Fixation aux récepteurs cellulaires
Protéine transmembranaire (gp21)	Assemblage des glycoprotéines de surface
Protéines structurales codées par <i>gag</i>	
Protéine de Matrice (MA, p19)	Participe à l'organisation du virus à la membrane interne
Capside (CA, p24)	Forme la capside qui protège le complexe RNP viral
Nucléocapside (NC, p15)	Protège l'ARN viral en le fixant
Protéines de fonction codées par <i>pol</i>	
Protéase (Pro, p14)	Permet le clivage des polyprotéines
Transcriptase inverse (p95)	Réalise la rétrotranscription de l'ARN viral génomique
Intégrase	Permet l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte
Protéines régulatrices	
Tax	Régulateur transcriptionnel, régulateur de voies de signalisation
HTLV-1 bZIP-factor (HBZ)	Régulateur transcriptionnel
Rex	Modulateur de l'export des ARN
p12 ^I	Module l'activation et la réponse des cellules T
P27 ^I	Fonction inconnue
p13 ^{II}	Cible et altère les mitochondrie
p30 ^{II}	Régulateur transcriptionnel

Table 1 : Les protéines virales codées par HTLV-1 et leurs fonctions. D'après Verdonck et al., 2007 et Michael et al., 2004

ii. Génome viral

Le génome de HTLV-1 se présente sous forme de deux copies d'ARN simple brin, compactes de 9kb. Lors de l'infection cet ARN viral est rétrotranscrit pour former une molécule d'ADN bicaténaire, qui est ensuite intégrée dans le génome humain, préférentiellement dans des régions actives transcriptionnellement, à proximité de certains gènes spécifiques, et au niveau d'un motif consensus (Gillet et al., 2011), (Kirk et al., 2016), (Melamed et al., 2013). On parle alors de provirus. Une fois intégré, le provirus comporte à ses extrémités 5' et 3' deux régions répétées appelées LTR (pour Long Terminal Repeats). Chaque LTR qui comporte trois régions (U5, R & U3). Ces LTR présentent les sites de fixation des facteurs de transcription ATF (Activating Transcription Factor), CREB (cAMP Response Element-Binding protein) et AP-1 (Activator Protein 1) nécessaires à la transactivation du promoteur viral, ainsi que les séquences terminatrices des ARN viraux. Le génome du provirus présente sur son brin positif les gènes essentiels de la famille des rétrovirus : gag, pol et env. Il comporte également en partie 3' une région appelée pX, qui code les protéines Tax, Rev, ainsi que d'autres protéines régulatrices (TABLE XX). Le brin négatif code quant à lui la protéine HBZ. Le provirus génère des ARN non-épissés, mono-épissés et doublement épissés, issus de l'épissage alternatif (figure). Lors de la traduction, des décalages du cadre de lecture ou des sites d'initiation différents permettent de produire différentes protéines à partir d'un même ARN. De la même manière, certaines polyprotéines comme Gag ou ses précurseurs par exemple sont ensuite clivés par la protéase afin de générer l'ensemble des protéines codées par le provirus.

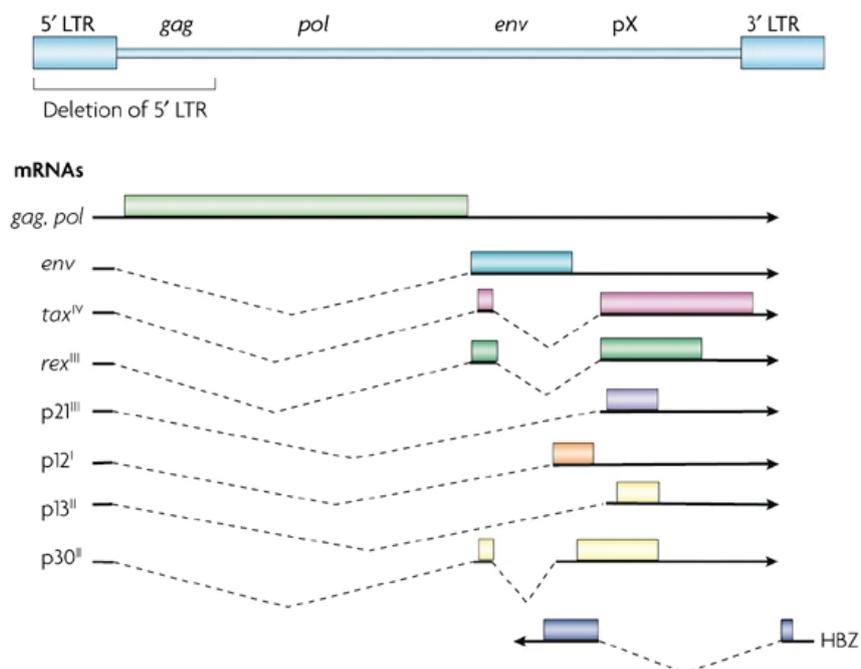


Figure 2 : Génome proviral et transcrits de HTLV-1. D'après Matsuoka and Jeang, 2007.

iii. Réplication de HTLV-1

1. Cycle réplcatif et cellules cibles

Les cellules ciblées par HTLV-1 sont principalement les cellules T CD4+ et CD8+, bien que le provirus ait été détecté dans d'autres cellules de l'immunité comme les monocytes, lymphocytes B et cellules dendritiques (Longo et al., 1984), (Koyanagi et al., 1993). La reconnaissance des cellules cibles par les particules virale s'opère via l'interaction des protéines d'enveloppe de HTLV-1 avec les récepteurs membranaires de type transporteurs de glucose (GLUT-1), Héparin Sulfate protéoglycans (HSPG) et neuropilin-1 (NRP-1) (Jones et al., 2006), (Jones et al., 2005). S'opère alors un cycle viral permettant la synthèse de nouveaux virions (figure).

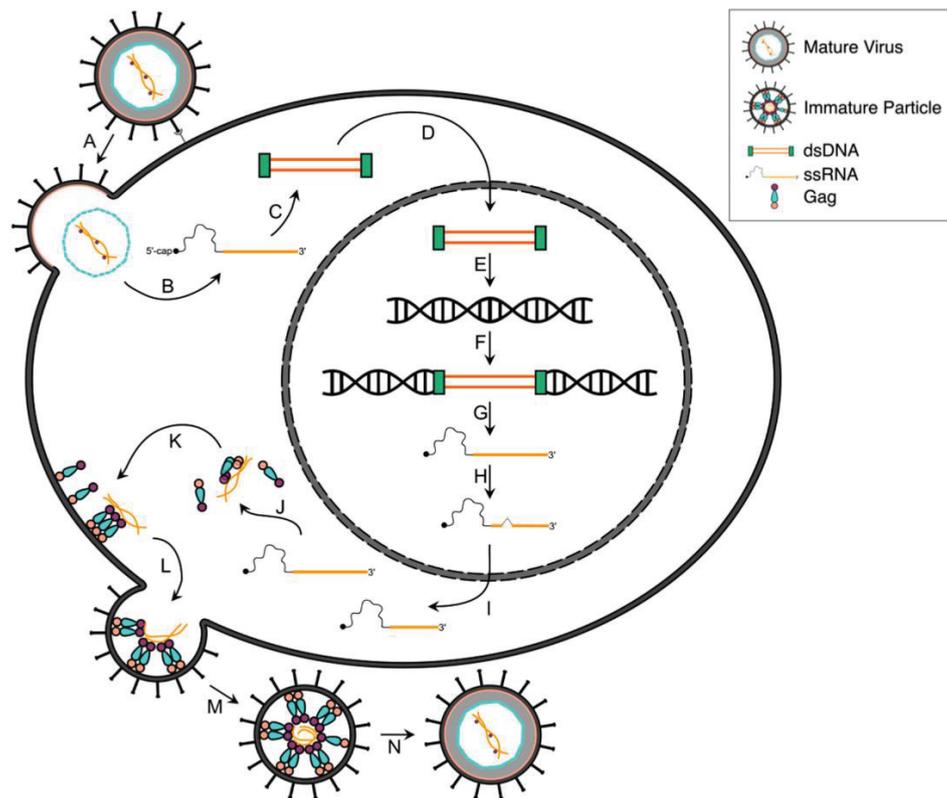


Figure 3 : Cycle répliatif de HTLV-1. A) la particule virale de HTLV-1 se fixe et fusionne avec la membrane plasmique cellulaire en reconnaissant des récepteurs de surface grâce aux protéines virale de l'enveloppe. B) La particule subit l'étape de décapsidation, libérant l'ARN génomique viral. C) l'ARN viral est alors rétrotranscrit par la transcriptase inverse pour former un ADN double brin. D) l'ADN génomique est transporté dans le noyau et E,F) intégré dans le génome de la cellule hôte grâce notamment à l'intégrase. G,H) le provirus est transcrit par la machinerie cellulaire et maturé pour permettre la formation des transcrits viraux, I) exportés dans le cytoplasme et J) traduites. K) les protéines de structures Gag, Gag-Pol et Env sont adressées à la membrane plasmique avec deux copies d'ARN du génome viral. L) Les protéines virales s'assemblent avec l'ARN génomique pour former une particule virale immature, M) qui émerge par bourgeonnement de la surface de la membrane plasmique. N) Enfin, les polyprotéines virales sont clivées par la protéase afin de former une particule virale mature. D'après Martin et al., 2016.

2. Transmission cellule à cellule

Les virions étant peu infectieux en l'absence de cellules, l'infection de nouvelles cellules repose majoritairement via une transmission directe de cellule à cellule (Fan et al., 1992). Cette transmission repose principalement sur deux phénomènes induits par HTLV-1 : les biofilms viraux, la synapse virologique, et les conduits cellulaires, qui permettent la transmission du virus (Gross and Thoma-Kress, 2016).

3. Expansion clonale

La transmission cellule à cellule de HTLV-1 est un mécanisme clé de la transmission du virus chez une personne non infectée. En revanche, suivant la néo-infection, le virus se propage en grande majorité chez un individu par un autre mécanisme, l'expansion clonale des cellules hôtes infectées (Wattel et al., 1996). Ce mécanisme repose sur la capacité du provirus d'induire la prolifération cellulaire des cellules T CD4+ et CD8+ infectées, à la fois chez les patients atteints de ATLL, de HAM/TSP et chez les porteurs asymptomatiques (Bangham, 2018). Un patient infecté peut ainsi présenter jusqu'à 10^5 - 10^6 clones différents ayant tous un site d'intégration unique différent. Cependant, cette répartition n'est pas la même à tous les stades de l'infection. En effet, les patients atteints de HAM/TSP et chez les porteurs sains présenteront un profil oligoclonal/polyclonal. Chez les ATLL en revanche, on retrouve en très grande majorité (91 % des ATLL) un clone dominant comportant un seul site d'intégration, pouvant représenter jusqu'à plus de 80% de la charge provirale totale (Cook et al., 2014). Ces données suggèrent donc que chez les ATLL la quasi-totalité des cellules transformées proviennent d'un même clone cellulaire s'étant développé au détriment d'autres clones retrouvés en très faible proportions. L'expansion clonale repose sur deux mécanismes principaux : la stimulation du cycle cellulaire et donc de la prolifération des cellules T infectées, et l'inhibition de l'apoptose. Ces deux mécanismes sont en grande partie médiés par l'expression de la protéine virale Tax et son activation de la voie NF- κ B, qui fera l'objet d'une partie plus bas. Il a été observé que l'expression de Tax est souvent perdue dans les cellules d'ATLL que ce soit par des méthylations, mutations ou délétion du LTR 5' (Takeda et al., 2004). Cependant, de récents travaux ont montré que Tax, bien que non exprimé de façon globale dans la cellule, peut être réexprimé de façon transitoire, sous forme de « bursts » d'expression, et que la perte totale de l'expression de Tax induit l'apoptose des cellules (Mahgoub et al., 2018a), (Billman et al., 2017). Cela indique donc le rôle central de Tax dans la leucémogénèse. Ces mécanismes, liés à la mise en place d'un contexte de forte instabilité génomique médié par Tax dans les cellules infectées, peut permettre la transformation des cellules infectées, menant au développement de l'ATLL (Kataoka et al., 2015), (Kogure and Kataoka, 2017).

c. Impact de l'infection par HTLV-1 sur l'expression quantitative et qualitative des gènes cellulaires

d. L'oncoprotéine Tax

i. Généralités et interactome

Tax joue un rôle majeur dans la pathogénicité de HTLV-1. En effet, Tax est capable in vitro d'immortaliser des cellules T (Robek and Ratner, 1999). In vivo, Tax induit des tumeurs et un phénotype proche de l'ATLL chez des souris transgéniques (Grossman et al., 1995), (Hasegawa et al., 2006). Tax est une protéine composée de 353 acides aminés (40 kDa), et comporte de nombreux domaines d'interaction, lui permettant d'interagir avec de nombreuses protéines cellulaires (FIGURE). Le fort pouvoir oncogène de la protéine Tax est dû à ce large interactôme, et à sa capacité d'altérer les fonctions et les voies de signalisation associées à ses partenaires (comme la voie NF- κ B, centrale à l'oncogenèse). Cet interactôme permet également à Tax d'altérer de nombreux mécanismes essentiels à l'homéostasie de la cellule tels que le cycle cellulaire, la réparation des dommages à l'ADN ou encore l'apoptose et la prolifération. (Boxus et al., 2008). De plus, Tax est la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles, qui permettent elles-aussi de réguler la fonction de TAX, sa localisation, et de moduler son interactome (Martella et al., 2022), (Shirinian et al., 2013).

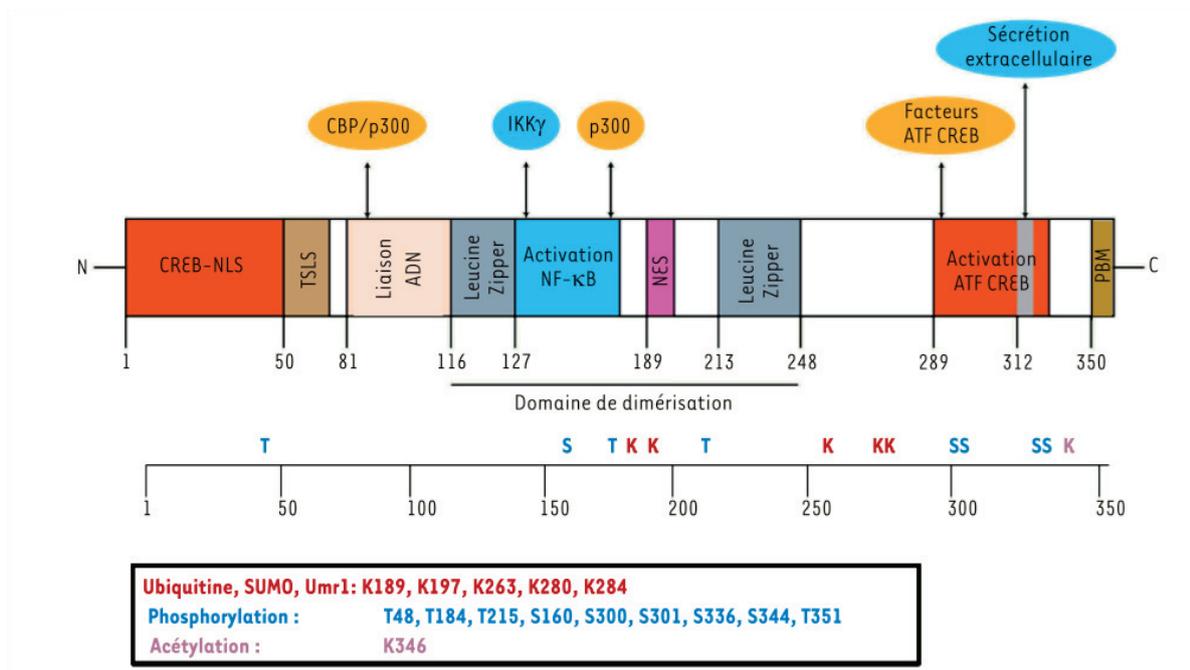


Figure 4 : Structure et domaines de la protéine Tax-1. La protéine Tax présente de nombreux domaines, notamment permettant sa dimérisation (Leucine zipper), sont import nucléaire (NLS, Nuclear localization signal) ou son export nucléaire (NES, nuclear export signal), sont ciblage dans les Tax bodies (TSLS, Tax speckles localization signal). Tax est également composé de domaines d'interaction à de nombreux facteurs cellulaires comme CBP/p300, ATF ou IKK γ , ou PBM (PDZ-binding motif). Tax est également la cible de nombreuses modifications post traductionnelles sur l'ensemble de sa séquence protéique (les résidus cibles de modifications et la nature de leurs modifications sont représentées sur l'axe de la séquence protéique et dans l'encadré). D'après Martella et al., 2022.

ii. Apoptose, cycle cellulaire et instabilité génomique

Tax est capable d'induire l'expression de plusieurs gène anti-apoptotiques, permettant d'inhiber l'apoptose cellulaire comme les gènes Bcl-xL, cFLIP, survivin, XIAP, cIAP1 et cIAP2, de façon dépendante à l'activation de la voie NF- κ B. De plus Tax induit directement une résistance à l'apoptose, à travers notamment l'inactivation de p53.

Tax induit également la prolifération cellulaire via son rôle dans diverses voies de signalisation de prolifération. En effet, Tax est capable d'interagir (directement ou non) avec plusieurs cycline-kinases dépendantes des cyclines (Cyclin-Dependant Kinases ou CDK) et leurs cyclines associées, et avec leurs inhibiteurs, et est capable de les réguler leur expression. Par exemple, Tax renforce l'interaction entre CDk4/CDK6 et la Cycline D2, et stimule l'expression de la

Cycline D2 (Iwanaga et al., 2008), (Fraedrich et al., 2005). Ces CDK permettent de réguler le cycle cellulaire, et notamment le passage de la phase G1 à la phase S. Ainsi, en interagissant avec les cyclines/CDK, Tax promeut la prolifération cellulaire via une altération du cycle cellulaire, notamment via l'activation de la voie NF- κ B. En plus d'induire la prolifération cellulaire, Tax altère les checkpoints du cycle cellulaire via l'interaction avec les protéines Chk1 et Chk2 (Marriott and Semmes, 2005). Egalement, Tax, interagit avec le complexe APC (Anaphase Promoting Complex). Ceci induit un passage précoce en anaphase et donc en mitose, pouvant induire des défauts de ségrégation des chromatides sœurs et donc des aberrations mitotiques comme l'aneuploidie, qui est retrouvée dans les cellules infectées par HTLV-1. Toutes ces perturbations médiées par Tax jouent un rôle dans la déstabilisation génomique et la transformation cellulaire associées à HTLV-1.

Les cellules infectées par HTLV-1, in vivo ou in vitro, présentent de nombreuses altérations chromosomiques telles que des délétions, des réarrangement chromosomiques, duplications, translocations, ou de l'aneuploidie (Fujimoto et al., 1999). Ces altérations peuvent s'accumuler dans les cellules infectées en partie par la capacité de Tax à inhiber les mécanismes de réparation à l'ADN. En effet, Tax active le promoteur du gène PCNA (proliferating cell nuclear antigen), qui est un facteur jouant un rôle dans le mécanisme de réparation par excision de nucléotides (nucleotide excision repair ou NER) (Kao and Marriott, 1999). La surexpression de PCNA augmente la processivité de l'ADN polymérase δ , qui est alors capable de polymériser au travers de lésions d'ADN, augmentant la fréquence de mutations (Mozzherin et al., 1997). Tax est également responsable de l'inhibition du mécanisme de réparation par excision de base (Base Excision Repair, ou BER). En effet, le gène de l'ADN polymérase β (polymérase impliquée dans le BER) est inhibé par Tax (Philpott and Buehring, 1999) (Jeang et al., 1990). Tax est également capable de promouvoir des cassures double brins (Double Strand Break, ou DSB), via la formation d'espèces réactives de l'oxygène induites par l'activation chronique de la voie NF- κ B, et durant la réplication (Kinjo et al., 2010), (Baydoun et al., 2015), (Baydoun et al., 2012). De plus, Tax inhibe la réparation des DSB par recombinaison homologue, ce qui induit une préférence de réparation par jonction d'extrémités non homologues (Non-Homologous End-Joining ou NHEJ), moins fidèle, et prône à des mutations. Egalement, Tax inhibe la transcription de hTERT (human telomerase reverse transcriptase), enzyme clé dans l'activité télomérase, et

induit une diminution de l'activité télomérase dans les cellules exprimant Tax ou infectées par HTLV-1 (Gabet et al., 2003), (Escoffier et al., 2005).

iii. Transactivation des gènes viraux et cellulaires par Tax

1. Transactivation du LTR de HTLV-1 par Tax

Tax joue un rôle clé dans la régulation de l'expression des gènes viraux. En effet, il est responsable de la transactivation du LTR (Felber et al., 1985), bien qu'incapable de se fixer à l'ADN directement. Notamment, trois répétitions de 21 pb situées dans la partie U3, nommées TxRE (pour Tax Responsive Elements), sont nécessaires à l'activation du LTR. Les TxRE comportent une séquence homologue au site consensus cAMP-responsive element (CRE), fixée par les facteurs de transcription CREB/ATF (CRE-binding/activating transcription factors) dont Tax facilite le recrutement (Anderson and Dynan, 1994), et stabilise la fixation. Le complexe Tax-CREB-TxRE ainsi formé permet le recrutement des co-activateurs CBP (CREB binding protein), p300, et P/CAF (p300/CBP-associated factor) (Jiang et al., 1999), (Vendel et al., 2003), (Geiger et al., 2008). Ce complexe va alors, grâce à l'acétylation d'histones, induire le recrutement de la machinerie de transcription, nécessaire à la transcription des gènes viraux depuis le LTR (figure X). Des analyses de CHIP ont également caractérisé la présence des facteurs de plusieurs facteurs de la famille ATF/CREB et AP-1 au niveau du LTR de HTLV-1 dans des cellules T infectées, et démontré la présence d'histones H3 et H4 acétylées (Bogenberger and Laybourn, 2008). Des études *in vitro* ont démontré que le complexe Tax/CREB (phosphorylé) fixé au LTR, induisant le recrutement de CPB/p300, permet non seulement une acétylation des histones H3, H4, H2A/H2B, mais également une éviction des nucléosomes de l'ADN par l'action de l'histone chaperone NAP1 (Nucleosome Assembly Protein 1), observée par ailleurs (Sharma and Nyborg, 2008), (Lemasson et al., 2006). Une éviction des nucléosomes permettrait ainsi de permettre le recrutement des facteurs généraux de transcription et de la mise en place du complexe de pré-initiation.

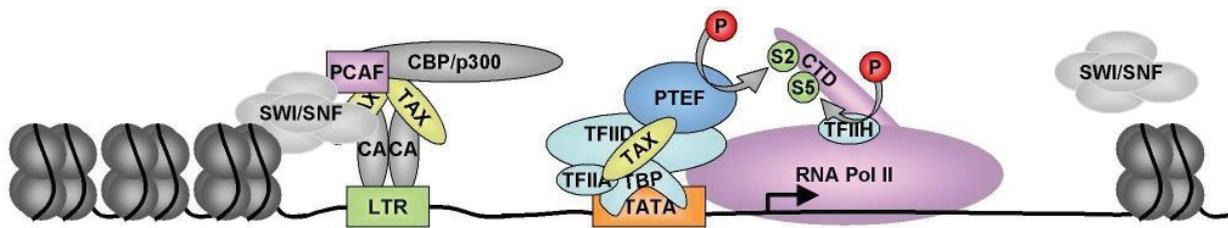


Figure 5 : transactivation du LTR de HTLV-1 par Tax. Tax interagit avec des remodeleurs chromatinienns tels que des HDAC et HMT, afin de lever la repression transcriptionnelle. Tax induit le recrutement au niveau du LTR des facteurs de transcription CREB/ATF ainsi que de remodeleurs chromatinienns supplémentaires tels que SWI/SNF, P/CAF ou CBP/p300 afin d'activer le promoteur du LTR. Additionnellement, Tax interagit avec des facteurs généraux de transcription tel que TFIID et avec l'ARN pol II directement. Suite à la pause promoteur-proximale, Tax recrute P-TEFb, qui va induire la phosphorylation du CTD en sérine 2 et 5, permettant une élongation processive du génome proviral. D'après Boxus et al., 2008.

