

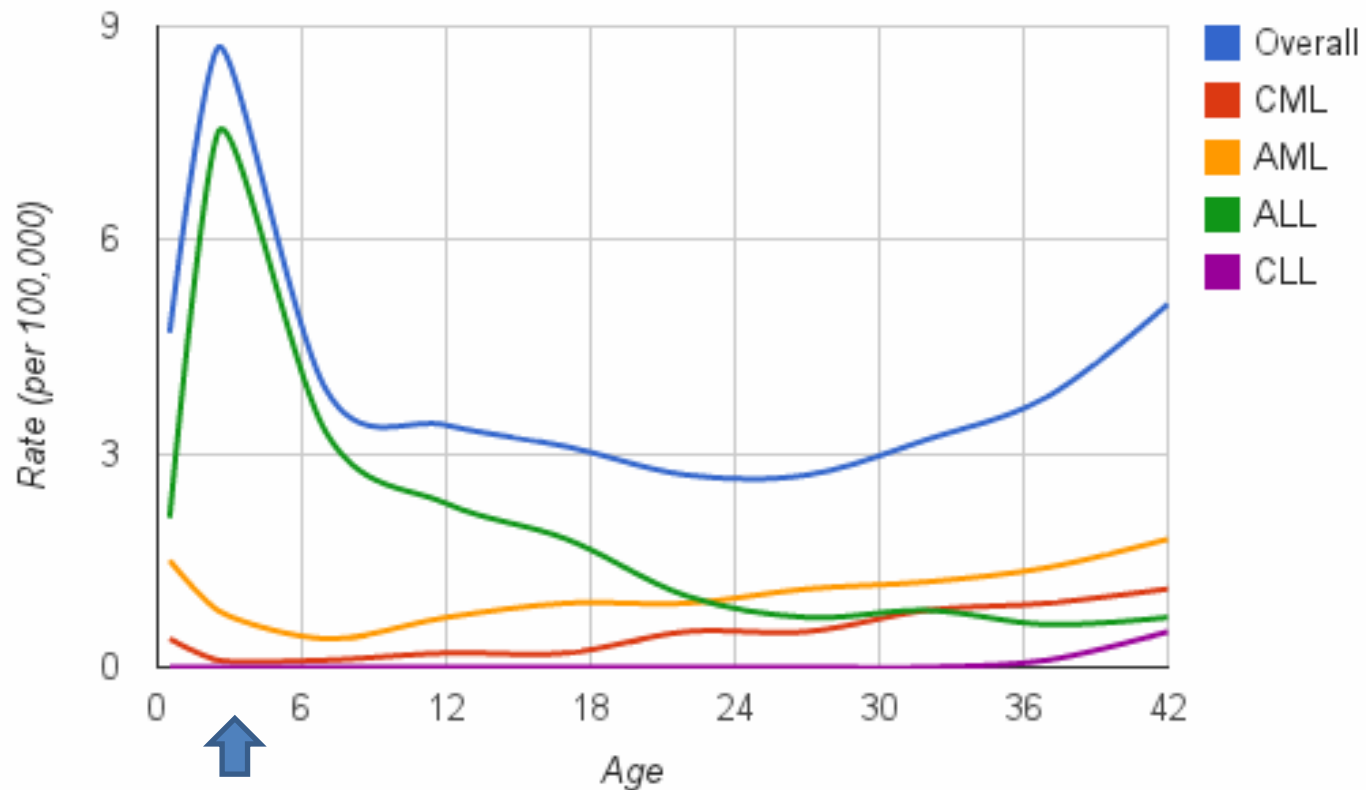
Prédisposition aux leucémies



Yoann Vial

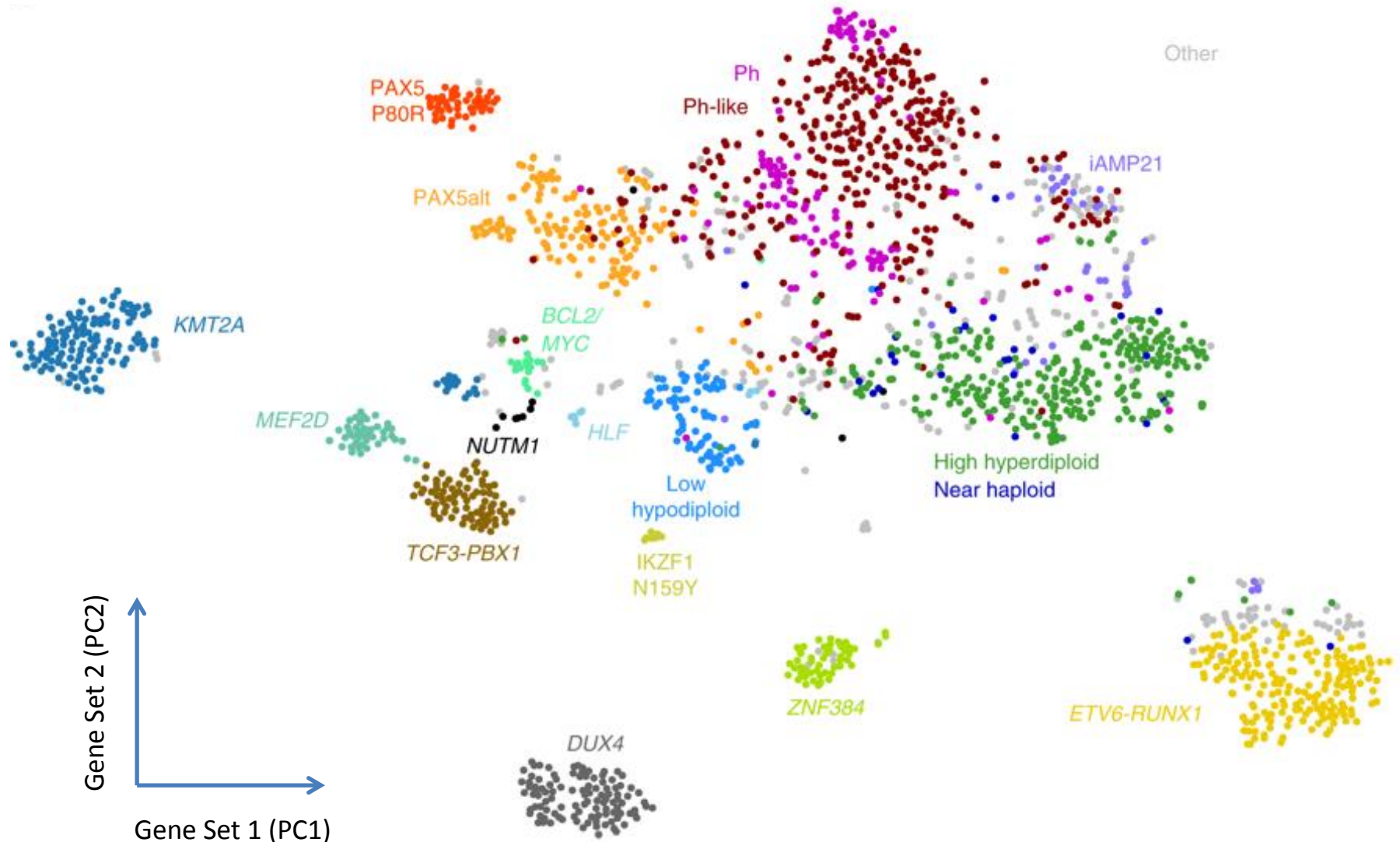
CHU Robert Debré – Département de Génétique
INSERM UMR-S1131 – Institut Universitaire d'Hématologie

