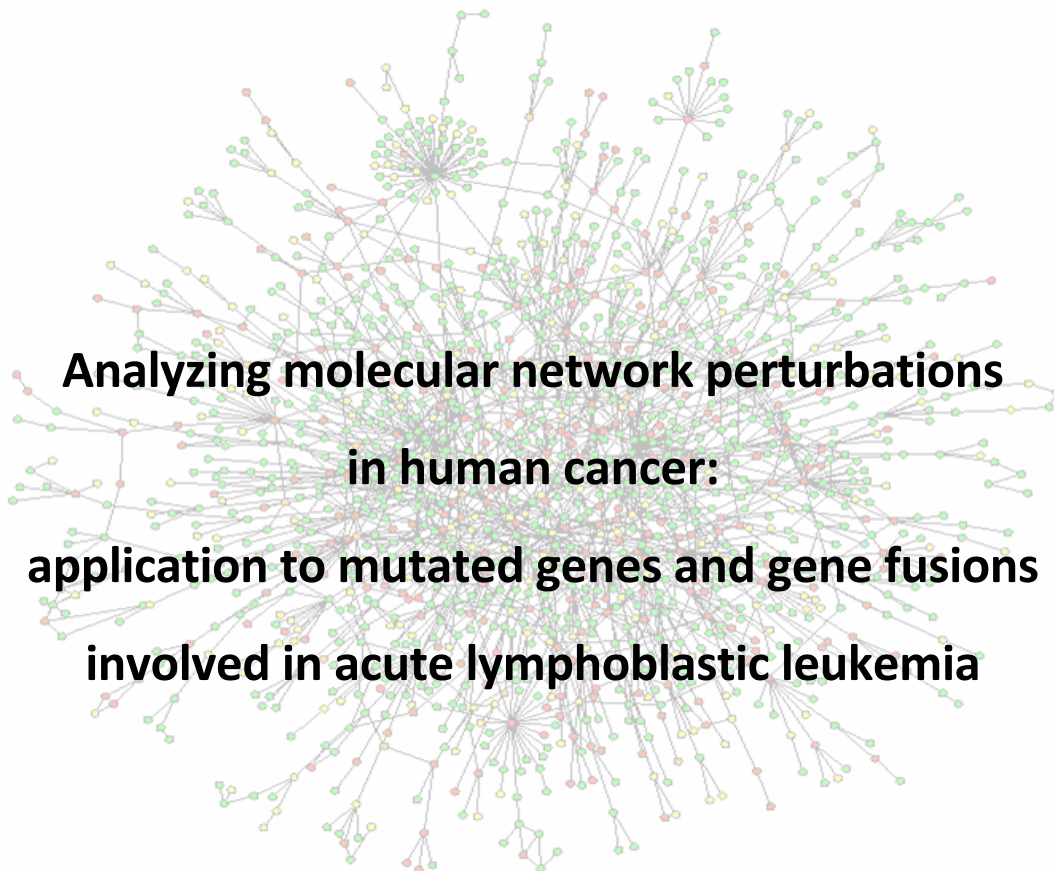




UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES  
FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT D'INFORMATIQUE



**Analyzing molecular network perturbations  
in human cancer:  
application to mutated genes and gene fusions  
involved in acute lymphoblastic leukemia**

Thèse présentée par

**Léon Juvénal Hajingabo**

en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences

2014

This thesis has been written under the supervision of

Prof. Gianluca Bontempi and

Prof. Jacques van Helden.

The members of the Jury are:

- Prof. Gianluca Bontempi (Université Libre de Bruxelles, Belgium)
- Prof. Jacques van Helden (Université Libre de Bruxelles, Belgium)
- Prof. Tom Lenaerts (Université Libre de Bruxelles, Belgium)
- Prof. Bruno André (Université Libre de Bruxelles, Belgium)
- Prof. Pierre Dupont (Université Catholique de Louvain, Belgium)
- Prof. Jean-Claude Twizere (Université de Liège, Belgium)
- Dr. Nicolas Simonis (Université Libre de Bruxelles, Belgium)

---

## RÉSUMÉ

---

Le séquençage du génome humain et l'émergence de nouvelles technologies de génomique à haut débit, ont initié de nouveaux modèles d'investigation pour l'analyse systématique des maladies humaines. Actuellement, nous pouvons tenter de comprendre les maladies tel que le cancer avec une perspective plus globale, en identifiant des gènes responsables des cancers et en étudiant la manière dont leurs produits protéiques fonctionnent dans un réseau d'interactions moléculaires. Dans ce contexte, nous avons collecté les gènes spécifiquement liés à la Leucémie Lymphoblastique Aiguë (LLA), et identifié de nouveaux partenaires d'interaction qui relient ces gènes clés associés à la LLA tels que *NOTCH1*, *FBW7*, *KRAS* et *PTPN11*, dans un réseau d'interactions. Nous avons également tenté de prédire l'impact fonctionnel des variations génomiques tel que des fusions de gènes impliquées dans LLA. En utilisant comme modèles trois différentes translocations chromosomiques *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*), *BCR-ABL1*, et *E2A-PBX1* (*TCF3-PBX1*) fréquemment identifiées dans des cellules B LLA, nous avons adapté une approche de prédiction d'oncogènes afin de prédire des perturbations moléculaires dans la LLA. Nous avons montré que les circuits transcriptomiques dépendant de Myc et JunD sont spécifiquement dérégulés suite aux fusions de gènes *TEL-AML1* et *TCF3-PBX1*, respectivement. Nous avons également identifié le mécanisme de transport des ARNm dépendant du facteur NXF1 comme une cible directe de la protéine de fusion TCF3-PBX1. Grâce à cette approche combinant les données interactomiques et les analyses d'expression génique, nous avons fourni un nouvel aperçu à la compréhension moléculaire de la Leucémie Lymphoblastique Aiguë.

---

## SUMMARY

---

The sequencing of the human genome and the parallel emergence of novel high-throughput technologies, have initiated new models of investigation relevant to the systematic analysis of human diseases. We can now attempt to understand diseases such as cancer from a more global perspective, by identifying cancer genes and studying how their protein products function in highly interconnected macromolecular networks. In this context, we collected cancer genes specifically implicated in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), and identified novel interacting partners that link key ALL-cancer genes such as *NOTCH1*, *FBW7*, *KRAS* and *PTPN11*, in an interconnected network. We also attempted to predict functional impact of genomic variations such as gene fusions in ALL. Using as models three different chromosomal translocations *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*), *BCR-ABL1*, and *E2A-PBX1* (*TCF3-PBX1*) frequently found in B-cell ALL, we developed an approach to extract from gene expression changes, perturbed molecular interactions. We showed that the Myc and JunD transcriptional circuits are specifically deregulated following *TEL-AML1* and *TCF3-PBX1* gene fusions, respectively. We also identified the bulk mRNA NXF1-dependent machinery as a direct target for the TCF3-PBX1 fusion protein. Through a novel approach combining interactome data and gene expression analyses, we provided new insight towards the molecular understanding of acute lymphoblastic leukemia.