2. Tax interagit avec de nombreux facteurs de transcription

Tax est capable d'interagir avec de nombreux facteurs de transcription cellulaire, afin d'altérer l'expression des gènes cellulaire. Outre l'activation du LTR, Tax est également capable de recruter CREB (sous sa forme phosphorylée) et CBP au niveau de sites CRE de gènes cellulaires, lorsque la voie PKA est activée (Kwok et al., 1996). A l'inverse, certains gènes cellulaires sont réprimés par Tax au travers des facteurs CREB/ATF, tels que la cycline A, c-myc, ou également p53 (Kibler and Jeang, 2001), (Semmes et al., 1996), (Mulloy et al., 1998). Tax interagit directement avec des facteurs de la famille ATF également, comme ATF-4 (Reddy et al., 1997).

Tax interagit avec SRF (Serum responsive factor) et des facteurs TCF (Ternary complex factor) comme Elk-1 ou SAP-1, et permet ainsi de moduler l'expression de gènes portant des motifs SRE (Serum Responsive Element), comme les gènes c-Jun ou encore l'oncogène c-fos (Curren et al., 2012, (Fujii et al., 1994) . Plus particulièrement, Tax est capable de renforcer la fixation de SRF sur les motifs SRE, et permet sa fixation sur des boites CArG de séquences plus divergentes qu'en l'absence de Tax (Winter and Marriott, 2007). Ceci souligne donc la capacité de Tax de non seulement activer des gènes cellulaires par sa coopération avec des facteurs de transcription, mais d'induire une réponse spécifique à Tax, en modulant la distribution de SRF.

En plus d'activer les gènes comportant des sites CRE et kB, Tax active de nombreux gènes de la famille des facteurs de transcription AP-1 tels que c-Jun, JunD, ou c-Fos, au travers de

l'activation des sites AP-1 de ces gènes. Tax est en effet capable d'activer la transcription de rapporteurs sous le contrôle de sites AP-1 ou d'une coopération entre les sites kB et AP-1 (Iwai et al., 2001). En effet, le gène IL-8 comporte à la fois un site kB et AP-1 dans son promoteur, et la mutation de l'un ou l'autre des sites suffit à rompre l'activation Tax-dépendante d'IL-8, tandis qu'une construction comportant un dimère de sites AP-1 permet une transcription Tax-dépendante (Mori et al., 1998). Ces données montrent que l'activation de certains gènes par Tax nécessite l'activation de plusieurs voies, et la fixation concomitante de plusieurs facteurs de transcription de familles différentes au sein d'un même promoteur pour induire la transcription des gènes. L'activation de gènes nécessite bien souvent l'intégration de plusieurs signaux et la fixation de plusieurs facteurs de transcription sur un même promoteur. L'intégration de la fixation de ces multiples facteurs semble donc jouer un rôle important dans la régulation des gènes cellulaires également par Tax.

Enfin, d'autres facteurs de transcription sont ciblés par Tax. En effet, Tax interagit avec NF-YB (Nuclear Factor YB subunit) et C/EPB β (CCAAT/enhancer-binding protein β), deux facteurs fixant le motif CCAAT (Pise-Masison et al., 1997, Tsukada et al., 1997). Cette interaction permet à Tax d'induire l'activation de gènes cellulaires comme IL-1 β , ou encore le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Tax interagit avec Sp1 (Specificity protein 1) et Egr1 (Early growth response 1), induisant la transcription de plusieurs gènes dont le proto-oncogène PTHrP (parathyroid hormone-related protein), impliqué dans l'immortalisation des lymphocytes T (Nadella et al., 2008), (Dittmer et al., 1997).

Outre des facteurs de transcription spécifiques à des voies de signalisation ou des gènes, Tax interagit également avec des facteurs généraux de transcription. C'est le cas des facteurs TFIIA et deux sous-unités de TFIID, composants du complexe de pré-initiation de la transcription, complexe facilitant le recrutement de l'ARN pol II. Cette interaction avec Tax permet ainsi de renforcer la fixation de TBP (sous unité de TFIID, TATAA-binding protein) et de stimuler la transactivation du LTR (Caron et al., 1993) (Clemens et al., 1996). Toujours dans l'initiation de la transcription, Tax interagit avec CDK9 et la Cycine T1 (composant du complexe P-TEFb), et permet son recrutement sur le LTR et induit la phosphorylation de l'ARN pol II sur la sérine 2 du CTD, stimulant alors la transcription (Cho et al., 2007) (Zhou et al., 2006).

3. Tax interagit avec des facteurs de remodelage de la chromatine

i. HAT/HDAC

En dehors de ses interactions directes avec des facteurs de transcription, Tax est capable d'altérer l'expression des gènes via ses multiples interactions avec des facteurs de remodelage de la chromatine. En effet, comme décrit plus tôt, Tax interagit avec plusieurs HAT, comme p300/CBP et P/CAF (p300/CBP Associated Factor) (Jiang et al., 1999).

De façon intéressante, des études réalisées par CHIP des lignées intégrant un rapporteur sous le contrôle du LTR de HTLV-1 ont montrées que Tax et les HDAC1, -2 et -3 sont mutuellement exclusifs sur le promoteur viral (Lemasson et al., 2004). En effet, l'expression de Tax diminue la fixation de HDAC (-1, -2 et -3) présente sur le LTR inactif. Tax est capable d'interagir directement avec le répresseur HDAC-1, et de le décrocher du promoteur afin de permettre la transcription du LTR (Ego et al., 2002), (Lu et al., 2004). Outre le LTR, il a également été démontré que Tax permet non pas le décrochage mais la fixation de HDAC-1 au niveau d'un promoteur cellulaire, celui de SHP-1, et que la formation de ce complexe au promoteur permet de décrocher les facteurs NF- κ B préalablement fixés, et d'induire la répression du gène (Cheng et al., 2007). Tax est donc capable, selon les facteurs avec lesquels il interagit et recrute au promoteurs, d'induire une activation ou une répression des gènes cellulaires.

ii. HMT/HDM

Tax interagit avec d'autres enzymes de modification des histones. En effet, SUV39H1 (suppressor of variegation 3–9 homologue 1) et CARM1 (coactivator-associated arginine methyltransferase) sont deux HMT avec lesquelles Tax interagit (Kamoi et al., 2006), (Jeong et al., 2006). SUV39H1, inducteur méthylation H3K9 est retrouvé surexprimé à la fois dans des cellules exprimant Tax et dans des lignées infectées par HTLV-1, et induit la répression du LTR. Cette HMT est retrouvée en CHIP au niveau du LTR seulement en présence de Tax, soulignant son recrutement actif afin d'induire sa répression. Ces données suggèrent que Tax induit sa propre répression via SUV39H1, ce qui selon les auteurs permettrait de jouer un rôle de feedback négatif afin de limiter l'expression des gènes de HTLV-1 et participer à son échappement au système immunitaire. A l'inverse, l'interaction de CARM1 avec Tax permet de faciliter son recrutement sur le LTR, d'induire une méthylation de H3 sur les arginines 2, 17 et

29, qui sont des marques activatrices de transcription, et résulte donc dans une activation du LTR.

Outre les interactions de Tax avec des enzymes de modification d'histones, il a été démontré dans plusieurs lignées chroniquement infectées par HTLV-1, mais également dans des cellules T non infectées mais exprimant Tax, une baisse du niveau d'histone global, à la fois au niveau transcriptionnel que protéique (Bogenberger and Laybourn, 2008). Une réduction globale d'histones permettrait ainsi d'affecter la transcription d'un nombre très important de gènes.

iii. SWI/SNF

Tax interagit également avec plusieurs facteurs du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF (BAF53, BAF57, BAF155 et BRG1) (Wu et al., 2004). Plus particulièrement, BRG1 est nécessaire à la transactivation du LTR de HTLV-1 par Tax. En effet, des lignées présentant une absence ou un faible niveau d'expression de BRG1 montrent peu ou pas d'activation du LTR en présence de Tax, mais cet effet peut être inversé lorsque BRG1 est exprimé de façon exogène. Ces données sont en accord avec une baisse d'histones observée au niveau du LTR, évincées par le complexe SWI/SNF (Easley et al., 2010), (Lemasson et al., 2006). Cependant, des données restent en opposition sur la présence de BRG1 au niveau du LTR. EN effet, BRG1 est enrichi dans des expériences de CHIP dans des lignées 293T transfectées par un clone moléculaire de HTLV-1 activé par TNFa, mais sa fixation semble diminuer dans une autre étude utilisant des CHOK1-Luc intégrant le LTR de HTLV-1, lors de l'expression de Tax. De plus, d'autres données montrent également une transactivation du LTR de HTLV-1 par Tax en absence de BRG1, mais ces données ne sont pas en opposition avec une participation de BRG1 et de SWI/SNF dans le remodelage de la chromatine au niveau du LTR (Zhang et al., 2006).

4. Dérégulations des voies de signalisation par Tax

Outre son interaction avec de nombreux facteurs de transcription au niveau nucléaire, Tax induit une altération du de l'expression des gènes cellulaire en dérégulant de nombreuses voies de signalisation via les interactions qu'il crée (figure X).

a. La voie PI3K/Akt et AP-1

La voie de signalisation PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) est une voie de signalisation impliquée dans la prolifération, la survie, le métabolisme, et la croissance cellulaire. Cette voie est activée par une multitude de stimuli qui mènent à l'activation de divers récepteurs dont les RTK (receptor tyrosine kinases). S'en suit une cascade de signalisation menant à l'activation de Akt via sa phosphorylation (Hemmings and Restuccia, 2012). Une fois la voie PI3K/Akt activée, Akt induit l'activation de nombreuses protéines de facteurs de transcription comme AP-1. Tax induit une activation de la voie PI3K/Akt en interagissant avec la sous-unité régulatrice p85a de PI3K, résultant en une déstabilisation du complexe entre p85a et la sous-unité catalytique p110a (Peloponese and Jeang, 2006), (Ueki et al., 2002). Cette déstabilisation mène alors à l'activation de Akt et de AP-1. Par ailleurs, une activation chronique de AP-1 a été observée dans des cellules ATL, et a été démontrée comme nécessaire à la transformation de cellules murines par Tax (Sun and Ballard, 1999), (Liu et al., 2001). Notamment, un clone non transformé exprimant Tax peut être transformé via la stimulation de la voie. Dans ce sens, les clones transformés par Tax présentent une importante activité PI3K comparé à des clones non transformés.

b. La voie TGF- β /SMAD

La voie TGF- β (Transforming growth factor- β) joue un rôle important dans l'inhibition de la prolifération et l'activation des cellules T. Cette voie se caractérise par la fixation des ligands TGF- β sur des récepteurs sous forme de complexe oligomériques (Tzavlaki and Moustakas, 2020). Le signal est ensuite transduit par une cascade de phosphorylation via les protéines médiatrices SMAD, jusqu'à l'activation transcriptionnelle par les facteurs de transcription SMAD, activant les gènes comportant des éléments de fixation SMAD. TGF- β 1 est retrouvé surexprimé dans des lignées cellulaires T infectées par HTLV-1, ainsi que chez des patients atteints d'ATL (Kim et al., 1990). Le gène TGF- β 1 est transactivé par Tax car il comporte des sites AP-1 sur son promoteur. A l'inverse, Tax interagit avec plusieurs protéines Smad (Smad2, Smad3, Smad4) et déstabilise la formation de complexes entre les protéines Smad et inhibe leur fixation à l'ADN, empêchant la réponse des gènes cibles de la voie (Lee et al., 2002). Bien qu'une autre étude n'ait pas observé l'interaction Tax:Smad3, celle-ci montre que Tax, en induisant c-Jun, permet la formation de complexe c-Jun:Smad3, séquestrant ce dernier et inhibant sa fixation à l'ADN (Arnulf et al., 2002). Les facteurs Smad étant incapables de se fixer aux promoteurs et d'activer la transcription des gènes cibles de la voie, les cellules T infectées par HTLV-1 ou exprimant Tax deviennent ainsi insensibles à la voie TGF- β /SMAD.

c. La voie des MAP kinases

Les Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK) sont des kinases répondant à une multitude de stimuli externes comme le stress, les cytokines, ou les facteurs de croissance (Morrison, 2012). Cette voie repose également sur une cascade de phosphorylation au travers des MAP kinase kinase kinases (MAPKKK), phosphorylant les MAP kinase kinases (MAPKK) pour enfin activer les MAPK. Cette voie est impliquée dans les mécanismes de prolifération, de différenciation et de mort cellulaire. Trois familles de MAPK existent : les JNK (Jun amino-terminal kinases), les ERK (extracellular-signal-regulated kinases) et enfin les p38/SAPK (stress-activated protein kinases). En amont de la voie, Tax interagit avec deux MAPKKK, respectivement MEKK1 et TAK1 (Yin et al., 1998). L'interaction de Tax avec MEKK1 stimule son activité kinase. MEKK1 ayant pour cible non seulement des MAPKK, mais présentant également un crosstalk avec la voie NF- κ B, la stimulation de MEKK1 par Tax induit une stimulation de l'activité kinase de IKK β , induisant une phosphorylation et la dégradation de I κ B α , l'inhibiteur de la voie NF- κ B, résultant en une activation de la voie NF- κ B (Jin et al., 1997). L'interaction de Tax avec TAK1 stimule l'interaction entre TAK1 et IKK, stimulant ce dernier et activant la voie NF- κ B, et stimule également l'activation de JNK et ATF2 (Suzuki et al., 2007), (Wu and Sun, 2007). Cependant, le knockdown de MEKK1 ou TAK1 n'a pas d'impact sur l'activation de la voie NF- κ B, suggérant que la voie MAPK n'est pas indispensable à l'activation de la voie NF- κ B, stimulée par ailleurs par Tax (Gohda et al., 2007). Par ailleurs, Tak1 est activé de façon constitutive dans les cellules T infectées par HTLV-1, et la voie JNK est retrouvée également activée dans des cellules T infectées par HTLV-1 et chez des cellules T de patients atteints d'ATL (Xu et al., 1996). Tax interagit également avec GPS2, un inactivateur de JNK, et empêche son inhibition, jouant dans l'activation de JNK.

iv. Tax et la voie NF- κ B, pierre angulaire de la pathogénie de HTLV-1

1. Généralités

La voie NF- κ B est impliquée dans diverses fonctions cellulaires telles que la prolifération et la survie cellulaire, l'apoptose, la réponse immunitaire ou inflammatoire, dont l'activation chronique est reliée à une oncogénèse. est activée par une multitude (plus de 150) stimuli différents parmi lesquels l'activation de la voie SRF, des cytokines, le TNF α (Tumor Necrosis Factor- α), ou encore des LPS (lipopolysaccharides) et les infections bactériennes ou virales telles que HTLV-1, et régule l'expression de plus de 100 gènes répondeurs à cette voie tels de des chemokines, des molécules d'adhésion ou des protéines anti-apoptotiques (Pahl, 1999), (Brasier, 2006). Bien que les facteurs NF- κ B soient exprimés de façon ubiquitaire, la réponse engendrée par l'activation de la voie est tissu- et stimuli-spécifique. Les facteurs de transcription NF- κ B sont constitués de 5 membres : p50(NF- κ B1) et p52(NF- κ B2) tous deux dépourvus de domaine de transactivation (TAD pour Transactivation domain), qui sont maturés de façon protéolytiques à partir de leurs précurseurs respectifs p105 et p100 ; RelA(p65), c-Rel et RelB, qui sont tous trois des activateurs transcriptionnels. Ces facteurs comportent tous un domaine RHD (Rel Homology Domain), permettant leur homo- et hétéro-dimérisation en différents NF- κ B. Ces facteurs se fixent alors à l'ADN sur les gènes cibles comportant des sites de fixation κ B (Figure X). En amont des facteurs NF- κ B se trouvent les protéines I κ B, inhibiteurs de la voie, ainsi que leurs kinases, les IKK (I κ B kinase). Cette voie se décompose en deux sous-voies distinctes selon leur mode d'activation: la voie canonique, activant le dimère RelA/p50, et la voie non-canonique, impliquant le dimère RelB/p52. Ces deux voies sont activées par des ligands et stimuli distincts, et reposant sur des facteurs NF- κ B différents, ont des gènes cibles différents.

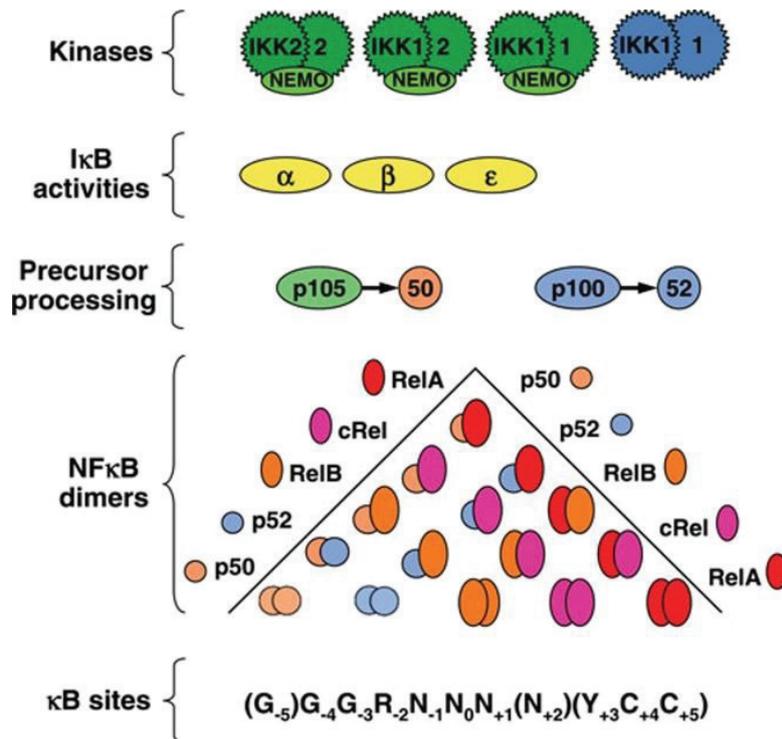


Figure 7 : les acteurs de la voie NF-κB. Les complexes IKK (IκB kinase) sont composés pour la voie canonique (vert) de la sous-unité régulatrice IKKγ (NEMO) et d'un homo- ou hétéro-dimère de IKKα(IKK1) et IKKβ(IKK2), les sous-unités catalytiques du complexe IKK. Pour la voie non-canonique, le complexe IKK (bleu) est composé d'un homodimère IKKα(IKK1). Les complexes IKK induisent la phosphorylation des protéines IκBs pour la voie canonique ou la protéolyse de p100 en p52. Les protéines IκB sont composées de IκBα mais aussi de IκBβ et IκBε, qui séquestrent les facteurs NF-κB dans le cytoplasme pour la voie canonique. Les facteurs NF-κB sont composés de RelA/p50, RelB, c-Rel, et des facteurs p50 et p52, maturés par protéolyse à partir des précurseurs p105 et p100. Ces 5 facteurs s'organisent ensuite en homo- et hétéro-dimères ayant la capacité de se fixer à de nombreux sites κB plus ou moins dégénérés par rapport à la séquence consensus. Adapté d'après (Shih et al., 2011).

2. Régulations de la voie NF-κB

a. La voie canonique

En absence de stimuli, le dimère NF-κB (majoritairement formé de RelA/p50 pour la voie canonique) est séquestré dans le cytoplasme par IκBα, un facteur de la famille des inhibiteurs IκB. En effet, IκBα, en interagissant avec RelA via son domaine ARD (Ankyrin Repeats Domain), masque son signal de localisation nucléaire (NLS, pour Nuclear Localization Signal). La voie canonique est activée par différents stimuli dont des composants microbiens (comme le LPS) et des molécules pro-inflammatoires (telles que le TNF-α ou IL-1). Une cascade de protéines adaptatrices induit alors l'activation de la kinase TAK1, phosphorylant le complexe IKK, composé pour la voie canonique des sous-unités catalytiques IKKα(IKK1) et IKKβ(IKK2) ainsi que la sous-unité régulatrice IKKγ(NEMO). Le complexe IKK va alors phosphoryler l'inhibiteur IκBα et induire son ubiquitinylation et sa dégradation subséquente par le protéasome. IκBα étant dégradé, le NLS de RelA/p50 est ainsi exposé et est capable de transloquer dans le noyau afin

de se fixer sur ses séquences cibles et d'induire la transcription de ses gènes cibles. La voie canonique est caractérisée par une réponse transcriptionnelle rapide et transitoire.

b. La voie non-canonique

La voie NF- κ B non canonique quant à elle est activée par des cytokines de la famille TNF (hormis le TNF- α), telles que BAFF (B cell activating factor), TNSF3 (lymphotoxine β) ou encore RANKL (Receptor activator of NF- κ B). Cette voie alternative se caractérise par l'activation de la kinase NIK (NF- κ B inducing kinase), qui est indispensable à la voie non-canonique, et qui en retour va induire la phosphorylation du complexe IKK composé pour cette voie de IKK α . IKK α va alors induire la phosphorylation du précurseur p100, stimulant son ubiquitinylation et sa maturation par clivage en p52. Le dimère NF- κ B maturé (composé principalement de p52/RelB pour la voie non-canonique) va alors transloquer dans le noyau, et de la même façon que la voie canonique va pouvoir se fixer sur les sites κ B cibles.