Leucémie aigüe lymphoblastique

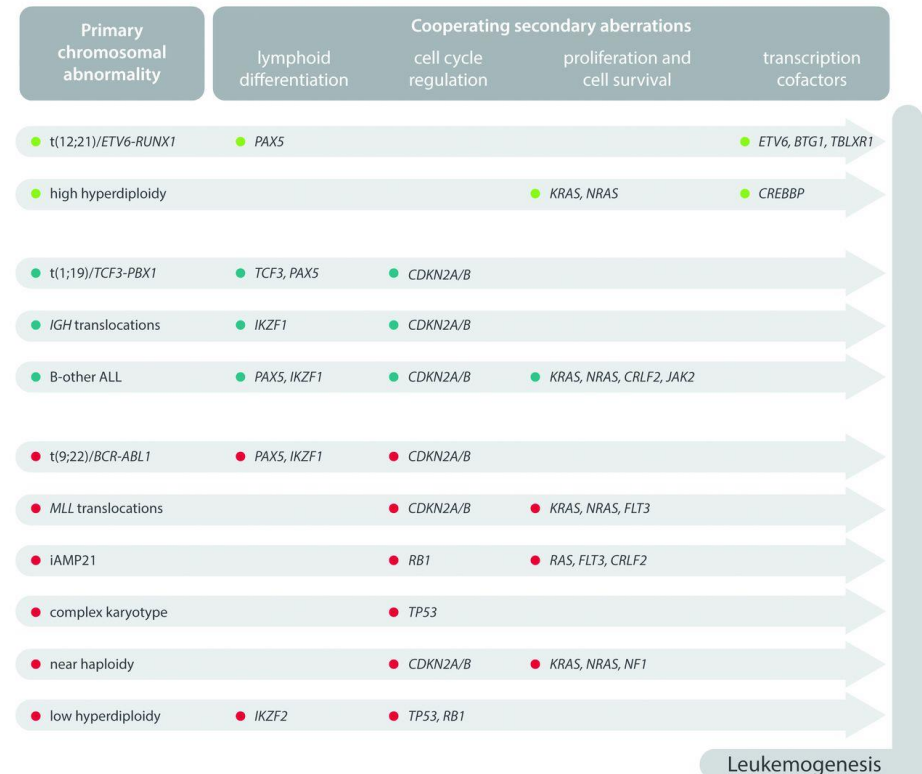
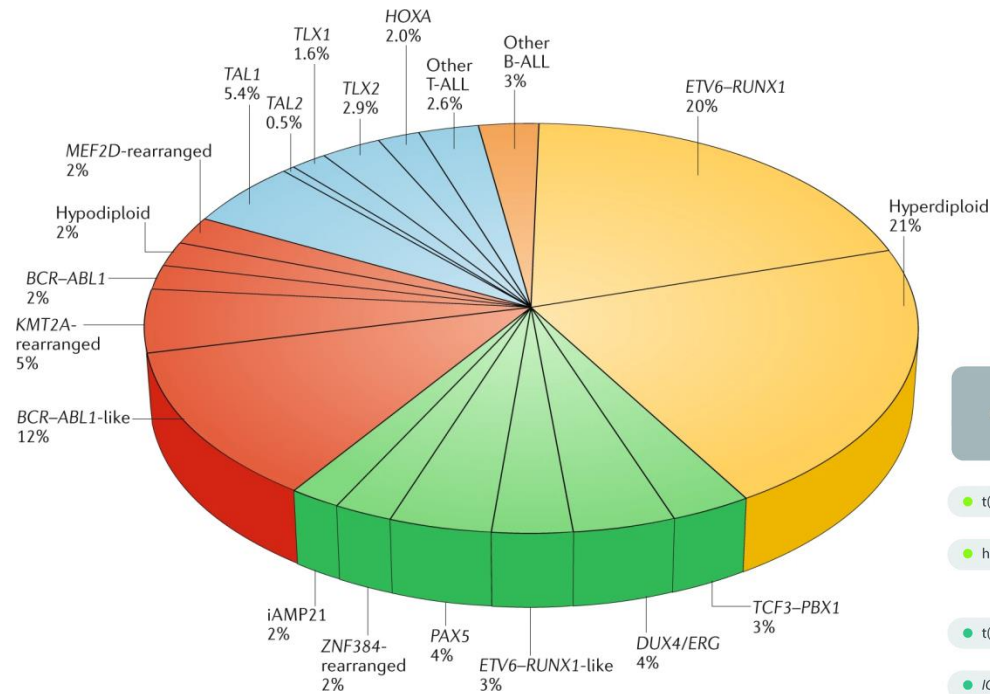


