



**Selin Jessa, PhD**

Ancienne doctorante en sciences quantitatives de la vie, Université McGill

Poste actuel : Chercheuse postdoctorale en génétique, Université de Stanford



**Antonella De Cola, PhD**

Chercheuse postdoctorale en oncologie, Université de Cambridge



**Bhavyaa Chandarana, BSc**

Doctorante en génétique humaine, Université McGill

Laboratoire de Claudia Kleinman, Institut Lady Davis de recherches médicales



**Claudia Kleinman, PhD**

Chercheuse principale, Institut Lady Davis de recherches médicales

Professeure agrégée, Département de génétique humaine, Université McGill

**CANCER  
RESEARCH**

## **FOXR2 cible les lignées neurales LHX6+/DLX+ pour provoquer des neuroblastomes du SNC**

Selin Jessa, Antonella De Cola, Bhavyaa Chandarana, Michael McNicholas, Steven Hébert, Adam Ptack, Damien Faury, Jessica W Tsai, Andrey Korshunov, Timothy N Phoenix, Benjamin Ellezam, David T W Jones, Michael D Taylor, Pratiti Bandopadhyay, Manav Pathania, Nada Jabado, et Claudia L Kleinman.

Le neuroblastome du système nerveux central avec activation de FOXR2 (NB-FOXR2) est une tumeur de haut grade des hémisphères cérébraux et une entité moléculaire récemment identifiée. Les tumeurs expriment des marqueurs neuronaux et gliaux, ce qui entraîne souvent des erreurs de diagnostic, et il existe peu d'informations sur le rôle de FOXR2 dans leur genèse.

Afin d'identifier leurs origines cellulaires, nous avons profilé les transcriptomes des tumeurs NB-FOXR2 au niveau global et au niveau de la cellule unique, et nous avons intégré ces profils à de vastes références de cellules uniques du cerveau normal. Les tumeurs NB-FOXR2 correspondent à des lignées LHX6+/DLX+ dérivées de l'éminence ganglionnaire médiane, un domaine progéniteur dans le télencéphale ventral. Le ciblage prénatal in vivo de *Foxr2* sur les éminences ganglionnaires chez la souris a induit des tumeurs corticales postnatales récapitulant les signatures moléculaires spécifiques de NB-FOXR2 chez l'homme. Le profilage de la liaison de *Foxr2* sur la chromatine dans les modèles murins a révélé une association avec les réseaux transcriptionnels ETS, ainsi qu'une liaison directe de *Foxr2* à des facteurs de transcription clés qui coordonnent l'initiation de la gliogenèse.

Ces données indiquent que les NB-FOXR2 proviennent de lignées d'interneurones LHX6+/DLX+, une lignée d'origine distincte de celle d'autres tumeurs cérébrales induites par FOXR2, soulignent la susceptibilité des interneurones dérivés du télencéphale ventral à l'oncogenèse induite par FOXR2, et suggèrent que l'activation de programmes gliaux induite par FOXR2 peut expliquer les caractéristiques mixtes neuronales et oligodendrogiales de ces tumeurs.

Cette étude vient s'ajouter à un nombre croissant de preuves de l'implication des interneurones dans les pathologies cérébrales. Plus largement, elle souligne que le profilage systématique du développement cérébral est une approche efficace pour orienter le ciblage oncogénique en vue d'une modélisation in vivo, essentielle pour l'étude des tumeurs rares et le développement de thérapies.