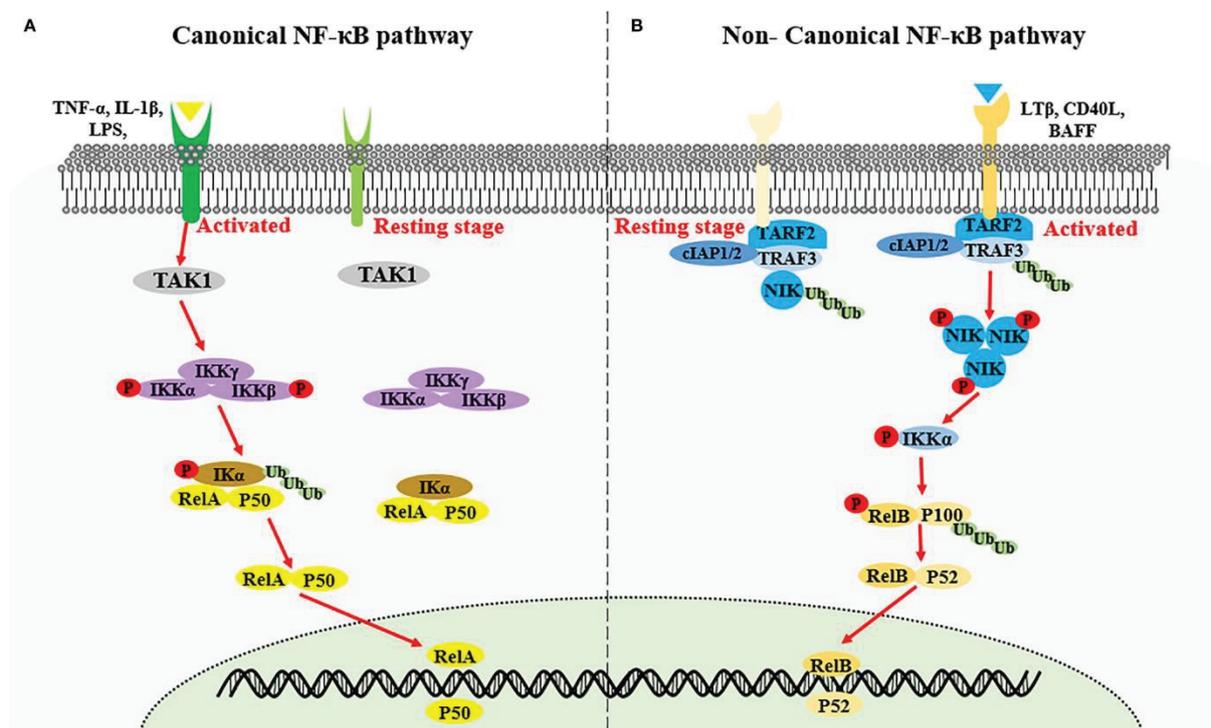


Figure 8 : Schéma d'activation des voies canoniques et non-canoniques de NF- κ B. La voie canonique (A) est stimulée par la reconnaissance de ligands pro-inflammatoires, activant la protéine adaptatrice TAK1, qui va entraîner la phosphorylation du complexe IKK (IKK α , IKK β , IKK γ). IKK activé va à son tour entraîner la phosphorylation de I κ B α qui va être adressé au protéasome pour être dégradé, et permettre la translocation du dimère NF- κ B (majoritairement composé de RelA/p50), qui va pouvoir se fixer sur ses sites cibles. La voie non-canonique (B) quant à elle est stimulée par d'autres ligands, qui vont entraîner l'activation d'un complexe adaptateur composé de protéines TRAF (TNF Receptor-Associated Factor), qui va induire l'accumulation de la kinase NIK sous sa forme phosphorylée. NIK va à son tour phosphoryler IKK α , qui va induire la phosphorylation, l'ubiquitinylation et le clivage

de p100 en p52. Le dimère NF- κ B RelB/p52 va ensuite transloquer et se fixer lui aussi sur ses cibles afin d'induire la transcription. Adapté d'après (Lu et al., 2021).

c. Boucle de rétrocontrôle et oscillation temporelle

La voie de signalisation NF- κ B présente une boucle de rétrocontrôle et d'autorégulation afin de réguler finement la voie et sa terminaison. Un des principaux mécanismes de terminaison de la voie repose sur la transcription de NFKBIA (le gène codant l'inhibiteur I κ B α) (Pahl, 1999). Une surexpression de l'inhibiteur de la voie permet ainsi de stopper la translocation des facteurs NF- κ B. De plus I κ B α est également capable de décrocher les facteurs NF- κ B liés à l'ADN, et de les exporter dans le cytoplasme afin de les séquestrer à nouveau et de réprimer la voie (Bergqvist et al., 2009). La dégradation de I κ B α et sa synthèse *de novo* induit alors une oscillation entre activation et inhibition des gènes repondants à la voie au cours du temps, après stimulation. D'autres inhibiteurs de la voie tels que I κ B β et I κ B η permettent alors de réduire cette oscillation (Ting and Endy, 2002), (Shih et al., 2009), (Fagerlund et al., 2015). En effet, l'expression de I κ B β et I κ B η n'est pas NF- κ B-dépendante, et permet de baisser le niveau d'oscillations d'activation de la voie, de même que le demi temps de vie permet de déterminer la fréquence d'oscillation. D'autres mécanismes supplémentaires permettent de réguler la terminaison de la voie, dont la dégradation des facteurs NF- κ B fixés aux promoteurs (Saccani et al., 2004), (Natoli and Chiocca, 2008). Cette dégradation passe notamment par des PTM de RelA (Lawrence et al., 2005). Certaines phosphorylations de p65 induisent son ubiquitinylation et sa dégradation, afin de réprimer la transcription RelA-dépendante. D'autres facteurs permettent également de destabiliser la fixation de NF- κ B à l'ADN, de les relocaliser dans des compartiments nucléaires spécifiques où ils seront dégradés (Ghosh and Hayden, 2008).

Un autre mécanisme de rétrocontrôle est le remplacement de dimères NF- κ B. EN effet, pour IL-12, RelA/p50, qui est un dimère induisant une réponse transcriptionnelle rapide est forte, est remplacé par RelB/p52 et mène à une réduction de la présence d'ARNpolIII au promoteur et une baisse transcriptionnelle. De plus, la fixation résiduelle de RelB permet d'empêcher le recrutement de RelA lors d'une réinduction de la voie. Dans ce sens, IL-12 est insensible à une réinduction de la voie.

3. Modulation transcriptionnelle de la réponse NF-κB

a. Les différents dimères NF-κB

Bien qu'hypothétiquement les facteurs NF-κB puissent s'associer en 15 dimères différents, seuls 11 dimères ont été caractérisés jusqu'ici. En effet, RelA/p50, facteur le plus étudié, représente le dimère le plus abondant de la voie canonique, retrouvé de façon quasi ubiquitaire (Hayden and Ghosh, 2008). Certains types cellulaires présentent cependant d'autres dimères majoritaires, comme c'est notamment le cas dans les cellules B matures, dont la voie est activée de façon constitutive, arborant majoritairement l'hétérodimère p50/c-Rel (Grumont and Gerondakis, 1994). Par ailleurs, les facteurs p50 et p52 ne comportant pas de TAD, les homodimères formés par ces deux facteurs sont incapables d'induire une réponse transcriptionnelle. En effet, l'homodimère p50/p50 est capable d'induire une répression transcriptionnelle de gènes liés à la réponse interféron (Cheng et al., 2011). Également, il a été démontré qu'en absence de stimulus, le dimère p50/p50 est associé à HDAC-1, induisant une répression transcriptionnelle. Après stimulation, des dimères NF-κB comportant p65 transloquent, et en interagissant avec CBP remplacent le complexe p50-HDAC-1, permettant l'activation de la transcription (Zhong et al., 2002). De plus, bien que l'homodimère p52/p52 ne présente pas de TAD, ce dernier est capable d'induire ou de réprimer la transcription de gènes en interagissant ou non avec des co-facteurs tels que BCL-3 ou HDAC-3 selon le site κB (Franzoso et al., 1992), (Pan et al., n.d.).

Tous les dimères NF-κB ne comportent pas la même capacité à activer la transcription ni la même sensibilité aux inhibiteurs IκB, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* (Lin et al., 1995), (Saccani et al., 2003). En effet, des études du niveau d'ARNm de certains gènes répondant à la voie en fonction de la surexpression de différents facteurs NF-κB a permis de démontrer que RelA induit le plus fort niveau de transcription, tandis que RelB ne semble pas moduler le niveau de transcription. Cependant, ces données ne prennent pas en compte l'affinité différente de chaque dimère pour certains sites κB ainsi que leurs PTM lors de stimuli, de même que la formation spécifique de dimères aux promoteurs étudiés.

Outre une activité transcriptionnelle différente, les différents dimères NF-κB peuvent s'échanger. En effet, sur certains promoteurs tels que celui de IL-12, RelA/p50, qui est un dimère induisant une réponse transcriptionnelle rapide est forte, est remplacé par RelB/p52,

induisant une plus faible réponse transcriptionnelle, mais étant insensible à I κ B α , permet d'induire une réponse transcriptionnelle plus longue dans le temps après la stimulation.

a. Modifications post-traductionnelles de NF- κ B et modulation de l'activité transcriptionnelle

La régulation post-traductionnelle de RelA est une couche supplémentaire dans la régulation de l'activité transcriptionnelle portée par les facteurs NF- κ B. Un des exemples les plus étudiés concerne la phosphorylation de la sérine 276 (Ser276P) de RelA. Cette modification est médiée par la sous-unité catalytique de PKA (proteine kinase A) et MSK1 (mitogen- and stress- activated protein kinase 1). Cette modification induit une meilleure affinité à l'ADN, mais également un changement d'affinité pour ses co-facteurs. En effet, suite à la Ser276P, RelA aura une plus faible affinité au répresseur HDAC3, mais une plus grande affinité à CBP/p300 et à CDK9 et la Cycline T1, composants du complexe P-TEFb, permettant leur recrutement au niveau de promoteurs afin d'induire leur transcription (Nowak et al., 2008), (Zhong et al., 1998), (Reber et al., 2009). Cette interaction est à double sens, car le recrutement de CBP/p300 (ou sa présence préalable) induit également des modifications de RelA par acétylation. RelA comporte de nombreuses PTM différentes ayant des effets différents sur les activités de RelA. Ces modifications sont listées dans le tableau ci-dessous (Huang et al., 2010), (Hoesel and Schmid, 2013). De la même façon que pour les histones, il a été proposé que les PTM de RelA forment un code protéique, car il existe de nombreuses combinaisons de PTM ayant des activités spécifiques et se régulant mutuellement.

Modification	Domaine	Résidu	Enzyme modifcatrice	Effet	
Phosphorylation	Rel Homology Domain (RHD)	S205	?	Stimule l'activité transcriptionnelle	
		T254	?	Effet sur la stabilité et la localisation nucléaire	
		S276	Msk-1, Pim-1, PKAc (kinases)	Stimule l'activité transcriptionnelle	
		S281	?	Stimule l'activité transcriptionnelle	
	/	S311	PKCζ (kinase)	Stimule l'activité transcriptionnelle	
	Transactvation Domain (TAD)	T435	?	PP4 (phosphatase)	Stimule l'activité transcriptionnelle
		S468	IKKs, GSK3β (kinases)		Stimule l'activité transcriptionnelle
		T505	Chk1 (kinase)		effet pro-apoptotique
		S529	CKII (kinase)		Stimule l'activité transcriptionnelle
		S536	TBK1, RSK1, IKKs (kinases) PP2A, WIP1 (phosphatases)		Stimule l'activité transcriptionnelle, l'import nucléaire, la stabilisation et diminue l'export nucléaire médié par IκBα
Acétylation	RHD	K122	PCAF, CBP/p300 (acétylation) HDAC3 (désacétylation)	Affinité à l'ADN diminuée (acétylation)	
		K123	CBP/p300 (acétylation) HDAC3 (désacétylation)		
		K218	CBP/p300 (acétylation) HDAC3 (désacétylation)	Diminue l'interaction à IκBα (acétylation) Stimule l'interaction avec IκBα et inhibe l'activité transcriptionnelle (désacétylation)	
		K221		Affinité accrue à l'ADN (acétylation) Stimule l'interaction avec IκBα et inhibe l'activité transcriptionnelle (désacétylation)	
	/	K310	CBP/p300 (acétylation) HDAC3, HDAC1, SIRT1 (désacétylation)	Stimule l'activité transcriptionnelle (acétylation)	
	/	K314	CBP/p300 (acétylation)	Module l'expression de certains gènes suite à l'activation par le TNF-α (acétylation)	
	/	K315			
Méthylation	RHD	K37	Set9 (méthylation) ? (déméthylation)	Stabilise la fixation sur certains enhancers	
		K218	NSD1 (méthylation) FBXL11 (déméthylation)		
	/	K314	Set9 (méthylation)	Induit l'ubiquitynilation et la dégradation de RelA fixé à la chromatine	
	/	K315	? (déméthylation)		

b. Contribution de la chromatine et de co-facteurs

Un des mécanismes de spécification de la voie NF- κ B afin de la rendre type cellulaire dépendante est la contribution du paysage chromatinien et de co-facteurs. En effet, en fonction du type cellulaire, la fixation de facteurs de développement peut moduler la susceptibilité de certains gènes à l'activation par NF- κ B. C'est par exemple le cas pour les cellules B et les macrophages, où le régulateur développemental PU.1 se fixe au niveau de l'enhancer *I12b* et est concomitant avec des marques d'enhancer actif (H3K4me1), mais que celui-ci ne comporte des sites d'hypersensibilité à la Dnase I (caractéristique d'une chromatine ouverte et active) qu'une fois les cellules stimulées (Ghisletti et al., 2010), (Heinz et al., 2010). Ces données suggèrent que pour être activés par la voie NF- κ B, certains gènes nécessitent un environnement chromatinien actif (chromatine ouverte) avant stimulation, via des facteurs spécifiques du type cellulaire. Cet environnement préalable permet alors de définir les gènes pouvant répondre à la voie en fonction du type cellulaire. D'autres études à échelle génomique ont aussi permis de comprendre que la fixation de NF- κ B à des promoteurs permet d'induire une réponse qui sera sensible à n'importe quel stimuli, tandis que la fixation aux enhancers permet d'induire une réponse pour des gènes nécessitant une activation type cellulaire-spécifique (Tong et al., 2016).

Une des explications de la présence de gènes répondants rapidement ou tardivement à la voie est l'environnement chromatinien des gènes à l'état basal. Dans des études basées sur des données de ChIP-seq, RNA-seq et ChIA-PET dans des cellules de lymphome B humain, les auteurs ont démontré que plusieurs classes de gènes transcrits temporellement existent (Zhao et al., 2018). En effet, des gènes présentant une activation transitoire et oscillatoire répond à une induction simple par fixation (et décrochage) de NF- κ B comme expliqué précédemment. Une autre classe de gène présente une activation plus tardive qui continue même en l'absence de stimulus. Ces gènes requièrent l'activation de la voie ERK et la fixation de AP-1 pour être transcrits. La fixation de RelA sur ces gènes permettrait alors d'initier et de médier la fixation de co-facteurs tels que AP-1 afin d'induire leur transcription, de façon plus tardive (Casola et al., 2000), (Vlahopoulos et al., 1999), (Sacconi et al., 2002), (Riedlinger et al., 2019). Ces données suggèrent que la coopération de RelA avec d'autres facteurs permet d'expliquer la spécificité d'activation selon la lignée cellulaire et le type de stimulation, ainsi que la spécificité temporelle d'activation des gènes. De la même façon, des gènes répondants rapidement à

l'activation de la voie se trouvent dans des régions préalablement ouvertes, accessibles aux facteurs NF- κ B, tandis que des gènes répondant de façon plus tardive se trouvent dans des régions nécessitant préalablement un remodelage de la chromatine (Nowak et al., 2008), (Brasier et al., 2011). Dans ce sens, RelA interagit avec d'autres co-facteurs tels que SP1, CBP/p300 ou encore SRC-1 sont nécessaires à l'activation transcriptionnelle par NF- κ B. Certains sont fixés aux promoteurs en absence d'activation de la voie, et sont nécessaires à l'activation par NF- κ B, tandis que d'autres facteurs sont recrutés après fixation des facteurs NF- κ B et sont nécessaires à la transcription du gène cible (Gerritsen et al., 1997) (Yang et al., 2013), (Shiama, 1997), (Sheppard et al., 1998), (Guo et al., 2003), (Jones et al., 1997). RelA est également capable d'induire un remodelage de la chromatine aussi bien represser qu'activateur, en interagissant avec des facteurs tels que des HDAC ou HAT permettant de moduler l'expression de certains gènes (Ashburner et al., 2001), (Kim et al., 2012), (Federman et al., 2013). Ensemble, ces coopérations permettent de mettre en place une réponse complexe et spécifique du type cellulaire, du stimuli d'activation de la voie NF- κ B, des facteurs NF- κ B et de leurs régulations, de l'activation d'autres voies et la présence de co-facteurs, de l'environnement chromatinien basal, et du type d'activation de la voie (transitoire, chronique).

c. Spécificité des sites κ B

Le site de fixation des facteurs NF- κ B, ou site κ B, est une séquence de 9 à 11 nucléotides dont le consensus est 5'-GGGRNWYYCC-3' (R : purines, N : n'importe quel nucléotide, W : A/T, Y : pyrimidine, et le nucléotide souligné représente la base centrale du motif), mais comporte un fort degré de dégénération. Des études structurales ont pu montrer que différents sites κ B imposent des restrictions structurales aux facteurs NF- κ B, et vont arborer des affinités différentes aux différents dimères NF- κ B, de même qu'imposent les dimères recrutés par chaque site κ B (Wang et al., 2012). De façon importante, le nucléotide central seul permet de moduler la réponse transcriptionnelle. En effet, dans le cas du recrutement de p52, une fixation sur un site κ B portant un A/T central induit un recrutement de HDAC3 par p52 afin d'induire une répression transcriptionnelle, tandis qu'un site avec un nucléotide central G/C permet de recruter Tip60 et d'induire la transcription. Également, l'échange des sites κ B entre les promoteurs de MCP-1 et de IP-10, ne différant que d'un seul nucléotide, permet le recrutement de dimères et de cofacteurs différents selon le stimulus (TNF α ou LPS) (Leung et al., 2004). De plus, selon le site κ B, la réponse temporelle variera. Des promoteurs comportant

un A/T central auront une induction rapide, tandis que des promoteurs avec un G/C central auront une induction tardive. Egalement, la présence de plusieurs sites κ B sur un promoteur permet de recruter différents dimères NF- κ B et ainsi d'induire une transcription persistante.

d. Distribution des sites et facteurs à la chromatine

Les estimations faites par Martone et. al. portent à environ 10^4 sites κ B consensus dans le génome. Cette étude, basée sur un CHIP RelA dans des HeLa (en condition d'induction de la voie par le TNF α) analysé par une puce à ADN du chromosome 22 a permis de démontrer que la fixation de RelA dans la région promotrice ne représente qu'une minorité de la distribution de RelA (Martone et al., 2003). En effet, bien que les auteurs n'aient pas clairement identifiés les régions promotrices, les régions en amont proche du codon start (1 kb) ne représentent que 9 % des sites de fixation de RelA. De façon intéressante, une grande proportion des sites de fixation se situe dans les gènes, avec une majorité dans les introns (40 %, contre 1 % des sites totaux dans les exons). Une seconde étude sur des cellules Detroit 562 a également démontré par CHIP-seq que la fixation de RelA aux promoteurs ne représente que 6,6 % des sites de fixation, contre 49,1% en intragénique et 40,6 % dans des introns (Borghini et al., 2018). Ces données suggèrent que RelA peut exercer une action indirecte sur la régulation transcriptionnelle via la fixation en dehors des promoteurs, que RelA permet de réguler des ARN non-codants, ou que la fixation de RelA au niveau des introns est impliquée dans un mécanisme autre que la régulation transcriptionnelle. L'analyse de la distribution de RelA selon différents stimuli (LPS, TNF α , PolyI :C, Pam2CSK4) reste en grande majorité similaire. En reprenant les résultats de Martone et. Al., et des études de CHIPseq dans des cellules B lymphoblastoïdes, il a été démontré que plus d'un tiers des sites de fixation de RelA ne coïncide pas avec un site κ B, soulignant l'interaction avec un co-facteur (Zhao et al., 2014), (Kolovos et al., 2016). De plus, de nombreux sites de fixation n'induisent pas systématiquement de régulation transcriptionnelle du gène contacté (ou le plus proche), ne répond pas à l'activation par le TNF α , appuyant le rôle de co-facteurs, de formation de différents dimères ou de remodelage de la chromatine pour spécialiser les gènes activés en supplément de la fixation de RelA (Lim et al., 2007).

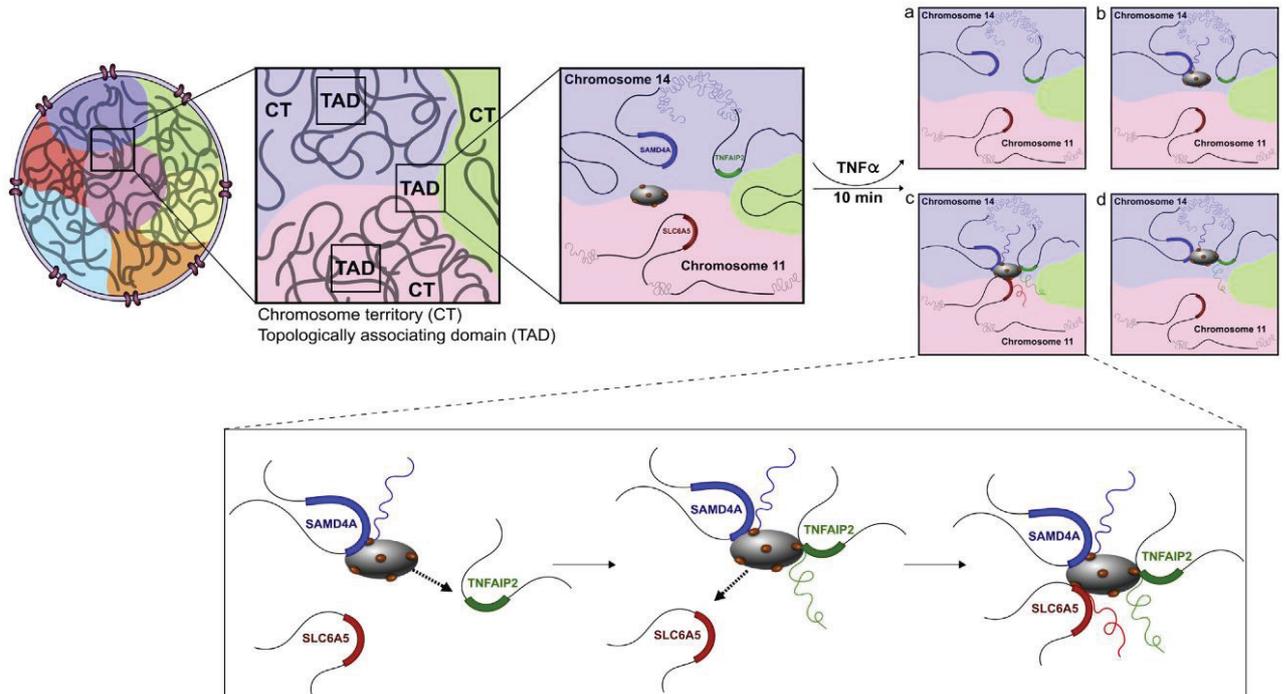
e. Organisation tridimensionnelle du génome et voie NF- κ B

Des expériences de 3C, et de validation par RNA-FISH, ont pu démontrer que rapidement après une activation de la voie NF- κ B par le TNF α , les promoteurs de deux gènes répondant à la voie NF- κ B et distants d'environ 50 Mb (TNFAIP2 et SAMD4A), se retrouvent en contact, et que la région de contact varie en fonction de la position de l'ARN pol II sur le gène, suggérant que la polymérase joue le rôle de lien entre ces deux gènes (Papantonis et al., 2010). En effet, Une étude à plus large échelle de cette spécialisation des TF pour la voie NF- κ B, en réalisant des expériences de 4C, ChIP-seq, RNA-FISH et ChIA-PET fut réalisée (Papantonis et al., 2012). Après une activation de la voie NF- κ B, la majorité des contacts observés avec SAMD4A changent, et les contacts créés sont avec des gènes répondant transcriptionnellement à la voie NF- κ B et fixant p65 à leurs promoteurs.

De façon intéressante, les miARN répondant à la voie NF- κ B se contactent également après activation des cellules au TNF α , suggérant donc que ce mécanisme n'est pas propre aux gènes codants. Cette spécialisation locale de transcription factories fut également observée avec la voie TGF β . De façon intéressante les auteurs argumentent que ces transcription factories, en l'absence de facteurs de transcription spécifiques, seraient "naïves". Les gènes répondant à la voie NF- κ B seraient alors déjà situés à proximité avant stimulation, et pourraient parfois diffuser aux abords de ces TF et être fixés de façon transitoire par l'ARN pol II, mais p65 étant absent ou en quantité insuffisante, ces gènes ne seraient pas transcrits. Après activation en revanche, p65 se répartirait sur ses sites de fixation, stabilisant la fixation des gènes p65-dépendants dans les transcriptions factories et permettant l'initiation de la transcription des gènes. En fixant les promoteurs de plusieurs gènes répondant à cette voie, la concentration en p65 augmente, permettant de spécialiser cette TF pour les gènes de la voie NF- κ B, mais de façon non exclusive. Il est également possible d'envisager que les TF peuvent se spécialiser dans plusieurs voies interconnectées, comme TNF α et TGF β , dont les 4C montrent un recouvrement partiel des gènes en contact. Une inter-spécialisation de ces TF permettrait ainsi de co-réguler des gènes communs entre plusieurs voies, et permettrait une intégration rapide de plusieurs signaux de voies de signalisation. De façon intéressante, une étude réalisée dans des lignées IMR90 a pu démontrer que de nombreuses boucles promoteur-enhancer formées au niveau d'enhancers TNF α spécifiques sont formés même en absence de stimulus. Ces boucles pré-existantes permettraient ainsi de définir les gènes pouvant répondre à un enhancer, et ce de façon type cellulaire-spécifique. Egalement, des boucles pré-existantes

mettant déjà à proximité des des gènes repondant à la voie avec leurs enhancers, la fixation de facteurs NF- κ B aux enhancers et leur activation permettraient ainsi d'activer plus rapidement les gènes déjà à proximité (Jin et al., 2013).

En reprenant les contacts multigéniques induits par l'activation de la voie NF- κ B, il a été montré que le contact de plusieurs gène co-régulé n'est pas seulement une conséquence de la fixation de facteurs et de leur activation transcriptionnelle, mais qu'il joue bien un rôle fonctionnel sur l'activation de la transcription, et sur la hiérarchisation de l'activation (Fanucchi et al., 2013). En effet, l'étude de trois gènes: SAMD4A et TNFAIP2 sur le chromosome 14 (espacés de 50 Mb) et le gène SLC6A5 sur le chromosome 11. Les auteurs ont pu observer par RNA-FISH sur transcrits naissants, qu'après activation de la voie NF- κ B par le TNF α , ces trois gènes co-localisent et sont transcrits, co-localisant avec des foci discrets d'ARN pol II active. Également, ces gènes sont recrutés de façon séquentielle : SAMD4A et TNFAIP2 co-localisent dans un premier temps, avant seulement qu'une co-localisation de ces deux gènes avec SLC6A5 soit observée. De façon intéressante, la cassure double brin du site de rapprochement de SAMD4A par TALEN induit une perte de sa transcription, mais induit aussi la perte de la transcription de TNFAIP2 et SLC6A5. Dans ce sens, une réparation par recombinaison homologue de SAMD4A permet de rétablir sa transcription, mais également le rapprochement avec TNFAIP2 et SLC6A5. En revanche, perturber TNFAIP2 ou SLC6A n'a aucun effet sur l'expression de SAMD4A. Ces données suggèrent donc que le rapprochement non seulement exerce un rôle sur co-régulation transcriptionnelle des gènes entrant en contact, mais également que cette co-régulation répond à une hiérarchisation temporelle des contacts. SAMD4A serait ainsi le premier à recruter la machinerie de transcription et les facteurs associés (au sein d'une transcription factory par exemple). En augmentant localement la concentration en facteurs de transcription et ARN pol II, les gènes TNFAIP2 et SLC6A5, résidant à proximité avant stimulation pourraient alors être recrutés à leur tour et transcrits. Cette étude apporte un nouveau regard sur le lien réciproque entre rapprochements de gènes et régulations transcriptionnelles, ainsi que sur la relation hiérarchique entre plusieurs gènes. Nous pouvons ainsi argumenter qu'une telle hiérarchisation du rapprochement et de la transcription peut jouer un rôle supplémentaire dans l'organisation temporelle de la voie NF- κ B.



(Fanucchi et al., 2013)

4. Tax induit une activation chronique de la voie NF- κ B

L'activation de la voie NF- κ B par Tax joue un rôle central dans l'oncogénèse liée à HTLV-1. L'activation constitutive de cette voie est retrouvée dans des lignées infectées par HTLV-1 et dans les cellules de patients atteints d'ATLL (Ballard et al., 1988) (Sun and Ballard, 1999) (Higuchi et al., 2007). L'activation chronique de la voie par Tax induit ainsi une prolifération aberrante des cellules T et inhibe leur apoptose, et induit l'inhibition de gènes participant à la réparation de l'ADN et à p53, ce qui participe à la transformation cellulaire. L'activation seule de la voie NF- κ B par Tax permet la transformation cellulaire, car l'expression de mutants défectifs pour l'activation de la voie NF- κ B (nommé M22) n'est pas capable d'induire une immortalisation des cellules (Yamaoka et al., 1996) (Robek and Ratner, 1999). NF- κ B est donc nécessaire à l'immortalisation des cellules, et cette voie est retrouvée activée de façon chronique à la fois dans. Outre l'activation chronique de la voie, les cellules exprimant Tax sont rendues addictes à l'activation de la voie NF- κ B, l'inhibition de la voie entraînant l'apoptose des cellules (Portis et al., 2001). Dans ce sens, une inhibition des facteurs NF- κ B par des oligonucléotides antisens induit une inhibition de la croissance de cellules transnormées par Tax et par HTLV-1 (Kitajima et al., 1992).

Au niveau cytoplasmique, Tax active la voie NF- κ B canonique et non-canonique en outrepassant les récepteurs classiquement inducteurs de la voie, mais en interagissant directement avec plusieurs effecteurs à différentes étapes de la cascade d'activation, et ce sans stimuli extérieur (figure X). En effet, Tax interagit avec MEKK1, TAK1, ainsi que NEMO (Jin et al., 1999), (Yin et al., 1998), (Wu and Sun, 2007). En stimulant ces kinases, Tax stimule la phosphorylation de IKK α et IKK β , auxquels il se fixe également pour stimuler directement leur phosphorylation indépendamment des kinases précédentes (Chu et al., 1998). En aval des kinases qu'il stimule, Tax interagit également avec les inhibiteurs I κ B afin de stimuler leur dégradation par le protéasome (avec lequel il interagit également afin de stimuler la protéolyse de p105 en p50) et libère ainsi les dimères NF- κ B (Suzuki et al., 1995) p100 est aussi ciblé par Tax, et induit sa protéolyse en p52 (Xiao et al., 2001). Tax induit ainsi un import nucléaire chronique des facteurs NF- κ B aussi bien de la voie canonique que non-canonique.

Au niveau nucléaire, l'impact de Tax sur la voie NF- κ B reste peu compris. Tax interagit avec les facteurs NF- κ B RelA, c-Rel, p50 et p52 *in vitro* (Suzuki et al., 1994). Il a également été décrit que Tax est capable de s'associer aux complexes NF- κ B fixés à l'ADN *in vitro* (Petropoulos et al., 1996) (Suzuki et al., 1994). Tax induit également une surexpression de p100 (le précurseur de p52) et de c-Rel, jouant un rôle dans l'import chronique de ces facteurs (Lanoix et al., 1994). L'expression de Tax induit une plus grande formation des dimères NF- κ B libres, et augmente ainsi la fixation des dimères à l'ADN. En médiant la dégradation constitutive de I κ B α et en diminuant la fixation de ce dernier aux facteurs NF- κ B, Tax permet également de diminuer le décrochage des facteurs NF- κ B liés à la chromatine.

5. PTM de Tax et activation de la voie NF- κ B

Tax est la cible de nombreuses PTM (figure X), influençant ses fonctions. Ces PTM sont notamment nécessaires à l'activation de la voie NF- κ B par Tax. Parmi ces PTM, l'ubiquitinylation a été démontrée comme régulant la stabilité, le trafic intracellulaire et l'activation de la voie NF- κ B (Peloponese et al., 2004), (Chiari et al., 2004). L'ubiquitinylation de Tax est principalement composée d'une poly-ubiquitinylation de type K63. Cette poly-ubiquitinylation agit comme une plateforme de recrutement permettant ainsi à Tax d'interagir avec de nombreux facteurs dont les kinases de la voie NF- κ B telles que Tak1 ou IKK. L'ubiquitinylation de Tax est notamment médiée par son interaction avec l'E2 ubiquitine ligase Ubc13, dont la

déplétion affecte négativement l'activation Tax-dépendante de la voie NF- κ B (Shembade et al., 2007). Tax, sous sa forme ubiquitynylée, interagit avec NRP (NEMO-related protein) et OPTN (Optineurin) pour former un complexe avec TAX1B1 associé à l'appareil de Golgi. NRP en retour stimule l'ubiquitynylation de Tax et stimule l'activation de la voie NF- κ B (Journo et al., 2009). Additionnellement, la localisation de Tax aux abords de l'appareil de Golgi au sein de rafts lipidiques permet d'y recruter IKK et de participer à l'activation constitutive de la voie NF- κ B (Huang et al., 2009).

La SUMOylation de Tax sur des sites de poly-ubiquitynylation affecte sa capacité à former des nuclear bodies, et permet le recrutement de RelA et p300 dans ces sous-compartiments (Bex et al., 1997), (Bex et al., 1998). Bien qu'il ait été montré que la SUMOylation de Tax active la voie NF- κ B, ces données sont controversées après d'autres travaux montrant que la forme SUMOylée de Tax ne semble pas requise pour l'activation de la voie NF- κ B (Lamsoul et al., 2005), (Pène et al., 2014).

En dehors des ubiquitynylations et SUMOylations, Tax est la cible d'autres PTM affectant sa fonction et notamment la voie NF- κ B. C'est notamment le cas de la phosphorylation. L'utilisation de mutants de Tax portant des substitutions des sérines 300 et 301 présente une forte diminution de l'activation de rapporteurs NF- κ B et ATF/CREB-dépendante (Bex et al., 1999). L'absence de phosphorylation affecte également la localisation de Tax, qui empêche son accumulation dans les nuclear bodies et reste cytoplasmique. Cette altération peut être secourue via l'introduction d'acides aminés mimant les phosphosérines restore l'activation, soulignant l'importance de ces phosphorylations. L'accumulation de la forme phosphorylée de Tax dans les nuclear bodies est nécessaire pour son acétylation par p300 (Lodewick et al., 2009). Cette acétylation de Tax sur la lysine 346 a été nécessaire pour activer un gène rapporteur sous contrôle d'un promoteur NF- κ B-dépendant, qui est abrogé avec la mutation de ce résidu.

v. Dérégulations de transcriptionnelles des gènes cellulaires par HTLV-1 et par Tax

1. Dérégulations quantitatives du transcriptôme par l'activation Tax-dépendante de la voie NF-κB

Plusieurs études ont lié l'activation de la voie NF-κB Tax-dépendant à la régulation transcriptionnelle de gènes cellulaires. C'est par exemple le cas des gènes codant des interleukines et leur récepteurs liés, comme IL-2 et IL2Rα, et IL-21/IL21R, IL13/IL-13Rα, IL-15/IL-15Rα, IL-6. La surexpression de ces gènes a été reliée à la fixation de facteurs NF-κB sur des sites κB des promoteurs (Ruben et al., 1988) (Mariner et al., 2001), (Wäldele et al., 2004), (Silbermann et al., 2008), (H.-C. Lin et al., 2005), (Mizuguchi et al., 2009), (Maeda et al., 2020).

Plusieurs études ont été réalisées afin d'analyser à l'échelle génomique l'impact de Tax sur la dérégulation de l'expression des gènes par des séquençage d'ARN (RNAseq). Des analyses d'enrichissement de gènes sur ces données révèlent le terme NF-κB comme une voie spécifiquement enrichie en gènes surexprimés lors de l'expression de Tax dans plusieurs types cellulaires (Mahgoub et al., 2018), (Vandermeulen et al., 2021), (Ameur et al., 2020). Ces observations corroborent avec des données de CHIP-seq de la marque H3K27Ac (marque majoritairement signe d'activation transcriptionnelle) dans des lignées d'ATLL (Kurita et al., 2018). En effet, de nombreux pics H3K27Ac apparaissant dans les cellules exprimant Tax coïncident avec des gènes de la voie NF-κB ainsi que des super-enhancers liés à la voie. Des analyses d'ATAC-seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin with highthroughput sequencing) réalisés dans cette même étude a permis de mettre en évidence la même observation. Les pics d'ouverture de la chromatine sont enrichis au niveau de gènes tels que TNFR2 ou IL-2, et une analyse des motifs enrichis dans ces régions ouvertes sous l'expression de Tax révèle que les motifs NF-κB et AP-1 sont enrichis. Ces données suggèrent que l'altération du transcriptome par Tax, et plus spécifiquement la régulation des gènes NF-κB-dépendant passe par un remodelage de la chromatine permettant l'accès et la fixation des facteurs NF-κB à minima. Cependant, ces données ne prennent pas en considération les observations faites quand à la distribution des facteurs NF-κB en dehors des promoteurs et leur rôle fonctionnel.

2. Dérégulations qualitatives du transcriptôme par l'activation Tax-dépendante de la voie NF- κ B et par l'infection par HTLV-1

Objectifs

Matériel et méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

Annexes

Bibliographie

Bibliographie

- Ahn, J.H., Davis, E.S., Daugird, T.A., Zhao, S., Quiroga, I.Y., Uryu, H., Li, J., Storey, A.J., Tsai, Y.-H., Keeley, D.P., Mackintosh, S.G., Edmondson, R.D., Byrum, S.D., Cai, L., Tackett, A.J., Zheng, D., Legant, W.R., Phanstiel, D.H., Wang, G.G., 2021. Phase separation drives aberrant chromatin looping and cancer development. *Nature* 595, 591–595. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03662-5>
- Akhade, V.S., Arun, G., Donakonda, S., Rao, M.R.S., 2014. Genome wide chromatin occupancy of mrhl RNA and its role in gene regulation in mouse spermatogonial cells. *RNA Biol.* 11, 1262–1279. <https://doi.org/10.1080/15476286.2014.996070>
- Allfrey, V.G., Faulkner, R., Mirsky, A.E., 1964. ACETYLATION AND METHYLATION OF HISTONES AND THEIR POSSIBLE ROLE IN THE REGULATION OF RNA SYNTHESIS. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 51, 786–794. <https://doi.org/10.1073/pnas.51.5.786>
- Ameur, A., Zaghlool, A., Halvardson, J., Wetterbom, A., Gyllensten, U., Cavelier, L., Feuk, L., 2011. Total RNA sequencing reveals nascent transcription and widespread co-transcriptional splicing in the human brain. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 18, 1435–1440. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2143>
- Ameur, L.B., Marie, P., Thenoz, M., Giraud, G., Combe, E., Claude, J.-B., Lemaire, S., Fontrodona, N., Polveche, H., Bastien, M., Gessain, A., Wattel, E., Bourgeois, C.F., Auboeuf, D., Mortreux, F., 2020. Intragenic recruitment of NF- κ B drives splicing modifications upon activation by the oncogene Tax of HTLV-1. *Nat. Commun.* 11, 3045. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16853-x>
- Anderson, M.G., Dynan, W.S., 1994. Quantitative studies of the effect of HTLV-I Tax protein on CREB protein--DNA binding. *Nucleic Acids Res.* 22, 3194–3201. <https://doi.org/10.1093/nar/22.15.3194>
- Andersson, R., Enroth, S., Rada-Iglesias, A., Wadelius, C., Komorowski, J., 2009. Nucleosomes are well positioned in exons and carry characteristic histone modifications. *Genome Res.* 19, 1732–1741. <https://doi.org/10.1101/gr.092353.109>
- Ansari, A., Hampsey, M., 2005. A role for the CPF 3'-end processing machinery in RNAP II-dependent gene looping. *Genes Dev.* 19, 2969–2978. <https://doi.org/10.1101/gad.1362305>
- Arnulf, B., Villemain, A., Nicot, C., Mordelet, E., Charneau, P., Kersual, J., Zermati, Y., Mauviel, A., Bazarbachi, A., Hermine, O., 2002. Human T-cell lymphotropic virus oncoprotein Tax represses TGF-beta 1 signaling in human T cells via c-Jun activation: a potential mechanism of HTLV-I leukemogenesis. *Blood* 100, 4129–4138. <https://doi.org/10.1182/blood-2001-12-0372>
- Ashburner, B.P., Westerheide, S.D., Baldwin, A.S., 2001. The p65 (RelA) Subunit of NF- κ B Interacts with the Histone Deacetylase (HDAC) Corepressors HDAC1 and HDAC2 To Negatively Regulate Gene Expression. *Mol. Cell. Biol.* 21, 7065–7077. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.20.7065-7077.2001>

Bibliographie

- Auweter, S.D., Oberstrass, F.C., Allain, F.H.-T., 2006. Sequence-specific binding of single-stranded RNA: is there a code for recognition? *Nucleic Acids Res.* 34, 4943–4959. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl620>
- Ballard, D.W., Böhnlein, E., Lowenthal, J.W., Wano, Y., Franza, B.R., Greene, W.C., 1988. HTLV-I tax induces cellular proteins that activate the kappa B element in the IL-2 receptor alpha gene. *Science* 241, 1652–1655. <https://doi.org/10.1126/science.241.4873.1652>
- Bangham, C.R.M., 2018. Human T Cell Leukemia Virus Type 1: Persistence and Pathogenesis. *Annu. Rev. Immunol.* 36, 43–71. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053222>
- Barash, Y., Calarco, J.A., Gao, W., Pan, Q., Wang, X., Shai, O., Blencowe, B.J., Frey, B.J., 2010. Deciphering the splicing code. *Nature* 465, 53–59. <https://doi.org/10.1038/nature09000>
- Batsché, E., Yaniv, M., Muchardt, C., 2006. The human SWI/SNF subunit Brm is a regulator of alternative splicing. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 13, 22–29. <https://doi.org/10.1038/nsmb1030>
- Baydoun, H.H., Bai, X.T., Shelton, S., Nicot, C., 2012. HTLV-I Tax Increases Genetic Instability by Inducing DNA Double Strand Breaks during DNA Replication and Switching Repair to NHEJ. *PLoS ONE* 7, e42226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042226>
- Baydoun, H.H., Cherian, M.A., Green, P., Ratner, L., 2015. Inducible nitric oxide synthase mediates DNA double strand breaks in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-induced leukemia/lymphoma. *Retrovirology* 12, 71. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0196-y>
- Bergqvist, S., Alverdi, V., Mengel, B., Hoffmann, A., Ghosh, G., Komives, E.A., 2009. Kinetic enhancement of NF- κ B-DNA dissociation by I κ B α . *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 19328–19333. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908797106>
- Bertero, A., Fields, P.A., Ramani, V., Bonora, G., Yardimci, G.G., Reinecke, H., Pabon, L., Noble, W.S., Shendure, J., Murry, C.E., 2019. Dynamics of genome reorganization during human cardiogenesis reveal an RBM20-dependent splicing factory. *Nat. Commun.* 10, 1538. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09483-5>
- Bex, F., McDowall, A., Burny, A., Gaynor, R., 1997. The human T-cell leukemia virus type 1 transactivator protein Tax colocalizes in unique nuclear structures with NF-kappaB proteins. *J. Virol.* 71, 3484–3497. <https://doi.org/10.1128/JVI.71.5.3484-3497.1997>
- Bex, F., Murphy, K., Wattiez, R., Burny, A., Gaynor, R.B., 1999. Phosphorylation of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Transactivator Tax on Adjacent Serine Residues Is Critical for Tax Activation. *J. Virol.* 73, 738–745.
- Bex, F., Yin, M.J., Burny, A., Gaynor, R.B., 1998. Differential transcriptional activation by human T-cell leukemia virus type 1 Tax mutants is mediated by distinct interactions with CREB

Bibliographie

- binding protein and p300. *Mol. Cell. Biol.* 18, 2392–2405. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.4.2392>
- Beyer, A.L., Osheim, Y.N., 1988. Splice site selection, rate of splicing, and alternative splicing on nascent transcripts. *Genes Dev.* 2, 754–765. <https://doi.org/10.1101/gad.2.6.754>
- Bhat, P., Honson, D., Guttman, M., 2021. Nuclear compartmentalization as a mechanism of quantitative control of gene expression. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 22, 653–670. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00387-1>
- Bickmore, W.A., 2013. The spatial organization of the human genome. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 14, 67–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153515>
- Billman, M.R., Rueda, D., Bangham, C.R.M., 2017. Single-cell heterogeneity and cell-cycle-related viral gene bursts in the human leukaemia virus HTLV-1. *Wellcome Open Res.* 2, 87. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.12469.2>
- Bird, G., Zorio, D.A.R., Bentley, D.L., 2004. RNA Polymerase II Carboxy-Terminal Domain Phosphorylation Is Required for Cotranscriptional Pre-mRNA Splicing and 3'-End Formation. *Mol. Cell. Biol.* 24, 8963–8969. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.20.8963-8969.2004>
- Bogenberger, J.M., Laybourn, P.J., 2008. Human T Lymphotropic Virus Type 1 protein Tax reduces histone levels. *Retrovirology* 5, 9. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-5-9>
- Bonev, B., Cavalli, G., 2016. Organization and function of the 3D genome. *Nat. Rev. Genet.* 17, 661–678. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.112>
- Borghini, L., Lu, J., Hibberd, M., Davila, S., 2018. Variation in Genome-Wide NF- κ B RELA Binding Sites upon Microbial Stimuli and Identification of a Virus Response Profile. *J. Immunol.* 201, 1295–1305. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800246>
- Boumpas, P., Merabet, S., Carnesecchi, J., n.d. Integrating transcription and splicing into cell fate: Transcription factors on the block. *WIREs RNA* n/a, e1752. <https://doi.org/10.1002/wrna.1752>
- Boxus, M., Twizere, J.-C., Legros, S., Dewulf, J.-F., Kettmann, R., Willems, L., 2008. The HTLV-1 Tax interactome. *Retrovirology* 5, 76. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-5-76>
- Brasier, A.R., 2006. The NF- κ B Regulatory Network. *Cardiovasc. Toxicol.* 6, 111–130. <https://doi.org/10.1385/CT:6:2:111>
- Brasier, A.R., Tian, B., Jamaluddin, M., Kalita, M.K., Garofalo, R.P., Lu, M., 2011. RelA Ser276 phosphorylation-coupled Lys310 acetylation controls transcriptional elongation of inflammatory cytokines in respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* 85, 11752–11769. <https://doi.org/10.1128/JVI.05360-11>
- Brodsky, A.S., Meyer, C.A., Swinburne, I.A., Hall, G., Keenan, B.J., Liu, X.S., Fox, E.A., Silver, P.A., 2005. Genomic mapping of RNA polymerase II reveals sites of co-transcriptional

Bibliographie

- regulation in human cells. *Genome Biol.* 6, R64. <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-8-r64>
- Brown, J.M., Green, J., das Neves, R.P., Wallace, H.A.C., Smith, A.J.H., Hughes, J., Gray, N., Taylor, S., Wood, W.G., Higgs, D.R., Iborra, F.J., Buckle, V.J., 2008. Association between active genes occurs at nuclear speckles and is modulated by chromatin environment. *J. Cell Biol.* 182, 1083–1097. <https://doi.org/10.1083/jcb.200803174>
- Brown, J.M., Leach, J., Reittie, J.E., Atzberger, A., Lee-Prudhoe, J., Wood, W.G., Higgs, D.R., Iborra, F.J., Buckle, V.J., 2006. Coregulated human globin genes are frequently in spatial proximity when active. *J. Cell Biol.* 172, 177–187. <https://doi.org/10.1083/jcb.200507073>
- Buratti, E., Baralle, F.E., 2004. Influence of RNA Secondary Structure on the Pre-mRNA Splicing Process. *Mol. Cell. Biol.* 24, 10505–10514. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.24.10505-10514.2004>
- Busch, A., Hertel, K.J., 2012. EVOLUTION OF SR PROTEIN AND HnRNP SPLICING REGULATORY FACTORS. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA* 3, 1–12. <https://doi.org/10.1002/wrna.100>
- Cai, S., Lee, C.C., Kohwi-Shigematsu, T., 2006. SATB1 packages densely looped, transcriptionally active chromatin for coordinated expression of cytokine genes. *Nat. Genet.* 38, 1278–1288. <https://doi.org/10.1038/ng1913>
- Camats, M., Guil, S., Kokolo, M., Bach-Elias, M., 2008. P68 RNA helicase (DDX5) alters activity of cis- and trans-acting factors of the alternative splicing of H-Ras. *PLoS One* 3, e2926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002926>
- Caron, C., Rousset, R., Béraud, C., Moncollin, V., Egly, J.M., Jalinot, P., 1993. Functional and biochemical interaction of the HTLV-I Tax1 transactivator with TBP. *EMBO J.* 12, 4269–4278. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1993.tb06111.x>
- Casola, A., Garofalo, R.P., Jamaluddin, M., Vlahopoulos, S., Brasier, A.R., 2000. Requirement of a novel upstream response element in respiratory syncytial virus-induced IL-8 gene expression. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 164, 5944–5951. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.11.5944>
- Caudron-Herger, M., Cook, P.R., Rippe, K., Papantonis, A., 2015. Dissecting the nascent human transcriptome by analysing the RNA content of transcription factories. *Nucleic Acids Res.* 43, e95–e95. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv390>
- Chen, R., Kang, R., Fan, X.-G., Tang, D., 2014. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death Dis.* 5, e1370. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.337>
- Chen, Y., Bates, D.L., Dey, R., Chen, P.-H., Machado, A.C.D., Laird-Offringa, I.A., Rohs, R., Chen, L., 2012. DNA Binding by GATA Transcription Factor Suggests Mechanisms of DNA Looping and Long-Range Gene Regulation. *Cell Rep.* 2, 1197–1206. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.10.012>

Bibliographie

- Chen, Y., Zhang, Y., Wang, Y., Zhang, L., Brinkman, E.K., Adam, S.A., Goldman, R., van Steensel, B., Ma, J., Belmont, A.S., 2018. Mapping 3D genome organization relative to nuclear compartments using TSA-Seq as a cytological ruler. *J. Cell Biol.* 217, 4025–4048. <https://doi.org/10.1083/jcb.201807108>
- Chen, Y.-J., Chang, L.-S., 2015. NF κ B- and AP-1-mediated DNA looping regulates matrix metalloproteinase-9 transcription in TNF- α -treated human leukemia U937 cells. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gene Regul. Mech.* 1849, 1248–1259. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2015.07.016>
- Cheng, C.S., Feldman, K.E., Lee, J., Verma, S., Huang, D.-B., Huynh, K., Chang, M., Ponomarenko, J.V., Sun, S.-C., Benedict, C.A., Ghosh, G., Hoffmann, A., 2011. The specificity of innate immune responses is enforced by repression of interferon response elements by NF- κ B p50. *Sci. Signal.* 4, ra11. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2001501>
- Chiari, E., Lamsoul, I., Lodewick, J., Chopin, C., Bex, F., Pique, C., 2004. Stable ubiquitination of human T-cell leukemia virus type 1 tax is required for proteasome binding. *J. Virol.* 78, 11823–11832. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.21.11823-11832.2004>
- Cho, W.-K., Jayanth, N., English, B.P., Inoue, T., Andrews, J.O., Conway, W., Grimm, J.B., Spille, J.-H., Lavis, L.D., Lionnet, T., Cisse, I.I., n.d. RNA Polymerase II cluster dynamics predict mRNA output in living cells. *eLife* 5, e13617. <https://doi.org/10.7554/eLife.13617>
- Cho, W.-K., Spille, J.-H., Hecht, M., Lee, C., Li, C., Grube, V., Cisse, I.I., 2018. Mediator and RNA polymerase II clusters associate in transcription-dependent condensates. *Science* 361, 412–415. <https://doi.org/10.1126/science.aar4199>
- Cho, W.-K., Zhou, M., Jang, M.K., Huang, K., Jeong, S.-J., Ozato, K., Brady, J.N., 2007. Modulation of the Brd4/P-TEFb interaction by the human T-lymphotropic virus type 1 tax protein. *J. Virol.* 81, 11179–11186. <https://doi.org/10.1128/JVI.00408-07>
- Chu, Z.L., DiDonato, J.A., Hawiger, J., Ballard, D.W., 1998. The tax oncoprotein of human T-cell leukemia virus type 1 associates with and persistently activates I κ B kinases containing IKK α and IKK β . *J. Biol. Chem.* 273, 15891–15894. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.26.15891>
- Cisse, I.I., Izeddin, I., Causse, S.Z., Boudarene, L., Senecal, A., Muresan, L., Dugast-Darzacq, C., Hajj, B., Dahan, M., Darzacq, X., 2013. Real-Time Dynamics of RNA Polymerase II Clustering in Live Human Cells. *Science* 341, 664–667. <https://doi.org/10.1126/science.1239053>
- Clemens, K.E., Piras, G., Radonovich, M.F., Choi, K.S., Duvall, J.F., DeJong, J., Roeder, R., Brady, J.N., 1996. Interaction of the human T-cell lymphotropic virus type 1 tax transactivator with transcription factor IIA. *Mol. Cell. Biol.* 16, 4656–4664. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.9.4656>
- Clowney, E.J., LeGros, M.A., Mosley, C.P., Clowney, F.G., Markenskoff-Papadimitriou, E.C., Myllys, M., Barnea, G., Larabell, C.A., Lomvardas, S., 2012. Nuclear Aggregation of

Bibliographie

- Olfactory Receptor Genes Governs Their Monogenic Expression. *Cell* 151, 724–737. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.043>
- Collins, N., Poot, R.A., Kukimoto, I., García-Jiménez, C., Dellaire, G., Varga-Weisz, P.D., 2002. An ACF1–ISWI chromatin-remodeling complex is required for DNA replication through heterochromatin. *Nat. Genet.* 32, 627–632. <https://doi.org/10.1038/ng1046>
- Cook, L.B., Melamed, A., Niederer, H., Valganon, M., Laydon, D., Foroni, L., Taylor, G.P., Matsuoka, M., Bangham, C.R.M., 2014. The role of HTLV-1 clonality, proviral structure, and genomic integration site in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 123, 3925–3931. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-553602>
- Corcoran, A.E., 2010. The epigenetic role of non-coding RNA transcription and nuclear organization in immunoglobulin repertoire generation. *Semin. Immunol., Epigenetic regulation of V(D)J recombination* 22, 353–361. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2010.08.001>
- Cremer, T., Cremer, M., 2010. Chromosome Territories. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2, a003889. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003889>
- Crosetto, N., Bienko, M., 2020. Radial Organization in the Mammalian Nucleus. *Front. Genet.* 11.
- Curado, J., Iannone, C., Tilgner, H., Valcárcel, J., Guigó, R., 2015. Promoter-like epigenetic signatures in exons displaying cell type-specific splicing. *Genome Biol.* 16. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0797-8>
- Currer, R., Van Duyne, R., Jaworski, E., Guendel, I., Sampey, G., Das, R., Narayanan, A., Kashanchi, F., 2012. HTLV Tax: A Fascinating Multifunctional Co-Regulator of Viral and Cellular Pathways. *Front. Microbiol.* 3, 406. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00406>
- Das, R., Yu, J., Zhang, Z., Gygi, M.P., Krainer, A.R., Gygi, S.P., Reed, R., 2007. SR proteins function in coupling RNAP II transcription to pre-mRNA splicing. *Mol. Cell* 26, 867–881. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.05.036>
- de la Mata, M., Alonso, C.R., Kadener, S., Fededa, J.P., Blaustein, M., Pelisch, F., Cramer, P., Bentley, D., Kornblihtt, A.R., 2003. A Slow RNA Polymerase II Affects Alternative Splicing In Vivo. *Mol. Cell* 12, 525–532. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2003.08.001>
- de la Mata, M., Kornblihtt, A.R., 2006. RNA polymerase II C-terminal domain mediates regulation of alternative splicing by SRp20. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 13, 973–980. <https://doi.org/10.1038/nsmb1155>
- Dekker, J., Rippe, K., Dekker, M., Kleckner, N., 2002. Capturing Chromosome Conformation. *Science* 295, 1306–1311. <https://doi.org/10.1126/science.1067799>
- Deng, W., Rupon, J.W., Krivega, I., Breda, L., Motta, I., Jahn, K.S., Reik, A., Gregory, P.D., Rivella, S., Dean, A., Blobel, G.A., 2014. Reactivation of Developmentally Silenced Globin Genes

Bibliographie

- by Forced Chromatin Looping. *Cell* 158, 849–860.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.050>
- Denker, A., Laat, W. de, 2016. The second decade of 3C technologies: detailed insights into nuclear organization. *Genes Dev.* 30, 1357–1382.
<https://doi.org/10.1101/gad.281964.116>
- Devaiah, B.N., Lewis, B.A., Cherman, N., Hewitt, M.C., Albrecht, B.K., Robey, P.G., Ozato, K., Sims, R.J., Singer, D.S., 2012. BRD4 is an atypical kinase that phosphorylates Serine2 of the RNA Polymerase II carboxy-terminal domain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 6927–6932.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1120422109>
- Dittmer, J., Pise-Masison, C.A., Clemens, K.E., Choi, K.S., Brady, J.N., 1997. Interaction of human T-cell lymphotropic virus type I Tax, Ets1, and Sp1 in transactivation of the PTHR P2 promoter. *J. Biol. Chem.* 272, 4953–4958. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.8.4953>
- Dixon, J.R., Jung, I., Selvaraj, S., Shen, Y., Antosiewicz-Bourget, J.E., Lee, A.Y., Ye, Z., Kim, A., Rajagopal, N., Xie, W., Diao, Y., Liang, J., Zhao, H., Lobanenkov, V.V., Ecker, J.R., Thomson, J., Ren, B., 2015. Chromatin Architecture Reorganization during Stem Cell Differentiation. *Nature* 518, 331–336. <https://doi.org/10.1038/nature14222>
- Dixon, J.R., Selvaraj, S., Yue, F., Kim, A., Li, Y., Shen, Y., Hu, M., Liu, J.S., Ren, B., 2012. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature* 485, 376–380. <https://doi.org/10.1038/nature11082>
- Easley, R., Carpio, L., Guendel, I., Klase, Z., Choi, S., Kehn-Hall, K., Brady, J.N., Kashanchi, F., 2010. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Transcription and Chromatin-Remodeling Complexes. *J. Virol.* 84, 4755–4768. <https://doi.org/10.1128/JVI.00851-09>
- Escoffier, E., Rezza, A., Roborel de Climens, A., Belleville, A., Gazzolo, L., Gilson, E., Duc Dodon, M., 2005. A balanced transcription between telomerase and the telomeric DNA-binding proteins TRF1, TRF2 and Pot1 in resting, activated, HTLV-1-transformed and Tax-expressing human T lymphocytes. *Retrovirology* 2, 77. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-77>
- Eskiw, C.H., Rapp, A., Carter, D.R.F., Cook, P.R., 2008. RNA polymerase II activity is located on the surface of protein-rich transcription factories. *J. Cell Sci.* 121, 1999–2007. <https://doi.org/10.1242/jcs.027250>
- Estes, P.A., Cooke, N.E., Liebhaber, S.A., 1992. A native RNA secondary structure controls alternative splice-site selection and generates two human growth hormone isoforms. *J. Biol. Chem.* 267, 14902–14908. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)42125-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)42125-4)
- Fagerlund, R., Behar, M., Fortmann, K.T., Lin, Y.E., Vargas, J.D., Hoffmann, A., 2015. Anatomy of a negative feedback loop: the case of I κ B α . *J. R. Soc. Interface* 12, 20150262. <https://doi.org/10.1098/rsif.2015.0262>

Bibliographie

- Fan, N., Gavalchin, J., Paul, B., Wells, K.H., Lane, M.J., Poiesz, B.J., 1992. Infection of peripheral blood mononuclear cells and cell lines by cell-free human T-cell lymphoma/leukemia virus type I. *J. Clin. Microbiol.* 30, 905–910.
- Fanucchi, S., Shibayama, Y., Burd, S., Weinberg, M.S., Mhlanga, M.M., 2013. Chromosomal Contact Permits Transcription between Coregulated Genes. *Cell* 155, 606–620. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.051>
- Federman, N., Fuente, V. de la, Zalcmán, G., Corbi, N., Onori, A., Passananti, C., Romano, A., 2013. Nuclear Factor κ B-Dependent Histone Acetylation is Specifically Involved in Persistent Forms of Memory. *J. Neurosci.* 33, 7603–7614. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4181-12.2013>
- Felber, B.K., Paskalis, H., Kleinman-Ewing, C., Wong-Staal, F., Pavlakis, G.N., 1985. The pX Protein of HTLV-I Is a Transcriptional Activator of Its Long Terminal Repeats. *Science* 229, 675–679. <https://doi.org/10.1126/science.2992082>
- Fong, N., Bentley, D.L., 2001. Capping, splicing, and 3' processing are independently stimulated by RNA polymerase II: different functions for different segments of the CTD. *Genes Dev.* 15, 1783–1795. <https://doi.org/10.1101/gad.889101>
- Fong, N., Kim, H., Zhou, Y., Ji, X., Qiu, J., Saldi, T., Diener, K., Jones, K., Fu, X.-D., Bentley, D.L., 2014. Pre-mRNA splicing is facilitated by an optimal RNA polymerase II elongation rate. *Genes Dev.* 28, 2663–2676. <https://doi.org/10.1101/gad.252106.114>
- Fong, Y.W., Zhou, Q., 2001. Stimulatory effect of splicing factors on transcriptional elongation. *Nature* 414, 929–933. <https://doi.org/10.1038/414929a>
- Fraedrich, K., Müller, B., Grassmann, R., 2005. The HTLV-1 Tax protein binding domain of cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) includes the regulatory PSTAIRE helix. *Retrovirology* 2, 54. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-54>
- Franke, M., Ibrahim, D.M., Andrey, G., Schwarzer, W., Heinrich, V., Schöpflin, R., Kraft, K., Kempfer, R., Jerković, I., Chan, W.-L., Spielmann, M., Timmermann, B., Wittler, L., Kurth, I., Cambiaso, P., Zuffardi, O., Houge, G., Lambie, L., Brancati, F., Pombo, A., Vingron, M., Spitz, F., Mundlos, S., 2016. Formation of new chromatin domains determines pathogenicity of genomic duplications. *Nature* 538, 265–269. <https://doi.org/10.1038/nature19800>
- Franzoso, G., Bours, V., Park, S., Tomfta-Yamaguchi, M., Kelly, K., Siebenlist, U., 1992. The candidate oncoprotein Bcl-3 is an antagonist of pSO/NF- κ B-mediated inhibition. *Nature* 359, 339–342. <https://doi.org/10.1038/359339a0>
- Fujii, M., Tsuchiya, H., Chuhjo, T., Minamino, T., Miyamoto, K., Seiki, M., 1994. Serum response factor has functional roles both in indirect binding to the CA₁G box and in the transcriptional activation function of human T-cell leukemia virus type I Tax. *J. Virol.* 68, 7275–7283. <https://doi.org/10.1128/jvi.68.11.7275-7283.1994>

Bibliographie

- Fujimoto, T., Hata, T., Itoyama, T., Nakamura, H., Tsukasaki, K., Yamada, Y., Ikeda, S., Sadamori, N., Tomonaga, M., 1999. High rate of chromosomal abnormalities in HTLV-I-infected T-cell colonies derived from prodromal phase of adult T-cell leukemia: a study of IL-2-stimulated colony formation in methylcellulose. *Cancer Genet. Cytogenet.* 109, 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(98\)00141-1](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(98)00141-1)
- Fullwood, M.J., Liu, M.H., Pan, Y.F., Liu, J., Xu, H., Mohamed, Y.B., Orlov, Y.L., Velkov, S., Ho, A., Mei, P.H., Chew, E.G.Y., Huang, P.Y.H., Welboren, W.-J., Han, Y., Ooi, H.S., Ariyaratne, P.N., Vega, V.B., Luo, Y., Tan, P.Y., Choy, P.Y., Wansa, K.D.S.A., Zhao, B., Lim, K.S., Leow, S.C., Yow, J.S., Joseph, R., Li, H., Desai, K.V., Thomsen, J.S., Lee, Y.K., Karuturi, R.K.M., Herve, T., Bourque, G., Stunnenberg, H.G., Ruan, X., Cacheux-Rataboul, V., Sung, W.-K., Liu, E.T., Wei, C.-L., Cheung, E., Ruan, Y., 2009. An oestrogen-receptor- α -bound human chromatin interactome. *Nature* 462, 58–64. <https://doi.org/10.1038/nature08497>
- Fyodorov, D.V., Kadonaga, J.T., 2002. Dynamics of ATP-dependent chromatin assembly by ACF. *Nature* 418, 897–900. <https://doi.org/10.1038/nature00929>
- Gabet, A.-S., Mortreux, F., Charneau, P., Riou, P., Duc-Dodon, M., Wu, Y., Jeang, K.-T., Wattel, E., 2003. Inactivation of hTERT transcription by Tax. *Oncogene* 22, 3734–3741. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206468>
- Galganski, L., Urbanek, M.O., Krzyzosiak, W.J., 2017. Nuclear speckles: molecular organization, biological function and role in disease. *Nucleic Acids Res.* 45, 10350–10368. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx759>
- Gamliel, A., Meluzzi, D., Oh, S., Jiang, N., Destici, E., Rosenfeld, M.G., Nair, S.J., 2022. Long-distance association of topological boundaries through nuclear condensates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 119, e2206216119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2206216119>
- Gates, L.A., Foulds, C.E., O'Malley, B.W., 2017. Histone Marks in the 'Driver's Seat': Functional Roles in Steering the Transcription Cycle. *Trends Biochem. Sci.* 42, 977–989. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.10.004>
- Geiger, T.R., Sharma, N., Kim, Y.-M., Nyborg, J.K., 2008. The human T-cell leukemia virus type 1 tax protein confers CBP/p300 recruitment and transcriptional activation properties to phosphorylated CREB. *Mol. Cell. Biol.* 28, 1383–1392. <https://doi.org/10.1128/MCB.01657-07>
- Gerritsen, M.E., Williams, A.J., Neish, A.S., Moore, S., Shi, Y., Collins, T., 1997. CREB-binding protein/p300 are transcriptional coactivators of p65. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 2927–2932. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.2927>
- Gessain, A., Gessain, A., Cassar, O., 2012. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front. Microbiol.* 3.
- Geuens, T., Bouhy, D., Timmerman, V., 2016. The hnRNP family: insights into their role in health and disease. *Hum. Genet.* 135, 851–867. <https://doi.org/10.1007/s00439-016-1683-5>

Bibliographie

- Ghisletti, S., Barozzi, I., Mietton, F., Polletti, S., De Santa, F., Venturini, E., Gregory, L., Lonie, L., Chew, A., Wei, C.-L., Ragoussis, J., Natoli, G., 2010. Identification and Characterization of Enhancers Controlling the Inflammatory Gene Expression Program in Macrophages. *Immunity* 32, 317–328. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.02.008>
- Ghosh, S., Hayden, M.S., 2008. New regulators of NF- κ B in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 837–848. <https://doi.org/10.1038/nri2423>
- Gibson, B.A., Doolittle, L.K., Schneider, M.W.G., Jensen, L.E., Gamarra, N., Henry, L., Gerlich, D.W., Redding, S., Rosen, M.K., 2019. Organization of Chromatin by Intrinsic and Regulated Phase Separation. *Cell* 179, 470-484.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.037>
- Gillet, N.A., Malani, N., Melamed, A., Gormley, N., Carter, R., Bentley, D., Berry, C., Bushman, F.D., Taylor, G.P., Bangham, C.R.M., 2011. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1–infected T-cell clones. *Blood* 117, 3113–3122. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-312926>
- Girard, C., Will, C.L., Peng, J., Makarov, E.M., Kastner, B., Lemm, I., Urlaub, H., Hartmuth, K., Lührmann, R., 2012. Post-transcriptional spliceosomes are retained in nuclear speckles until splicing completion. *Nat. Commun.* 3, 994. <https://doi.org/10.1038/ncomms1998>
- Giraud, G., Terrone, S., Bourgeois, C.F., 2018. Functions of DEAD box RNA helicases DDX5 and DDX17 in chromatin organization and transcriptional regulation. *BMB Rep.* 51, 613–622. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2018.51.12.234>
- Gohda, J., Irisawa, M., Tanaka, Y., Sato, S., Ohtani, K., Fujisawa, J., Inoue, J., 2007. HTLV-1 Tax-induced NF κ B activation is independent of Lys-63-linked-type polyubiquitination. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 357, 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.03.125>
- Gonçalves, D.U., Proietti, F.A., Ribas, J.G.R., Araújo, M.G., Pinheiro, S.R., Guedes, A.C., Carneiro-Proietti, A.B.F., 2010. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 577–589. <https://doi.org/10.1128/CMR.00063-09>
- Gross, C., Thoma-Kress, A.K., 2016. Molecular Mechanisms of HTLV-1 Cell-to-Cell Transmission. *Viruses* 8, 74. <https://doi.org/10.3390/v8030074>
- Grossman, W.J., Kimata, J.T., Wong, F.H., Zutter, M., Ley, T.J., Ratner, L., 1995. Development of leukemia in mice transgenic for the tax gene of human T-cell leukemia virus type I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 1057–1061. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.4.1057>
- Grumont, R.J., Gerondakis, S., 1994. The subunit composition of NF-kappa B complexes changes during B-cell development. *Cell Growth Differ. Mol. Biol. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 5, 1321–1331.

Bibliographie

- Gu, B., Eick, D., Bensaude, O., 2013. CTD serine-2 plays a critical role in splicing and termination factor recruitment to RNA polymerase II in vivo. *Nucleic Acids Res.* 41, 1591–1603. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1327>
- Guo, Y., Monahan, K., Wu, H., Gertz, J., Varley, K.E., Li, W., Myers, R.M., Maniatis, T., Wu, Q., 2012. CTCF/cohesin-mediated DNA looping is required for protocadherin α promoter choice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 21081–21086. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219280110>
- Guo, Y.E., Manteiga, J.C., Henninger, J.E., Sabari, B.R., Dall’Agnese, A., Hannett, N.M., Spille, J.-H., Afeyan, L.K., Zamudio, A.V., Shrinivas, K., Abraham, B.J., Boija, A., Decker, T.-M., Rimel, J.K., Fant, C.B., Lee, T.I., Cisse, I.I., Sharp, P.A., Taatjes, D.J., Young, R.A., 2019. Pol II phosphorylation regulates a switch between transcriptional and splicing condensates. *Nature* 572, 543–548. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1464-0>
- Guo, Z., Boekhoudt, G.H., Boss, J.M., 2003. Role of the intronic enhancer in tumor necrosis factor-mediated induction of manganous superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 278, 23570–23578. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303431200>
- Hakim, O., Sung, M.-H., Nakayamada, S., Voss, T.C., Baek, S., Hager, G.L., 2013. Spatial congregation of STAT binding directs selective nuclear architecture during T-cell functional differentiation. *Genome Res.* 23, 462–472. <https://doi.org/10.1101/gr.147652.112>
- Han, X., Yu, D., Gu, R., Jia, Y., Wang, Q., Jaganathan, A., Yang, X., Yu, M., Babault, N., Zhao, C., Yi, H., Zhang, Q., Zhou, M.-M., Zeng, L., 2020. Roles of the BRD4 short isoform in phase separation and active gene transcription. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 27, 333–341. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0394-8>
- Hansen, A.S., Hsieh, T.-H.S., Cattoglio, C., Pustova, I., Saldaña-Meyer, R., Reinberg, D., Darzacq, X., Tjian, R., 2019. Distinct Classes of Chromatin Loops Revealed by Deletion of an RNA-Binding Region in CTCF. *Mol. Cell* 76, 395-411.e13. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.07.039>
- Hasegawa, H., Sawa, H., Lewis, M.J., Orba, Y., Sheehy, N., Yamamoto, Y., Ichinohe, T., Tsunetsugu-Yokota, Y., Katano, H., Takahashi, H., Matsuda, J., Sata, T., Kurata, T., Nagashima, K., Hall, W.W., 2006. Thymus-derived leukemia-lymphoma in mice transgenic for the Tax gene of human T-lymphotropic virus type I. *Nat. Med.* 12, 466–472. <https://doi.org/10.1038/nm1389>
- Hayden, M.S., Ghosh, S., 2008. Shared Principles in NF- κ B Signaling. *Cell* 132, 344–362. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020>
- Heinz, S., Benner, C., Spann, N., Bertolino, E., Lin, Y.C., Laslo, P., Cheng, J.X., Murre, C., Singh, H., Glass, C.K., 2010. Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime cis-regulatory elements required for macrophage and B cell identities. *Mol. Cell* 38, 576–589. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.05.004>

Bibliographie

- Hemmings, B.A., Restuccia, D.F., 2012. PI3K-PKB/Akt Pathway. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, a011189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011189>
- Henikoff, S., Smith, M.M., 2015. Histone Variants and Epigenetics. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a019364. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019364>
- Henninger, J.E., Oksuz, O., Shrinivas, K., Sagi, I., LeRoy, G., Zheng, M.M., Andrews, J.O., Zamudio, A.V., Lazaris, C., Hannett, N.M., Lee, T.I., Sharp, P.A., Cissé, I.I., Chakraborty, A.K., Young, R.A., 2021. RNA-Mediated Feedback Control of Transcriptional Condensates. *Cell* 184, 207-225.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.030>
- Higuchi, M., Tsubata, C., Kondo, R., Yoshida, S., Takahashi, M., Oie, M., Tanaka, Y., Mahieux, R., Matsuoka, M., Fujii, M., 2007. Cooperation of NF- κ B2/p100 activation and the PDZ domain binding motif signal in human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax1 but not HTLV-2 Tax2 is crucial for interleukin-2-independent growth transformation of a T-cell line. *J. Virol.* 81, 11900–11907. <https://doi.org/10.1128/JVI.00532-07>
- Hnilicová, J., Hozeifi, S., Dušková, E., Icha, J., Tománková, T., Staněk, D., 2011. Histone Deacetylase Activity Modulates Alternative Splicing. *PLOS ONE* 6, e16727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016727>
- Hnisz, D., Shrinivas, K., Young, R.A., Chakraborty, A.K., Sharp, P.A., 2017. A phase separation model predicts key features of transcriptional control. *Cell* 169, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.007>
- Hoesel, B., Schmid, J.A., 2013. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer* 12, 86. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86>
- Hondele, M., Sachdev, R., Heinrich, S., Wang, J., Vallotton, P., Fontoura, B.M.A., Weis, K., 2019. DEAD-box ATPases are global regulators of phase-separated organelles. *Nature* 573, 144–148. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1502-y>
- Hong, L., Schroth, G.P., Matthews, H.R., Yau, P., Bradbury, E.M., 1993. Studies of the DNA binding properties of histone H4 amino terminus. Thermal denaturation studies reveal that acetylation markedly reduces the binding constant of the H4 “tail” to DNA. *J. Biol. Chem.* 268, 305–314.
- Hong, X., Scofield, D.G., Lynch, M., 2006. Intron Size, Abundance, and Distribution within Untranslated Regions of Genes. *Mol. Biol. Evol.* 23, 2392–2404. <https://doi.org/10.1093/molbev/msl111>
- Hönig, A., Auboeuf, D., Parker, M.M., O’Malley, B.W., Berget, S.M., 2002. Regulation of Alternative Splicing by the ATP-Dependent DEAD-Box RNA Helicase p72. *Mol. Cell. Biol.* 22, 5698–5707. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.16.5698-5707.2002>
- Hozak, P., Cook, P.R., Schofer, C., Mosgoller, W., Wachtler, F., 1994. Site of transcription of ribosomal RNA and intranucleolar structure in HeLa cells. *J. Cell Sci.* 107, 639–648. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.2.639>

Bibliographie

- Hu, Q., Kim, E.J., Feng, J., Grant, G.R., Heller, E.A., 2017. Histone posttranslational modifications predict specific alternative exon subtypes in mammalian brain. *PLOS Comput. Biol.* 13, e1005602. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005602>
- Huang, B., Yang, X.-D., Lamb, A., Chen, L.-F., 2010. Posttranslational modifications of NF- κ B: another layer of regulation for NF- κ B signaling pathway. *Cell. Signal.* 22, 1282–1290. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.03.017>
- Huang, J., Ren, T., Guan, H., Jiang, Y., Cheng, H., 2009. HTLV-1 Tax is a critical lipid raft modulator that hijacks I κ B kinases to the microdomains for persistent activation of NF- κ B. *J. Biol. Chem.* 284, 6208–6217. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806390200>
- Huang, Y., Li, W., Yao, X., Lin, Q., Yin, J., Liang, Y., Heiner, M., Tian, B., Hui, J., Wang, G., 2012. Mediator Complex Regulates Alternative mRNA Processing via the Med23 Subunit. *Mol. Cell* 45, 459–469. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.12.022>
- Huo, X., Ji, L., Zhang, Y., Lv, P., Cao, X., Wang, Q., Yan, Z., Dong, S., Du, D., Zhang, F., Wei, G., Liu, Y., Wen, B., 2020. The Nuclear Matrix Protein SAFB Cooperates with Major Satellite RNAs to Stabilize Heterochromatin Architecture Partially through Phase Separation. *Mol. Cell* 77, 368–383.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.10.001>
- Iborra, F.J., Pombo, A., Jackson, D.A., Cook, P.R., 1996. Active RNA polymerases are localized within discrete transcription “factories” in human nuclei. *J. Cell Sci.* 109, 1427–1436. <https://doi.org/10.1242/jcs.109.6.1427>
- Igakura, T., Stinchcombe, J.C., Goon, P.K.C., Taylor, G.P., Weber, J.N., Griffiths, G.M., Tanaka, Y., Osame, M., Bangham, C.R.M., 2003. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 299, 1713–1716. <https://doi.org/10.1126/science.1080115>
- Ilik, İ.A., Malszycki, M., Lübke, A.K., Schade, C., Meierhofer, D., Aktaş, T., 2020. SON and SRRM2 are essential for nuclear speckle formation. *eLife* 9, e60579. <https://doi.org/10.7554/eLife.60579>
- Ip, J.Y., Schmidt, D., Pan, Q., Ramani, A.K., Fraser, A.G., Odom, D.T., Blencowe, B.J., 2011. Global impact of RNA polymerase II elongation inhibition on alternative splicing regulation. *Genome Res.* 21, 390–401. <https://doi.org/10.1101/gr.111070.110>
- Ishov, A.M., Gurumurthy, A., Bungert, J., 2020. Coordination of transcription, processing, and export of highly expressed RNAs by distinct biomolecular condensates. *Emerg. Top. Life Sci.* 4, 281–291. <https://doi.org/10.1042/ETLS20190160>
- Itabashi, K., Miyazawa, T., 2021. Mother-to-Child Transmission of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1: Mechanisms and Nutritional Strategies for Prevention. *Cancers* 13, 4100. <https://doi.org/10.3390/cancers13164100>

Bibliographie

- Iwai, K., Mori, N., Oie, M., Yamamoto, N., Fujii, M., 2001. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Protein Activates Transcription through AP-1 Site by Inducing DNA Binding Activity in T Cells. *Virology* 279, 38–46. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0669>
- Iwanaga, R., Ozono, E., Fujisawa, J., Ikeda, M.-A., Okamura, N., Huang, Y., Ohtani, K., 2008. Activation of the cyclin D2 and cdk6 genes through NF- κ B is critical for cell-cycle progression induced by HTLV-I Tax. *Oncogene* 27, 5635–42. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.174>
- Jackson, D.A., Hassan, A.B., Errington, R.J., Cook, P.R., 1993. Visualization of focal sites of transcription within human nuclei. *EMBO J.* 12, 1059–1065.
- Jackson, D.A., Iborra, F.J., Manders, E.M.M., Cook, P.R., 1998. Numbers and Organization of RNA Polymerases, Nascent Transcripts, and Transcription Units in HeLa Nuclei. *Mol. Biol. Cell* 9, 1523–1536.
- Jeang, K.T., Widen, S.G., Semmes, O.J., Wilson, S.H., 1990. HTLV-I trans-activator protein, tax, is a trans-repressor of the human beta-polymerase gene. *Science* 247, 1082–1084. <https://doi.org/10.1126/science.2309119>
- Jeong, S.-J., Lu, H., Cho, W.-K., Park, H.U., Pise-Masison, C., Brady, J.N., 2006. Coactivator-Associated Arginine Methyltransferase 1 Enhances Transcriptional Activity of the Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Long Terminal Repeat through Direct Interaction with Tax. *J. Virol.* 80, 10036–10044. <https://doi.org/10.1128/JVI.00186-06>
- Jiang, H., Lu, H., Schiltz, R.L., Pise-Masison, C.A., Ogryzko, V.V., Nakatani, Y., Brady, J.N., 1999. PCAF interacts with tax and stimulates tax transactivation in a histone acetyltransferase-independent manner. *Mol. Cell. Biol.* 19, 8136–8145. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.12.8136>
- Jin, D.Y., Giordano, V., Kibler, K.V., Nakano, H., Jeang, K.T., 1999. Role of adapter function in oncoprotein-mediated activation of NF- κ B. Human T-cell leukemia virus type I Tax interacts directly with κ B kinase gamma. *J. Biol. Chem.* 274, 17402–17405. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.25.17402>
- Jin, D.Y., Teramoto, H., Giam, C.Z., Chun, R.F., Gutkind, J.S., Jeang, K.T., 1997. A human suppressor of c-Jun N-terminal kinase 1 activation by tumor necrosis factor alpha. *J. Biol. Chem.* 272, 25816–25823. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.41.25816>
- Jin, F., Li, Y., Dixon, J.R., Selvaraj, S., Ye, Z., Lee, A.Y., Yen, C.-A., Schmitt, A.D., Espinoza, C.A., Ren, B., 2013. A high-resolution map of the three-dimensional chromatin interactome in human cells. *Nature* 503, 290–294. <https://doi.org/10.1038/nature12644>
- Jones, K.S., Fugo, K., Petrow-Sadowski, C., Huang, Y., Bertolette, D.C., Lisinski, I., Cushman, S.W., Jacobson, S., Ruscetti, F.W., 2006. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Use Different Receptor Complexes To Enter T Cells. *J. Virol.* 80, 8291–8302. <https://doi.org/10.1128/JVI.00389-06>

Bibliographie

- Jones, K.S., Petrow-Sadowski, C., Bertolette, D.C., Huang, Y., Ruscetti, F.W., 2005. Heparan sulfate proteoglycans mediate attachment and entry of human T-cell leukemia virus type 1 virions into CD4⁺ T cells. *J. Virol.* 79, 12692–12702. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.12692-12702.2005>
- Jones, P.L., Ping, D., Boss, J.M., 1997. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta regulate the murine manganese superoxide dismutase gene through a complex intronic enhancer involving C/EBP-beta and NF-kappaB. *Mol. Cell. Biol.* 17, 6970–6981. <https://doi.org/10.1128/MCB.17.12.6970>
- Journo, C., Filipe, J., About, F., Chevalier, S.A., Afonso, P.V., Brady, J.N., Flynn, D., Tangy, F., Israël, A., Vidalain, P.-O., Mahieux, R., Weil, R., 2009. NRP/Optineurin Cooperates with TAX1BP1 to Potentiate the Activation of NF-κB by Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Tax Protein. *PLoS Pathog.* 5, e1000521. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000521>
- Kamoi, K., Yamamoto, K., Misawa, A., Miyake, A., Ishida, T., Tanaka, Y., Mochizuki, M., Watanabe, T., 2006. SUV39H1 interacts with HTLV-1 Tax and abrogates Tax transactivation of HTLV-1 LTR. *Retrovirology* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-5>
- Kao, S.Y., Marriott, S.J., 1999. Disruption of nucleotide excision repair by the human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein. *J. Virol.* 73, 4299–4304. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.5.4299-4304.1999>
- Kar, A., Fushimi, K., Zhou, X., Ray, P., Shi, C., Chen, X., Liu, Z., Chen, S., Wu, J.Y., 2011. RNA Helicase p68 (DDX5) Regulates tau Exon 10 Splicing by Modulating a Stem-Loop Structure at the 5' Splice Site. *Mol. Cell. Biol.* 31, 1812–1821. <https://doi.org/10.1128/MCB.01149-10>
- Karki, S., Banerjee, S., Mclean, K., Dinner, A., Clark, M.R., 2019a. Transcription factories in Igk allelic choice and diversity. *Adv. Immunol.* 141, 33–49. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.11.001>
- Karki, S., Banerjee, S., Mclean, K., Dinner, A., Clark, M.R., 2019b. Chapter Two - Transcription factories in Igk allelic choice and diversity, in: Alt, F. (Ed.), *Advances in Immunology*. Academic Press, pp. 33–49. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.11.001>
- Kataoka, K., Nagata, Y., Kitanaka, A., Shiraishi, Y., Shimamura, T., Yasunaga, J., Totoki, Y., Chiba, K., Sato-Otsubo, A., Nagae, G., Ishii, R., Muto, S., Kotani, S., Watatani, Y., Takeda, J., Sanada, M., Tanaka, H., Suzuki, H., Sato, Y., Shiozawa, Y., Yoshizato, T., Yoshida, K., Makishima, H., Iwanaga, M., Ma, G., Nosaka, K., Hishizawa, M., Itonaga, H., Imaizumi, Y., Munakata, W., Ogasawara, H., Sato, T., Sasai, K., Muramoto, K., Penova, M., Kawaguchi, T., Nakamura, H., Hama, N., Shide, K., Kubuki, Y., Hidaka, T., Kameda, T., Nakamaki, T., Ishiyama, K., Miyawaki, S., Yoon, S.-S., Tobinai, K., Miyazaki, Y., Takaori-Kondo, A., Matsuda, F., Takeuchi, K., Nureki, O., Aburatani, H., Watanabe, T., Shibata, T., Matsuoka, M., Miyano, S., Shimoda, K., Ogawa, S., 2015. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat. Genet.* 47, 1304–1315. <https://doi.org/10.1038/ng.3415>

Bibliographie

- Khan, D.H., Gonzalez, C., Cooper, C., Sun, J.-M., Chen, H.Y., Healy, S., Xu, W., Smith, K.T., Workman, J.L., Leygue, E., Davie, J.R., 2014. RNA-dependent dynamic histone acetylation regulates MCL1 alternative splicing. *Nucleic Acids Res.* 42, 1656–1670. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1134>
- Khodor, Y.L., Rodriguez, J., Abruzzi, K.C., Tang, C.-H.A., Marr, M.T., Rosbash, M., 2011. Nascent-seq indicates widespread cotranscriptional pre-mRNA splicing in *Drosophila*. *Genes Dev.* 25, 2502–2512. <https://doi.org/10.1101/gad.178962.111>
- Kim, J., Venkata, N.C., Hernandez Gonzalez, G.A., Khanna, N., Belmont, A.S., 2019. Gene expression amplification by nuclear speckle association. *J. Cell Biol.* 219, e201904046. <https://doi.org/10.1083/jcb.201904046>
- Kim, J.-W., Jang, S.-M., Kim, C.-H., An, J.-H., Kang, E.-J., Choi, K.-H., 2012. New Molecular Bridge between RelA/p65 and NF- κ B Target Genes via Histone Acetyltransferase TIP60 Cofactor. *J. Biol. Chem.* 287, 7780–7791. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.278465>
- Kim, S., Shendure, J., 2019. Mechanisms of Interplay between Transcription Factors and the 3D Genome. *Mol. Cell* 76, 306–319. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.08.010>
- Kim, S.J., Kehrl, J.H., Burton, J., Tendler, C.L., Jeang, K.T., Danielpour, D., Thevenin, C., Kim, K.Y., Sporn, M.B., Roberts, A.B., 1990. Transactivation of the transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) gene by human T lymphotropic virus type 1 tax: a potential mechanism for the increased production of TGF-beta 1 in adult T cell leukemia. *J. Exp. Med.* 172, 121–129. <https://doi.org/10.1084/jem.172.1.121>
- Kinjo, T., Ham-Terhune, J., Peloponese, J.-M., Jeang, K.-T., 2010. Induction of Reactive Oxygen Species by Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Correlates with DNA Damage and Expression of Cellular Senescence Marker. *J. Virol.* 84, 5431–5437. <https://doi.org/10.1128/JVI.02460-09>
- Kirk, P.D.W., Huvet, M., Melamed, A., Maertens, G.N., Bangham, C.R.M., 2016. Retroviruses integrate into a shared, non-palindromic DNA motif. *Nat. Microbiol.* 2, 1–6. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.212>
- Kitajima, I., Shinohara, T., Bilakovics, J., Brown, D.A., Xu, X., Nerenberg, M., 1992. Ablation of Transplanted HTLV-I Tax-Transformed Tumors in Mice by Antisense Inhibition of NF- κ B. *Science* 258, 1792–1795. <https://doi.org/10.1126/science.1299224>
- Kogure, Y., Kataoka, K., 2017. Genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 108, 1719–1725. <https://doi.org/10.1111/cas.13303>
- Kolasinska-Zwierz, P., Down, T., Latorre, I., Liu, T., Liu, X.S., Ahringer, J., 2009. Differential chromatin marking of introns and expressed exons by H3K36me3. *Nat. Genet.* 41, 376–381. <https://doi.org/10.1038/ng.322>
- Kolovos, P., Georgomanolis, T., Koeflerle, A., Larkin, J.D., Brant, L., Nikolicć, M., Gusmao, E.G., Zirkel, A., Knoch, T.A., van Ijcken, W.F., Cook, P.R., Costa, I.G., Grosveld, F.G., Papantonis, A., 2016. Binding of nuclear factor κ B to noncanonical consensus sites

Bibliographie

- reveals its multimodal role during the early inflammatory response. *Genome Res.* 26, 1478–1489. <https://doi.org/10.1101/gr.210005.116>
- Kornblihtt, A.R., Schor, I.E., Alló, M., Dujardin, G., Petrillo, E., Muñoz, M.J., 2013. Alternative splicing: a pivotal step between eukaryotic transcription and translation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 14, 153–165. <https://doi.org/10.1038/nrm3525>
- Koyanagi, Y., Itoyama, Y., Nakamura, N., Takamatsu, K., Kira, J.-I., Iwamasa, T., Goto, I., Yamamoto, N., 1993. In Vivo Infection of Human T-Cell Leukemia Virus Type I in Non-T Cells. *Virology* 196, 25–33. <https://doi.org/10.1006/viro.1993.1451>
- Kurita, D., Yasunaga, J., Tanaka, A., Mohamed, M., Matsuoka, M., 2018. Dynamic Changes of Chromatin Structure and Transcriptome By Transient Expression of HTLV-1 Tax in ATL Cells. *Blood* 132, 4094. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111125>
- Lamsoul, I., Lodewick, J., Lebrun, S., Brasseur, R., Burny, A., Gaynor, R.B., Bex, F., 2005. Exclusive ubiquitination and sumoylation on overlapping lysine residues mediate NF-kappaB activation by the human T-cell leukemia virus tax oncoprotein. *Mol. Cell. Biol.* 25, 10391–10406. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.23.10391-10406.2005>
- Lanoix, J., Lacoste, J., Pepin, N., Rice, N., Hiscott, J., 1994. Overproduction of NFkB2 (I κ B) and c-Rel: a mechanism for HTLV-I Tax-mediated trans-activation via the NF-kappa B signalling pathway. *Oncogene* 9, 841–852.
- Larkin, J.D., Papantonis, A., Cook, P.R., Marenduzzo, D., 2013. Space exploration by the promoter of a long human gene during one transcription cycle. *Nucleic Acids Res.* 41, 2216–2227. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1441>
- Larson, A.G., Elnatan, D., Keenen, M.M., Trnka, M.J., Johnston, J.B., Burlingame, A.L., Agard, D.A., Redding, S., Narlikar, G.J., 2017. Liquid droplet formation by HP1 α suggests a role for phase separation in heterochromatin. *Nature* 547, 236–240. <https://doi.org/10.1038/nature22822>
- Lawrence, T., Bebień, M., Liu, G.Y., Nizet, V., Karin, M., 2005. IKK α limits macrophage NF-kappaB activation and contributes to the resolution of inflammation. *Nature* 434, 1138–1143. <https://doi.org/10.1038/nature03491>
- Lee, D.K., Kim, B.-C., Brady, J.N., Jeang, K.-T., Kim, S.-J., 2002. Human T-cell lymphotropic virus type 1 tax inhibits transforming growth factor-beta signaling by blocking the association of Smad proteins with Smad-binding element. *J. Biol. Chem.* 277, 33766–33775. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200150200>
- Lee, J.-H., Wang, R., Xiong, F., Krakowiak, J., Liao, Z., Nguyen, P.T., Moroz-Omori, E.V., Shao, J., Zhu, X., Bolt, M.J., Wu, H., Singh, P.K., Bi, M., Shi, C.J., Jamal, N., Li, G., Mistry, R., Jung, S.Y., Tsai, K.-L., Ferreón, J.C., Stossi, F., Caflisch, A., Liu, Z., Mancini, M.A., Li, W., 2021. Enhancer RNA m6A methylation facilitates transcriptional condensate formation and gene activation. *Mol. Cell* 81, 3368–3385.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.07.024>

Bibliographie

- Lee, Y., Rio, D.C., 2015. Mechanisms and Regulation of Alternative Pre-mRNA Splicing. *Annu. Rev. Biochem.* 84, 291–323. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034316>
- Lemasson, I., Polakowski, N.J., Laybourn, P.J., Nyborg, J.K., 2006. Tax-dependent displacement of nucleosomes during transcriptional activation of human T-cell leukemia virus type 1. *J. Biol. Chem.* 281, 13075–13082. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512193200>
- Leung, T.H., Hoffmann, A., Baltimore, D., 2004. One Nucleotide in a κ B Site Can Determine Cofactor Specificity for NF- κ B Dimers. *Cell* 118, 453–464. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.08.007>
- Li, G., Ruan, X., Auerbach, R.K., Sandhu, K.S., Zheng, M., Wang, P., Poh, H.M., Goh, Y., Lim, J., Zhang, J., Sim, H.S., Peh, S.Q., Mulawadi, F.H., Ong, C.T., Orlov, Y.L., Hong, S., Zhang, Z., Landt, S., Raha, D., Euskirchen, G., Wei, C.-L., Ge, W., Wang, H., Davis, C., Fisher, K., Mortazavi, A., Gerstein, M., Gingeras, T., Wold, B., Sun, Y., Fullwood, M.J., Cheung, E., Liu, E., Sung, W.-K., Snyder, M., Ruan, Y., 2012. Extensive Promoter-centered Chromatin Interactions Provide a Topological Basis for Transcription Regulation. *Cell* 148, 84–98. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.014>
- Liao, S.E., Regev, O., 2021. Splicing at the phase-separated nuclear speckle interface: a model. *Nucleic Acids Res.* 49, 636–645. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1209>
- Lieberman-Aiden, E., van Berkum, N.L., Williams, L., Imakaev, M., Ragooczy, T., Telling, A., Amit, I., Lajoie, B.R., Sabo, P.J., Dorschner, M.O., Sandstrom, R., Bernstein, B., Bender, M.A., Groudine, M., Gnirke, A., Stamatoyannopoulos, J., Mirny, L.A., Lander, E.S., Dekker, J., 2009. Comprehensive mapping of long range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science* 326, 289–293. <https://doi.org/10.1126/science.1181369>
- Lim, C.-A., Yao, F., Wong, J.J.-Y., George, J., Xu, H., Chiu, K.P., Sung, W.-K., Lipovich, L., Vega, V.B., Chen, J., Shahab, A., Zhao, X.D., Hibberd, M., Wei, C.-L., Lim, B., Ng, H.-H., Ruan, Y., Chin, K.-C., 2007. Genome-wide Mapping of RELA(p65) Binding Identifies E2F1 as a Transcriptional Activator Recruited by NF- κ B upon TLR4 Activation. *Mol. Cell* 27, 622–635. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.06.038>
- Lin, C., Yang, L., Yang, J.J., Huang, Y., Liu, Z.-R., 2005. ATPase/Helicase Activities of p68 RNA Helicase Are Required for Pre-mRNA Splicing but Not for Assembly of the Spliceosome. *Mol. Cell. Biol.* 25, 7484–7493. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.17.7484-7493.2005>
- Lin, H.-C., Hickey, M., Hsu, L., Medina, D., Rabson, A.B., 2005. Activation of human T cell leukemia virus type 1 LTR promoter and cellular promoter elements by T cell receptor signaling and HTLV-1 Tax expression. *Virology* 339, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.05.015>
- Lin, R., Gewert, D., Hiscott, J., 1995. Differential Transcriptional Activation in Vitro by NF- κ B/Rel Proteins (*). *J. Biol. Chem.* 270, 3123–3131. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.7.3123>

Bibliographie

- Lin, S., Coutinho-Mansfield, G., Wang, D., Pandit, S., Fu, X.-D., 2008. The splicing factor SC35 has an active role in transcriptional elongation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 15, 819–826. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1461>
- Liu, Y., Wang, Y., Yamakuchi, M., Masuda, S., Tokioka, T., Yamaoka, S., Maruyama, I., Kitajima, I., 2001. Phosphoinositide-3 kinase-PKB/Akt pathway activation is involved in fibroblast Rat-1 transformation by human T-cell leukemia virus type I tax. *Oncogene* 20, 2514–2526. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204364>
- Lodewick, J., Lamsoul, I., Polania, A., Lebrun, S., Burny, A., Ratner, L., Bex, F., 2009. Acetylation of the human T-cell leukemia virus type 1 Tax oncoprotein by p300 promotes activation of the NF-kappaB pathway. *Virology* 386, 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.12.043>
- Long, J.C., Caceres, J.F., 2008. The SR protein family of splicing factors: master regulators of gene expression. *Biochem. J.* 417, 15–27. <https://doi.org/10.1042/BJ20081501>
- Longo, D.L., Gelmann, E.P., Cossman, J., Young, R.A., Gallo, R.C., O'Brien, S.J., Matis, L.A., 1984. Isolation of HTLV-transformed B-lymphocyte clone from a patient with HTLV-associated adult T-cell leukaemia. *Nature* 310, 505–506. <https://doi.org/10.1038/310505a0>
- Loomis, R.J., Naoe, Y., Parker, J.B., Savic, V., Bozovsky, M.R., Macfarlan, T., Manley, J.L., Chakravarti, D., 2009. Chromatin Binding of SRp20 and ASF/SF2 and Dissociation from Mitotic Chromosomes Is Modulated by Histone H3 Serine 10 Phosphorylation. *Mol. Cell* 33, 450–461. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.02.003>
- Lu, X., Chen, Q., Liu, H., Zhang, X., 2021. Interplay Between Non-Canonical NF-κB Signaling and Hepatitis B Virus Infection. *Front. Immunol.* 12.
- Luco, R.F., Pan, Q., Tominaga, K., Blencowe, B.J., Pereira-Smith, O.M., Misteli, T., 2010. Regulation of Alternative Splicing by Histone Modifications. *Science* 327, 996–1000. <https://doi.org/10.1126/science.1184208>
- Luger, K., Mäder, A.W., Richmond, R.K., Sargent, D.F., Richmond, T.J., 1997. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* 389, 251–260. <https://doi.org/10.1038/38444>
- Lunning, M.A., Mehta-Shah, N., Horwitz, S.M., 2020. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma, in: *Abeloff's Clinical Oncology*. Elsevier, pp. 1965-1974.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00105-5>
- Lupiáñez, D.G., Kraft, K., Heinrich, V., Krawitz, P., Brancati, F., Klopocki, E., Horn, D., Kayserili, H., Opitz, J.M., Laxova, R., Santos-Simarro, F., Gilbert-Dussardier, B., Wittler, L., Borschiwer, M., Haas, S.A., Osterwalder, M., Franke, M., Timmermann, B., Hecht, J., Spielmann, M., Visel, A., Mundlos, S., 2015. Disruptions of Topological Chromatin Domains Cause Pathogenic Rewiring of Gene-Enhancer Interactions. *Cell* 161, 1012–1025. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.004>

Bibliographie

- Maeda, M., Tanabe-Shibuya, J., Miyazato, P., Masutani, H., Yasunaga, J., Usami, K., Shimizu, A., Matsuoka, M., 2020. IL-2/IL-2 Receptor Pathway Plays a Crucial Role in the Growth and Malignant Transformation of HTLV-1-Infected T Cells to Develop Adult T-Cell Leukemia. *Front. Microbiol.* 11, 356. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00356>
- Mahgoub, M., Yasunaga, J., Iwami, S., Nakaoka, S., Koizumi, Y., Shimura, K., Matsuoka, M., 2018a. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, E1269–E1278. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715724115>
- Mahgoub, M., Yasunaga, J., Iwami, S., Nakaoka, S., Koizumi, Y., Shimura, K., Matsuoka, M., 2018b. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, E1269–E1278. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715724115>
- Majorovits, E., Nejmeddine, M., Tanaka, Y., Taylor, G.P., Fuller, S.D., Bangham, C.R.M., 2008. Human T-Lymphotropic Virus-1 Visualized at the Virological Synapse by Electron Tomography. *PLOS ONE* 3, e2251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002251>
- Mao, Y.S., Zhang, B., Spector, D.L., 2011. Biogenesis and Function of Nuclear Bodies. *Trends Genet.* TIG 27, 295–306. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.05.006>
- Mariner, J.M., Lantz, V., Waldmann, T.A., Azimi, N., 2001. Human T Cell Lymphotropic Virus Type I Tax Activates IL-15R α Gene Expression Through an NF- κ B Site. *J. Immunol.* 166, 2602–2609. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2602>
- Marino, M.M., Rega, C., Russo, R., Valletta, M., Gentile, M.T., Esposito, S., Baglivo, I., De Feis, I., Angelini, C., Xiao, T., Felsenfeld, G., Chambery, A., Pedone, P.V., 2019. Interactome mapping defines BRG1, a component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex, as a new partner of the transcriptional regulator CTCF. *J. Biol. Chem.* 294, 861–873. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004882>
- Marriott, S.J., Semmes, O.J., 2005. Impact of HTLV-I Tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. *Oncogene* 24, 5986–5995. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208976>
- Martella, C., Waast, L., Pique, C., 2022. Tax, marionnettiste de la transcription du HTLV-1. *médecine/sciences* 38, 359–365. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022039>
- Martin, J.L., Maldonado, J.O., Mueller, J.D., Zhang, W., Mansky, L.M., 2016. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses* 8, 31. <https://doi.org/10.3390/v8020031>
- Martin, S., Pombo, A., 2003. Transcription factories: quantitative studies of nanostructures in the mammalian nucleus. *Chromosome Res. Int. J. Mol. Supramol. Evol. Asp. Chromosome Biol.* 11, 461–470. <https://doi.org/10.1023/a:1024926710797>
- Martone, R., Euskirchen, G., Bertone, P., Hartman, S., Royce, T.E., Luscombe, N.M., Rinn, J.L., Nelson, F.K., Miller, P., Gerstein, M., Weissman, S., Snyder, M., 2003. Distribution of NF-

Bibliographie

- B-binding sites across human chromosome 22. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100, 12247–12252. <https://doi.org/10.1073/pnas.2135255100>
- Matsuoka, M., Jeang, K.-T., 2007. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat. Rev. Cancer* 7, 270–280. <https://doi.org/10.1038/nrc2111>
- McCracken, S., Fong, N., Yankulov, K., Ballantyne, S., Pan, G., Greenblatt, J., Patterson, S.D., Wickens, M., Bentley, D.L., 1997. The C-terminal domain of RNA polymerase II couples mRNA processing to transcription. *Nature* 385, 357–361. <https://doi.org/10.1038/385357a0>
- McGinty, R.K., Tan, S., 2015. Nucleosome Structure and Function. *Chem. Rev.* 115, 2255–2273. <https://doi.org/10.1021/cr500373h>
- McManus, C.J., Graveley, B.R., 2011. RNA structure and the mechanisms of alternative splicing. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 21, 373–379. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2011.04.001>
- Melamed, A., Laydon, D.J., Gillet, N.A., Tanaka, Y., Taylor, G.P., Bangham, C.R.M., 2013. Genome-wide Determinants of Proviral Targeting, Clonal Abundance and Expression in Natural HTLV-1 Infection. *PLOS Pathog.* 9, e1003271. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003271>
- Melnik, S., Deng, B., Papantonis, A., Baboo, S., Carr, I.M., Cook, P.R., 2011. The proteomes of transcription factories containing RNA polymerases I, II or III. *Nat. Methods* 8, 963–968. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1705>
- Mercer, T.R., Edwards, S.L., Clark, M.B., Neph, S.J., Wang, H., Stergachis, A.B., John, S., Sandstrom, R., Li, G., Sandhu, K.S., Ruan, Y., Nielsen, L.K., Mattick, J.S., Stamatoyannopoulos, J.A., 2013. DNase I-hypersensitive exons colocalize with promoters and distal regulatory elements. *Nat. Genet.* 45, 852–859. <https://doi.org/10.1038/ng.2677>
- Michael, B., Nair, A., Lairmore, M.D., 2004. Role of Accessory Proteins of HTLV-1 in Viral Replication, T Cell Activation, and Cellular Gene Expression. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* 9, 2556–2576.
- Millán-Zambrano, G., Burton, A., Bannister, A.J., Schneider, R., 2022. Histone post-translational modifications — cause and consequence of genome function. *Nat. Rev. Genet.* 23, 563–580. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00468-7>
- Misteli, T., Cáceres, J.F., Spector, D.L., 1997. The dynamics of a pre-mRNA splicing factor in living cells. *Nature* 387, 523–527. <https://doi.org/10.1038/387523a0>
- Mitchell, J.A., Fraser, P., 2008. Transcription factories are nuclear subcompartments that remain in the absence of transcription. *Genes Dev.* 22, 20–25. <https://doi.org/10.1101/gad.454008>
- Mizuguchi, M., Asao, H., Hara, T., Higuchi, M., Fujii, M., Nakamura, M., 2009. Transcriptional activation of the interleukin-21 gene and its receptor gene by human T-cell leukemia

Bibliographie

- virus type 1 Tax in human T-cells. *J. Biol. Chem.* 284, 25501–25511. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.010959>
- Moen, P.T., Johnson, C.V., Byron, M., Shopland, L.S., de la Serna, I.L., Imbalzano, A.N., Lawrence, J.B., 2004. Repositioning of muscle-specific genes relative to the periphery of SC-35 domains during skeletal myogenesis. *Mol. Biol. Cell* 15, 197–206. <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-06-0388>
- Monahan, K., Horta, A., Lomvardas, S., 2019. LHX2- and LDB1-mediated trans interactions regulate olfactory receptor choice. *Nature* 565, 448–453. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0845-0>
- Mori, N., Mukaida, N., Ballard, D.W., Matsushima, K., Yamamoto, N., 1998. Human T-cell leukemia virus type I Tax transactivates human interleukin 8 gene through acting concurrently on AP-1 and nuclear factor-kappaB-like sites. *Cancer Res.* 58, 3993–4000.
- Morrison, D.K., 2012. MAP Kinase Pathways. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, a011254. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011254>
- Mortillaro, M.J., Blencowe, B.J., Wei, X., Nakayasu, H., Du, L., Warren, S.L., Sharp, P.A., Berezney, R., 1996. A hyperphosphorylated form of the large subunit of RNA polymerase II is associated with splicing complexes and the nuclear matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 8253–8257. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8253>
- Mozzherin, D.Ju., Shibutani, S., Tan, C.-K., Downey, K.M., Fisher, P.A., 1997. Proliferating cell nuclear antigen promotes DNA synthesis past template lesions by mammalian DNA polymerase δ . *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 6126–6131.
- Muñoz, M.J., de la Mata, M., Kornblihtt, A.R., 2010. The carboxy terminal domain of RNA polymerase II and alternative splicing. *Trends Biochem. Sci.* 35, 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.03.010>
- Murphy, E.L., Lee, T.-H., Chafets, D., Nass, C.C., Wang, B., Loughlin, K., Smith, D., for the HTLV Outcomes Study Investigators, 2004. Higher Human T Lymphotropic Virus (HTLV) Provirus Load Is Associated with HTLV-I versus HTLV-II, with HTLV-II Subtype A versus B, and with Male Sex and a History of Blood Transfusion. *J. Infect. Dis.* 190, 504–510. <https://doi.org/10.1086/422398>
- Nadella, M.V.P., Shu, S.T., Dirksen, W.P., Thudi, N.K., Nadella, K.S., Fernandez, S.A., Lairmore, M.D., Green, P.L., Rosol, T.J., 2008. Expression of parathyroid hormone-related protein during immortalization of human peripheral blood mononuclear cells by HTLV-1: implications for transformation. *Retrovirology* 5, 46. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-5-46>
- Natoli, G., Chiocca, S., 2008. Nuclear ubiquitin ligases, NF-kappaB degradation, and the control of inflammation. *Sci. Signal.* 1, pe1. <https://doi.org/10.1126/stke.11pe1>

Bibliographie

- Nogues, G., Kadener, S., Cramer, P., Bentley, D., Kornblihtt, A.R., 2002. Transcriptional activators differ in their abilities to control alternative splicing. *J. Biol. Chem.* 277, 43110–43114. <https://doi.org/10.1074/jbc.M208418200>
- Nojima, T., Rebelo, K., Gomes, T., Grosso, A.R., Proudfoot, N.J., Carmo-Fonseca, M., 2018. RNA Polymerase II Phosphorylated on CTD Serine 5 Interacts with the Spliceosome during Co-transcriptional Splicing. *Mol. Cell* 72, 369-379.e4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.09.004>
- Nott, T.J., Petsalaki, E., Farber, P., Jervis, D., Fussner, E., Plochowietz, A., Craggs, T.D., Bazett-Jones, D.P., Pawson, T., Forman-Kay, J.D., Baldwin, A.J., 2015. Phase transition of a disordered nuage protein generates environmentally responsive membraneless organelles. *Mol. Cell* 57, 936–947. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.01.013>
- Nowak, D.E., Tian, B., Jamaluddin, M., Boldogh, I., Vergara, L.A., Choudhary, S., Brasier, A.R., 2008. RelA Ser276 phosphorylation is required for activation of a subset of NF-kappaB-dependent genes by recruiting cyclin-dependent kinase 9/cyclin T1 complexes. *Mol. Cell. Biol.* 28, 3623–3638. <https://doi.org/10.1128/MCB.01152-07>
- Osborne, C.S., Chakalova, L., Brown, K.E., Carter, D., Horton, A., Debrand, E., Goyenechea, B., Mitchell, J.A., Lopes, S., Reik, W., Fraser, P., 2004. Active genes dynamically colocalize to shared sites of ongoing transcription. *Nat. Genet.* 36, 1065–1071. <https://doi.org/10.1038/ng1423>
- O’Sullivan, J.M., Tan-Wong, S.M., Morillon, A., Lee, B., Coles, J., Mellor, J., Proudfoot, N.J., 2004. Gene loops juxtapose promoters and terminators in yeast. *Nat. Genet.* 36, 1014–1018. <https://doi.org/10.1038/ng1411>
- Pahl, H.L., 1999. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 18, 6853–6866. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203239>
- Pan, W., Meshcheryakov, V.A., Li, T., Wang, Y., Ghosh, G., Wang, V.Y.-F., n.d. Structures of NF- κ B p52 homodimer-DNA complexes rationalize binding mechanisms and transcription activation. *eLife* 12, e86258. <https://doi.org/10.7554/eLife.86258>
- Panfil, A.R., Martinez, M.P., Ratner, L., Green, P.L., 2016. Human T-cell Leukemia Virus-associated Malignancy. *Curr. Opin. Virol.* 20, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.08.009>
- Papantonis, A., Cook, P.R., 2013. Transcription Factories: Genome Organization and Gene Regulation. *Chem. Rev.* 113, 8683–8705. <https://doi.org/10.1021/cr300513p>
- Papantonis, A., Kohro, T., Baboo, S., Larkin, J.D., Deng, B., Short, P., Tsutsumi, S., Taylor, S., Kanki, Y., Kobayashi, M., Li, G., Poh, H.-M., Ruan, X., Aburatani, H., Ruan, Y., Kodama, T., Wada, Y., Cook, P.R., 2012. TNF α signals through specialized factories where responsive coding and miRNA genes are transcribed: Specialized transcription factories. *EMBO J.* 31, 4404–4414. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.288>

Bibliographie

- Papantonis, A., Larkin, J.D., Wada, Y., Ohta, Y., Ihara, S., Kodama, T., Cook, P.R., 2010. Active RNA Polymerases: Mobile or Immobile Molecular Machines? *PLOS Biol.* 8, e1000419. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000419>
- Park, S.-K., Xiang, Y., Feng, X., Garrard, W.T., 2014. Pronounced cohabitation of active immunoglobulin genes from three different chromosomes in transcription factories during maximal antibody synthesis. *Genes Dev.* 28, 1159–1164. <https://doi.org/10.1101/gad.237479.114>
- Peloponese, J.-M., Iha, H., Yedavalli, V.R.K., Miyazato, A., Li, Y., Haller, K., Benkirane, M., Jeang, K.-T., 2004. Ubiquitination of human T-cell leukemia virus type 1 tax modulates its activity. *J. Virol.* 78, 11686–11695. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.21.11686-11695.2004>
- Peloponese, J.-M., Jeang, K.-T., 2006. Role for Akt/protein kinase B and activator protein-1 in cellular proliferation induced by the human T-cell leukemia virus type 1 tax oncoprotein. *J. Biol. Chem.* 281, 8927–8938. <https://doi.org/10.1074/jbc.M510598200>
- Pène, S., Waast, L., Bonnet, A., Bénit, L., Pique, C., 2014. A non-SUMOylated tax protein is still functional for NF- κ B pathway activation. *J. Virol.* 88, 10655–10661. <https://doi.org/10.1128/JVI.01827-14>
- Pessina, F., Giavazzi, F., Yin, Y., Gioia, U., Vitelli, V., Galbiati, A., Barozzi, S., Garre, M., Oldani, A., Flaus, A., Cerbino, R., Parazzoli, D., Rothenberg, E., d'Adda di Fagagna, F., 2019. Functional transcription promoters at DNA double-strand breaks mediate RNA-driven phase separation of damage-response factors. *Nat. Cell Biol.* 21, 1286–1299. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0392-4>
- Petropoulos, L., Lin, R., Hiscott, J., 1996. Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Protein Increases NF- κ B Dimer Formation and Antagonizes the Inhibitory Activity of the I κ B α Regulatory Protein. *Virology* 225, 52–64. <https://doi.org/10.1006/viro.1996.0574>
- Phatnani, H.P., Greenleaf, A.L., 2006. Phosphorylation and functions of the RNA polymerase II CTD. *Genes Dev.* 20, 2922–2936. <https://doi.org/10.1101/gad.1477006>
- Philpott, S.M., Buehring, G.C., 1999. Defective DNA repair in cells with human T-cell leukemia/bovine leukemia viruses: role of tax gene. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 933–942. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.11.933>
- Pise-Masison, C.A., Dittmer, J., Clemens, K.E., Brady, J.N., 1997. Physical and functional interaction between the human T-cell lymphotropic virus type 1 Tax1 protein and the CCAAT binding protein NF-Y. *Mol. Cell. Biol.* 17, 1236–1243. <https://doi.org/10.1128/MCB.17.3.1236>
- Plancoulaine, S., Gessain, A., Joubert, M., Tortevoeye, P., Jeanne, I., Talarmin, A., de Thé, G., Abel, L., 2000. Detection of a Major Gene Predisposing to Human T Lymphotropic Virus Type I Infection in Children among an Endemic Population of African Origin. *J. Infect. Dis.* 182, 405–412. <https://doi.org/10.1086/315741>

Bibliographie

- Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F., Bunn, P.A., Minna, J.D., Gallo, R.C., 1980. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77, 7415–7419. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>
- Portis, T., Harding, J.C., Ratner, L., 2001. The contribution of NF- κ B activity to spontaneous proliferation and resistance to apoptosis in human T-cell leukemia virus type 1 Tax-induced tumors. *Blood* 98, 1200–1208. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.4.1200>
- Quinodoz, S.A., Ollikainen, N., Tabak, B., Palla, A., Schmidt, J.M., Detmar, E., Lai, M.M., Shishkin, A.A., Bhat, P., Takei, Y., Trinh, V., Aznauryan, E., Russell, P., Cheng, C., Jovanovic, M., Chow, A., Cai, L., McDonel, P., Garber, M., Guttman, M., 2018. Higher-order inter-chromosomal hubs shape 3D genome organization in the nucleus. *Cell* 174, 744–757.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.024>
- Rao, S.S.P., Huntley, M.H., Durand, N.C., Stamenova, E.K., Bochkov, I.D., Robinson, J.T., Sanborn, A., Machol, I., Omer, A.D., Lander, E.S., Aiden, E.L., 2014. A three-dimensional map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell* 159, 1665–1680. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.021>
- Reber, L., Vermeulen, L., Haegeman, G., Frossard, N., 2009. Ser276 phosphorylation of NF- κ B p65 by MSK1 controls SCF expression in inflammation. *PLoS One* 4, e4393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004393>
- Reddy, T.R., Tang, H., Li, X., Wong-Staal, F., 1997. Functional interaction of the HTLV-1 transactivator Tax with activating transcription factor-4 (ATF4). *Oncogene* 14, 2785–2792. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201119>
- Rickman, D.S., Soong, T.D., Moss, B., Mosquera, J.M., Dlabal, J., Terry, S., MacDonald, T.Y., Tripodi, J., Bunting, K., Najfeld, V., Demichelis, F., Melnick, A.M., Elemento, O., Rubin, M.A., 2012. Oncogene-mediated alterations in chromatin conformation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 9083–9088. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112570109>
- Riedlinger, T., Liefke, R., Meier-Soelch, J., Jurida, L., Nist, A., Stiewe, T., Kracht, M., Schmitz, M.L., 2019. NF- κ B p65 dimerization and DNA-binding is important for inflammatory gene expression. *FASEB J.* 33, 4188–4202. <https://doi.org/10.1096/fj.201801638R>
- Robek, M.D., Ratner, L., 1999. Immortalization of CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes by human T-cell leukemia virus type 1 Tax mutants expressed in a functional molecular clone. *J. Virol.* 73, 4856–4865. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.6.4856-4865.1999>
- Rossow, K.L., Janknecht, R., 2003. Synergism between p68 RNA helicase and the transcriptional coactivators CBP and p300. *Oncogene* 22, 151–156. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206067>
- Rothbart, S.B., Strahl, B.D., 2014. Interpreting the language of histone and DNA modifications. *Biochim. Biophys. Acta* 1839, 627–643. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.03.001>

Bibliographie

- Rowley, M.J., Corces, V.G., 2018. Organizational principles of 3D genome architecture. *Nat. Rev. Genet.* 19, 789–800. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0060-8>
- Ruben, S., Poteat, H., Tan, T.-H., Kawakami, K., Roeder, R., Haseltine, W., Rosen, C.A., 1988. Cellular Transcription Factors and Regulation of IL-2 Receptor Gene Expression by HTLV-I tax Gene Product. *Science* 241, 89–92. <https://doi.org/10.1126/science.2838905>
- Ruiz-Velasco, M., Kumar, M., Lai, M.C., Bhat, P., Solis-Pinson, A.B., Reyes, A., Kleinsorg, S., Noh, K.-M., Gibson, T.J., Zaugg, J.B., 2017. CTCF-Mediated Chromatin Loops between Promoter and Gene Body Regulate Alternative Splicing across Individuals. *Cell Syst.* 5, 628-637.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2017.10.018>
- Sabari, B.R., Dall’Agnese, A., Boija, A., Klein, I.A., Coffey, E.L., Shrinivas, K., Abraham, B.J., Hannett, N.M., Zamudio, A.V., Manteiga, J.C., Li, C.H., Guo, Y.E., Day, D.S., Schuijers, J., Vasile, E., Malik, S., Hnisz, D., Lee, T.I., Cisse, I.I., Roeder, R.G., Sharp, P.A., Chakraborty, A.K., Young, R.A., 2018. Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control. *Science* 361, eaar3958. <https://doi.org/10.1126/science.aar3958>
- Saccani, S., Marazzi, I., Beg, A.A., Natoli, G., 2004. Degradation of promoter-bound p65/RelA is essential for the prompt termination of the nuclear factor kappaB response. *J. Exp. Med.* 200, 107–113. <https://doi.org/10.1084/jem.20040196>
- Saccani, S., Pantano, S., Natoli, G., 2003. Modulation of NF- κ B Activity by Exchange of Dimers. *Mol. Cell* 11, 1563–1574. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00227-2](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00227-2)
- Saccani, S., Pantano, S., Natoli, G., 2002. p38-dependent marking of inflammatory genes for increased NF- κ B recruitment. *Nat. Immunol.* 3, 69–75. <https://doi.org/10.1038/ni748>
- Saha, A., Wittmeyer, J., Cairns, B.R., 2006. Chromatin remodelling: the industrial revolution of DNA around histones. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7, 437–447. <https://doi.org/10.1038/nrm1945>
- Saint-André, V., Batsché, E., Rachez, C., Muchardt, C., 2011. Histone H3 lysine 9 trimethylation and HP1 γ favor inclusion of alternative exons. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 18, 337–344. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1995>
- Saldaña-Meyer, R., Rodriguez-Hernaez, J., Escobar, T., Nishana, M., Jácome-López, K., Nora, E.P., Bruneau, B.G., Tsirigos, A., Furlan-Magaril, M., Skok, J., Reinberg, D., 2019. RNA Interactions Are Essential for CTCF-Mediated Genome Organization. *Mol. Cell* 76, 412-422.e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.08.015>
- Sallam, T., Jones, M., Thomas, B.J., Wu, X., Gilliland, T., Qian, K., Eskin, A., Casero, D., Zhang, Z., Sandhu, J., Salisbury, D., Rajbhandari, P., Civelek, M., Hong, C., Ito, A., Liu, X., Daniel, B., Lusic, A.J., Whitelegge, J., Nagy, L., Castrillo, A., Smale, S., Tontonoz, P., 2018. Transcriptional regulation of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long noncoding RNA. *Nat. Med.* 24, 304–312. <https://doi.org/10.1038/nm.4479>

Bibliographie

- Schoenfelder, S., Sexton, T., Chakalova, L., Cope, N.F., Horton, A., Andrews, S., Kurukuti, S., Mitchell, J.A., Umlauf, D., Dimitrova, D.S., Eskiw, C.H., Luo, Y., Wei, C.-L., Ruan, Y., Bieker, J.J., Fraser, P., 2010. Preferential associations between co-regulated genes reveal a transcriptional interactome in erythroid cells. *Nat. Genet.* 42, 53–61. <https://doi.org/10.1038/ng.496>
- Schor, I.E., Rascovan, N., Pelisch, F., Alló, M., Kornblihtt, A.R., 2009. Neuronal cell depolarization induces intragenic chromatin modifications affecting NCAM alternative splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 4325–4330. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810666106>
- Schwartz, S., Meshorer, E., Ast, G., 2009. Chromatin organization marks exon-intron structure. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16, 990–995. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1659>
- Sharma, N., Nyborg, J.K., 2008. The coactivators CBP/p300 and the histone chaperone NAP1 promote transcription-independent nucleosome eviction at the HTLV-1 promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 7959–7963. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800534105>
- Shembade, N., Harhaj, N.S., Yamamoto, M., Akira, S., Harhaj, E.W., 2007. The human T-cell leukemia virus type 1 Tax oncoprotein requires the ubiquitin-conjugating enzyme Ubc13 for NF-kappaB activation. *J. Virol.* 81, 13735–13742. <https://doi.org/10.1128/JVI.01790-07>
- Shen, H., Kan, J.L.C., Green, M.R., 2004. Arginine-Serine-Rich Domains Bound at Splicing Enhancers Contact the Branchpoint to Promote Prespliceosome Assembly. *Mol. Cell* 13, 367–376. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(04\)00025-5](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(04)00025-5)
- Sheppard, K.A., Phelps, K.M., Williams, A.J., Thanos, D., Glass, C.K., Rosenfeld, M.G., Gerritsen, M.E., Collins, T., 1998. Nuclear integration of glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB signaling by CREB-binding protein and steroid receptor coactivator-1. *J. Biol. Chem.* 273, 29291–29294. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.45.29291>
- Shiama, N., 1997. The p300/CBP family: integrating signals with transcription factors and chromatin. *Trends Cell Biol.* 7, 230–236. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(97\)01048-9](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(97)01048-9)
- Shih, V.F.-S., Kearns, J.D., Basak, S., Savinova, O.V., Ghosh, G., Hoffmann, A., 2009. Kinetic control of negative feedback regulators of NF- κ B/RelA determines their pathogen- and cytokine-receptor signaling specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 9619–9624. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812367106>
- Shih, V.F.-S., Tsui, R., Caldwell, A., Hoffmann, A., 2011. A single NF κ B system for both canonical and non-canonical signaling. *Cell Res.* 21, 86–102. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.161>
- Shirinian, M., Kfoury, Y., Dassouki, Z., El-Hajj, H., Bazarbachi, A., 2013. Tax-1 and Tax-2 similarities and differences: focus on post-translational modifications and NF- κ B activation. *Front. Microbiol.* 4, 231. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00231>

Bibliographie

- Shopland, L.S., Johnson, C.V., Byron, M., McNeil, J., Lawrence, J.B., 2003. Clustering of multiple specific genes and gene-rich R-bands around SC-35 domains: evidence for local euchromatic neighborhoods. *J. Cell Biol.* 162, 981–990. <https://doi.org/10.1083/jcb.200303131>
- Showpnil, I.A., Selich-Anderson, J., Taslim, C., Boone, M.A., Crow, J.C., Theisen, E.R., Lessnick, S.L., 2022. EWS/FLI mediated reprogramming of 3D chromatin promotes an altered transcriptional state in Ewing sarcoma. *Nucleic Acids Res.* 50, 9814–9837. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac747>
- Shukla, S., Kavak, E., Gregory, M., Imashimizu, M., Shutinoski, B., Kashlev, M., Oberdoerffer, P., Sandberg, R., Oberdoerffer, S., 2011. CTCF-promoted RNA polymerase II pausing links DNA methylation to splicing. *Nature* 479, 74–79. <https://doi.org/10.1038/nature10442>
- Silbermann, K., Schneider, G., Grassmann, R., 2008. Stimulation of interleukin-13 expression by human T-cell leukemia virus type 1 oncoprotein Tax via a dually active promoter element responsive to NF- κ B and NFAT. *J. Gen. Virol.* 89, 2788–2798. <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/003699-0>
- Sims, R.J., Millhouse, S., Chen, C.-F., Lewis, B.A., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Manley, J.L., Reinberg, D., 2007. Recognition of Trimethylated Histone H3 Lysine 4 Facilitates the Recruitment of Transcription Postinitiation Factors and Pre-mRNA Splicing. *Mol. Cell* 28, 665–676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.11.010>
- Singh, M., Popowicz, G.M., Krajewski, M., Holak, T.A., 2007. Structural Ramification for Acetyl-Lysine Recognition by the Bromodomain of Human BRG1 Protein, a Central ATPase of the SWI/SNF Remodeling Complex. *ChemBioChem* 8, 1308–1316. <https://doi.org/10.1002/cbic.200600562>
- Smith, K.P., Moen, P.T., Wydner, K.L., Coleman, J.R., Lawrence, J.B., 1999. Processing of endogenous pre-mRNAs in association with SC-35 domains is gene specific. *J. Cell Biol.* 144, 617–629. <https://doi.org/10.1083/jcb.144.4.617>
- Somasundaram, K., Gupta, B., Jain, N., Jana, S., 2022. LncRNAs divide and rule: The master regulators of phase separation. *Front. Genet.* 13, 930792. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.930792>
- Spector, D. I., Fu, X. d., Maniatis, T., 1991. Associations between distinct pre-mRNA splicing components and the cell nucleus. *EMBO J.* 10, 3467–3481. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1991.tb04911.x>
- Spector, D.L., Lamond, A.I., 2011. Nuclear Speckles. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 3, a000646. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000646>
- Spector, D.L., Schrier, W.H., Busch, H., 1983. Immunoelectron microscopic localization of snRNPs. *Biol. Cell* 49, 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1768-322x.1984.tb00215.x>
- Spielmann, M., Lupiáñez, D.G., Mundlos, S., 2018. Structural variation in the 3D genome. *Nat. Rev. Genet.* 19, 453–467. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0007-0>

Bibliographie

- Spies, N., Nielsen, C.B., Padgett, R.A., Burge, C.B., 2009. Biased Chromatin Signatures Around Polyadenylation Sites and Exons. *Mol. Cell* 36, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.008>
- Strahl, B.D., Allis, C.D., 2000. The language of covalent histone modifications. *Nature* 403, 41–45. <https://doi.org/10.1038/47412>
- Strom, A.R., Emelyanov, A.V., Mir, M., Fyodorov, D.V., Darzacq, X., Karpen, G.H., 2017. Phase separation drives heterochromatin domain formation. *Nature* 547, 241–245. <https://doi.org/10.1038/nature22989>
- Sun, S.C., Ballard, D.W., 1999. Persistent activation of NF-kappaB by the tax transforming protein of HTLV-1: hijacking cellular I kappa B kinases. *Oncogene* 18, 6948–6958. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203220>
- Suzuki, S., Singhirunnusorn, P., Mori, A., Yamaoka, S., Kitajima, I., Saiki, I., Sakurai, H., 2007. Constitutive Activation of TAK1 by HTLV-1 Tax-dependent Overexpression of TAB2 Induces Activation of JNK-ATF2 but Not IKK-NF-kB*. *J. Biol. Chem.* 282, 25177–25181. <https://doi.org/10.1074/jbc.C700065200>
- Suzuki, T., Hirai, H., Murakami, T., Yoshida, M., 1995. Tax protein of HTLV-1 destabilizes the complexes of NF-kappa B and I kappa B-alpha and induces nuclear translocation of NF-kappa B for transcriptional activation. *Oncogene* 10, 1199–1207.
- Suzuki, T., Hirai, H., Yoshida, M., 1994. Tax protein of HTLV-1 interacts with the Rel homology domain of NF-kappa B p65 and c-Rel proteins bound to the NF-kappa B binding site and activates transcription. *Oncogene* 9, 3099–3105.
- Takeda, S., Maeda, M., Morikawa, S., Taniguchi, Y., Yasunaga, J.-I., Nosaka, K., Tanaka, Y., Matsuoka, M., 2004. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int. J. Cancer* 109, 559–567. <https://doi.org/10.1002/ijc.20007>
- Takenouchi, N., Yamano, Y., Usuku, K., Osame, M., Izumo, S., 2003. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. Neurovirol.* 9, 29–35. <https://doi.org/10.1080/13550280390173418>
- Tammer, L., Hameiri, O., Keydar, I., Roy, V.R., Ashkenazy-Titelman, A., Custódio, N., Sason, I., Shayevitch, R., Rodríguez-Vaello, V., Rino, J., Lev Maor, G., Leader, Y., Khair, D., Aiden, E.L., Elkon, R., Irimia, M., Sharan, R., Shav-Tal, Y., Carmo-Fonseca, M., Ast, G., 2022. Gene architecture directs splicing outcome in separate nuclear spatial regions. *Mol. Cell* 82, 1021-1034.e8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.02.001>
- Tan-Wong, S.M., Zaugg, J.B., Camblong, J., Xu, Z., Zhang, D.W., Mischo, H.E., Ansari, A.Z., Luscombe, N.M., Steinmetz, L.M., Proudfoot, N.J., 2012. Gene loops enhance transcriptional directionality. *Science* 338, 671–675. <https://doi.org/10.1126/science.1224350>

Bibliographie

- Tilgner, H., Nikolaou, C., Althammer, S., Sammeth, M., Beato, M., Valcárcel, J., Guigó, R., 2009. Nucleosome positioning as a determinant of exon recognition. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16, 996–1001. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1658>
- Ting, A.Y., Endy, D., 2002. Decoding NF- κ B Signaling. *Science* 298, 1189–1190. <https://doi.org/10.1126/science.1079331>
- Tong, A.-J., Liu, X., Thomas, B.J., Lissner, M.M., Baker, M.R., Senagolage, M.D., Allred, A.L., Barish, G.D., Smale, S.T., 2016. A Stringent Systems Approach Uncovers Gene-Specific Mechanisms Regulating Inflammation. *Cell* 165, 165–179. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.020>
- Tsukada, J., Misago, M., Serino, Y., Ogawa, R., Murakami, S., Nakanishi, M., Tonai, S., Kominato, Y., Morimoto, I., Auron, P.E., Eto, S., 1997. Human T-cell leukemia virus type I Tax transactivates the promoter of human prointerleukin-1 β gene through association with two transcription factors, nuclear factor-interleukin-6 and Spi-1. *Blood* 90, 3142–3153.
- Tzavlaki, K., Moustakas, A., 2020. TGF- β Signaling. *Biomolecules* 10, 487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>
- Uchiyama, T., Yodoi, J., Sagawa, K., Takatsuki, K., Uchino, H., 1977. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50, 481–492.
- Ueki, K., Fruman, D.A., Brachmann, S.M., Tseng, Y.-H., Cantley, L.C., Kahn, C.R., 2002. Molecular balance between the regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase regulates cell signaling and survival. *Mol. Cell. Biol.* 22, 965–977. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.3.965-977.2002>
- Vandermeulen, C., O'Grady, T., Wayet, J., Galvan, B., Maseko, S., Cherkaoui, M., Desbuleux, A., Coppin, G., Olivet, J., Ben Ameer, L., Kataoka, K., Ogawa, S., Hermine, O., Marçais, A., Thiry, M., Mortreux, F., Calderwood, M.A., Van Weyenbergh, J., Peloponese, J.-M., Charlotheaux, B., Van den Broeke, A., Hill, D.E., Vidal, M., Dequiedt, F., Twizere, J.-C., 2021. The HTLV-1 viral oncoproteins Tax and HBZ reprogram the cellular mRNA splicing landscape. *PLoS Pathog.* 17, e1009919. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009919>
- Vargas, D.Y., Shah, K., Batish, M., Levandoski, M., Sinha, S., Marras, S.A.E., Schedl, P., Tyagi, S., 2011. Single-molecule imaging of transcriptionally coupled and uncoupled splicing. *Cell* 147, 1054–1065. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.024>
- Vendel, A.C., McBryant, S.J., Lumb, K.J., 2003. KIX-mediated assembly of the CBP-CREB-HTLV-1 tax coactivator-activator complex. *Biochemistry* 42, 12481–12487. <https://doi.org/10.1021/bi0353023>
- Verdonck, K., González, E., Van Dooren, S., Vandamme, A.-M., Vanham, G., Gotuzzo, E., 2007. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect. Dis.* 7, 266–281. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70081-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70081-6)

Bibliographie

- Vlahopoulos, S., Boldogh, I., Casola, A., Brasier, A.R., 1999. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood* 94, 1878–1889.
- Wäldele, K., Schneider, G., Ruckes, T., Grassmann, R., 2004. Interleukin-13 Overexpression by Tax Transactivation: a Potential Autocrine Stimulus in Human T-Cell Leukemia Virus-Infected Lymphocytes. *J. Virol.* 78, 6081–6090. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.12.6081-6090.2004>
- Wang, C., Lu, H., Liu, X., Gao, X., Tian, W., Chen, H., Xue, Y., Zhou, Q., 2022. A natural product targets BRD4 to inhibit phase separation and gene transcription. *iScience* 25, 103719. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103719>
- Wang, V.Y.-F., Huang, W., Asagiri, M., Spann, N., Hoffmann, A., Glass, C., Ghosh, G., 2012. The Transcriptional Specificity of NF- κ B Dimers Is Coded within the κ B DNA Response Elements. *Cell Rep.* 2, 824–839. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.042>
- Wansink, D., Schul, W., van der Kraan, I., van Steensel, B., van Driel, R., de Jong, L., 1993. Fluorescent labeling of nascent RNA reveals transcription by RNA polymerase II in domains scattered throughout the nucleus. *J. Cell Biol.* 122, 283–293. <https://doi.org/10.1083/jcb.122.2.283>
- Warf, M.B., Berglund, J.A., 2010. The role of RNA structure in regulating pre-mRNA splicing. *Trends Biochem. Sci.* 35, 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.10.004>
- Watanabe, T., 2011. Current status of HTLV-1 infection. *Int. J. Hematol.* 94, 430–434. <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0934-4>
- Wattel, E., Cavrois, M., Gessain, A., Wain-Hobson, S., 1996. Clonal expansion of infected cells: a way of life for HTLV-I. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirology Off. Publ. Int. Retrovirology Assoc.* 13 Suppl 1, S92-99. <https://doi.org/10.1097/00042560-199600001-00016>
- Winter, H.Y., Marriott, S.J., 2007. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Enhances Serum Response Factor DNA Binding and Alters Site Selection. *J. Virol.* 81, 6089–6098. <https://doi.org/10.1128/JVI.02179-06>
- Wongtrakoongate, P., Riddick, G., Fucharoen, S., Felsenfeld, G., 2015. Association of the Long Non-coding RNA Steroid Receptor RNA Activator (SRA) with TrxG and PRC2 Complexes. *PLoS Genet.* 11, e1005615. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005615>
- Wu, K., Bottazzi, M.E., de la Fuente, C., Deng, L., Gitlin, S.D., Maddukuri, A., Dadgar, S., Li, H., Vertes, A., Pumfery, A., Kashanchi, F., 2004. Protein profile of tax-associated complexes. *J. Biol. Chem.* 279, 495–508. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310069200>
- Wu, X., Sun, S.-C., 2007. Retroviral oncoprotein Tax deregulates NF-kappaB by activating Tak1 and mediating the physical association of Tak1-IKK. *EMBO Rep.* 8, 510–515. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400931>

Bibliographie

- Xiao, G., Cvijic, M.E., Fong, A., Harhaj, E.W., Uhlik, M.T., Waterfield, M., Sun, S.C., 2001. Retroviral oncoprotein Tax induces processing of NF-kappaB2/p100 in T cells: evidence for the involvement of IKKalpha. *EMBO J.* 20, 6805–6815. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.23.6805>
- Xing, Y., Johnson, C.V., Moen, P.T., McNeil, J.A., Lawrence, J., 1995. Nonrandom gene organization: structural arrangements of specific pre-mRNA transcription and splicing with SC-35 domains. *J. Cell Biol.* 131, 1635–1647. <https://doi.org/10.1083/jcb.131.6.1635>
- Xu, S., Lai, S.-K., Sim, D.Y., Ang, W.S.L., Li, H.Y., Roca, X., 2022. SRRM2 organizes splicing condensates to regulate alternative splicing. *Nucleic Acids Res.* 50, 8599–8614. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac669>
- Xu, S.-J., Lombroso, S.I., Fischer, D.K., Carpenter, M.D., Marchione, D.M., Hamilton, P.J., Lim, C.J., Neve, R.L., Garcia, B.A., Wimmer, M.E., Pierce, R.C., Heller, E.A., 2021. Chromatin-mediated alternative splicing regulates cocaine-reward behavior. *Neuron* 109, 2943–2966.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.008>
- Xu, X., Heidenreich, O., Kitajima, I., McGuire, K., Li, Q., Su, B., Nerenberg, M., 1996. Constitutively activated JNK is associated with HTLV-1 mediated tumorigenesis. *Oncogene* 13, 135–142.
- Yamaguchi, K., Watanabe, T., 2002. Human T lymphotropic virus type-I and adult T-cell leukemia in Japan. *Int. J. Hematol.* 76, 240–245. <https://doi.org/10.1007/BF03165123>
- Yamaoka, S., Inoue, H., Sakurai, M., Sugiyama, T., Hazama, M., Yamada, T., Hatanaka, M., 1996. Constitutive activation of NF-kappa B is essential for transformation of rat fibroblasts by the human T-cell leukemia virus type I Tax protein. *EMBO J.* 15, 873–887. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00422.x>
- Yang, J., Mitra, A., Dojer, N., Fu, S., Rowicka, M., Brasier, A.R., 2013. A probabilistic approach to learn chromatin architecture and accurate inference of the NF-kB/RelA regulatory network using ChIP-Seq. *Nucleic Acids Res.* 41, 7240–7259. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt493>
- Yao, H., Brick, K., Evrard, Y., Xiao, T., Camerini-Otero, R.D., Felsenfeld, G., 2010. Mediation of CTCF transcriptional insulation by DEAD-box RNA-binding protein p68 and steroid receptor RNA activator SRA. *Genes Dev.* 24, 2543–2555. <https://doi.org/10.1101/gad.1967810>
- Yashiki, S., Fujiyoshi, T., Arima, N., Osame, M., Yoshinaga, M., Nagata, Y., Tara, M., Nomura, K., Utsunomiya, A., Hanada, S., Tajima, K., Sonoda, S., 2001. HLA-A*26, HLA-B*4002, HLA-B*4006, and HLA-B*4801 alleles predispose to adult T cell leukemia: the limited recognition of HTLV type 1 tax peptide anchor motifs and epitopes to generate anti-HTLV type 1 tax CD8(+) cytotoxic T lymphocytes. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 17, 1047–1061. <https://doi.org/10.1089/088922201300343735>

Bibliographie

- Yin, M.J., Christerson, L.B., Yamamoto, Y., Kwak, Y.T., Xu, S., Mercurio, F., Barbosa, M., Cobb, M.H., Gaynor, R.B., 1998. HTLV-I Tax protein binds to MEKK1 to stimulate I κ B kinase activity and NF- κ B activation. *Cell* 93, 875–884. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81447-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81447-6)
- Ying, Y., Wang, X.-J., Vuong, C.K., Lin, C.-H., Damianov, A., Black, D.L., 2017. Splicing activation by Rbfox requires self-aggregation through its tyrosine-rich domain. *Cell* 170, 312–323.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.022>
- Zentner, G.E., Henikoff, S., 2013. Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 20, 259–266. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2470>
- Zhang, L., Liu, M., Merling, R., Giam, C.-Z., 2006. Versatile reporter systems show that transactivation by human T-cell leukemia virus type 1 Tax occurs independently of chromatin remodeling factor BRG1. *J. Virol.* 80, 7459–7468. <https://doi.org/10.1128/JVI.00130-06>
- Zhang, Y., Qian, J., Gu, C., Yang, Y., 2021. Alternative splicing and cancer: a systematic review. *Signal Transduct. Target. Ther.* 6, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00486-7>
- Zhao, B., Barrera, L.A., Ersing, I., Willox, B., Schmidt, S.C.S., Greenfeld, H., Zhou, H., Mollo, S.B., Shi, T.T., Takasaki, K., Jiang, S., Cahir-McFarland, E., Kellis, M., Bulyk, M.L., Kieff, E., Gewurz, B.E., 2014. The NF- κ B Genomic Landscape in Lymphoblastoid B-cells. *Cell Rep.* 8, 1595–1606. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.07.037>
- Zhao, M., Joy, J., Zhou, W., De, S., Iii, W.H.W., Becker, K.G., Ji, H., Sen, R., 2018. Transcriptional outcomes and kinetic patterning of gene expression in response to NF- κ B activation. *PLOS Biol.* 16, e2006347. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006347>
- Zhao, W., Wang, L., Zhang, M., Wang, P., Zhang, L., Yuan, C., Qi, J., Qiao, Y., Kuo, P.C., Gao, C., 2011. NF- κ B- and AP-1-Mediated DNA Looping Regulates Osteopontin Transcription in Endotoxin-Stimulated Murine Macrophages. *J. Immunol.* 186, 3173–3179. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003626>
- Zhong, H., May, M.J., Jimi, E., Ghosh, S., 2002. The Phosphorylation Status of Nuclear NF- κ B Determines Its Association with CBP/p300 or HDAC-1. *Mol. Cell* 9, 625–636. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00477-X](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00477-X)
- Zhong, H., Voll, R.E., Ghosh, S., 1998. Phosphorylation of NF- κ B p65 by PKA stimulates transcriptional activity by promoting a novel bivalent interaction with the coactivator CBP/p300. *Mol. Cell* 1, 661–671. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80066-0](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80066-0)
- Zhou, M., Lu, H., Park, H., Wilson-Chiru, J., Linton, R., Brady, J.N., 2006. Tax interacts with P-TEFb in a novel manner to stimulate human T-lymphotropic virus type 1 transcription. *J. Virol.* 80, 4781–4791. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.10.4781-4791.2006>