Leucémie aigüe lymphoblastique

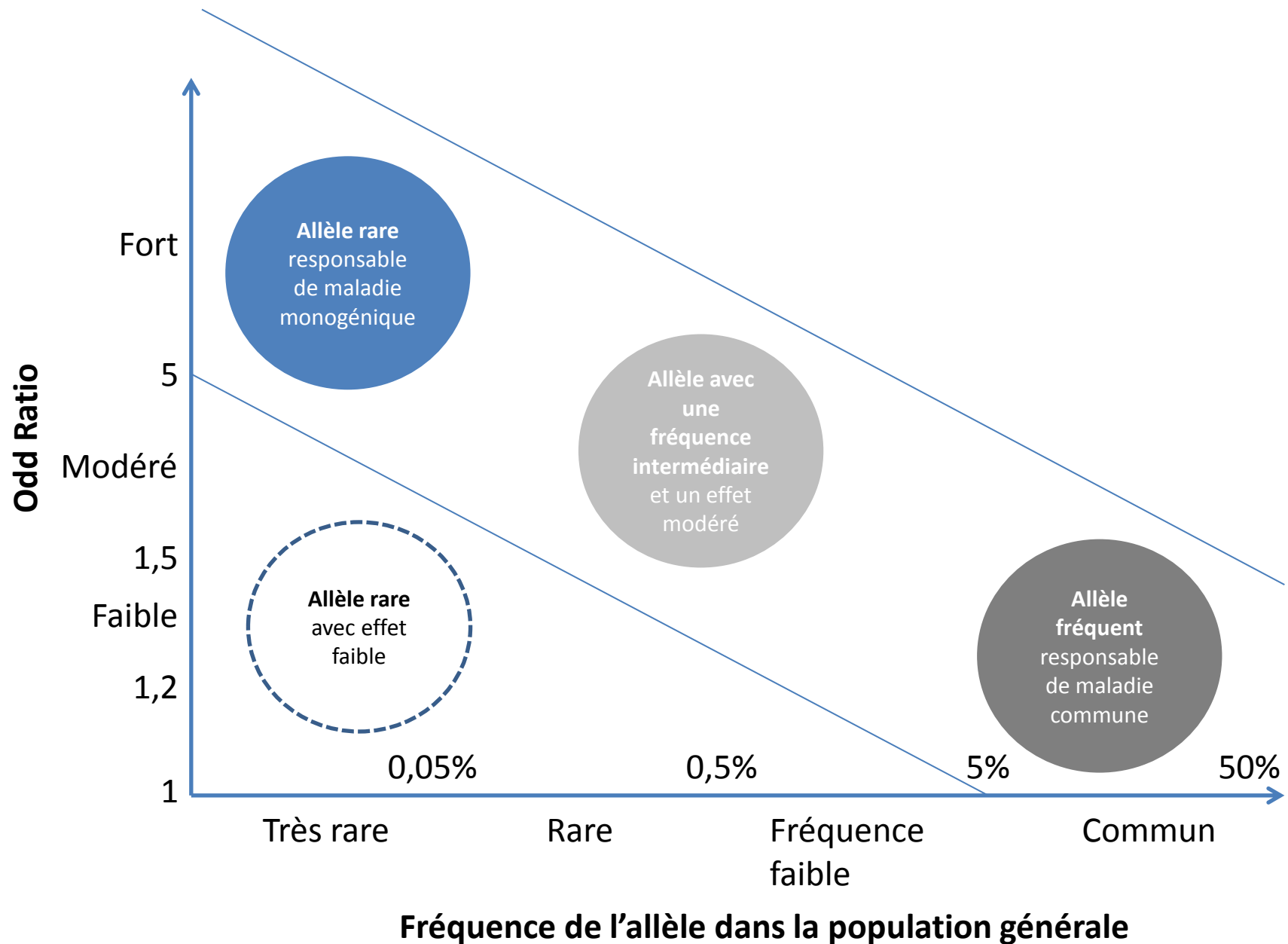
RNA-seq sur 1988 LAL-B



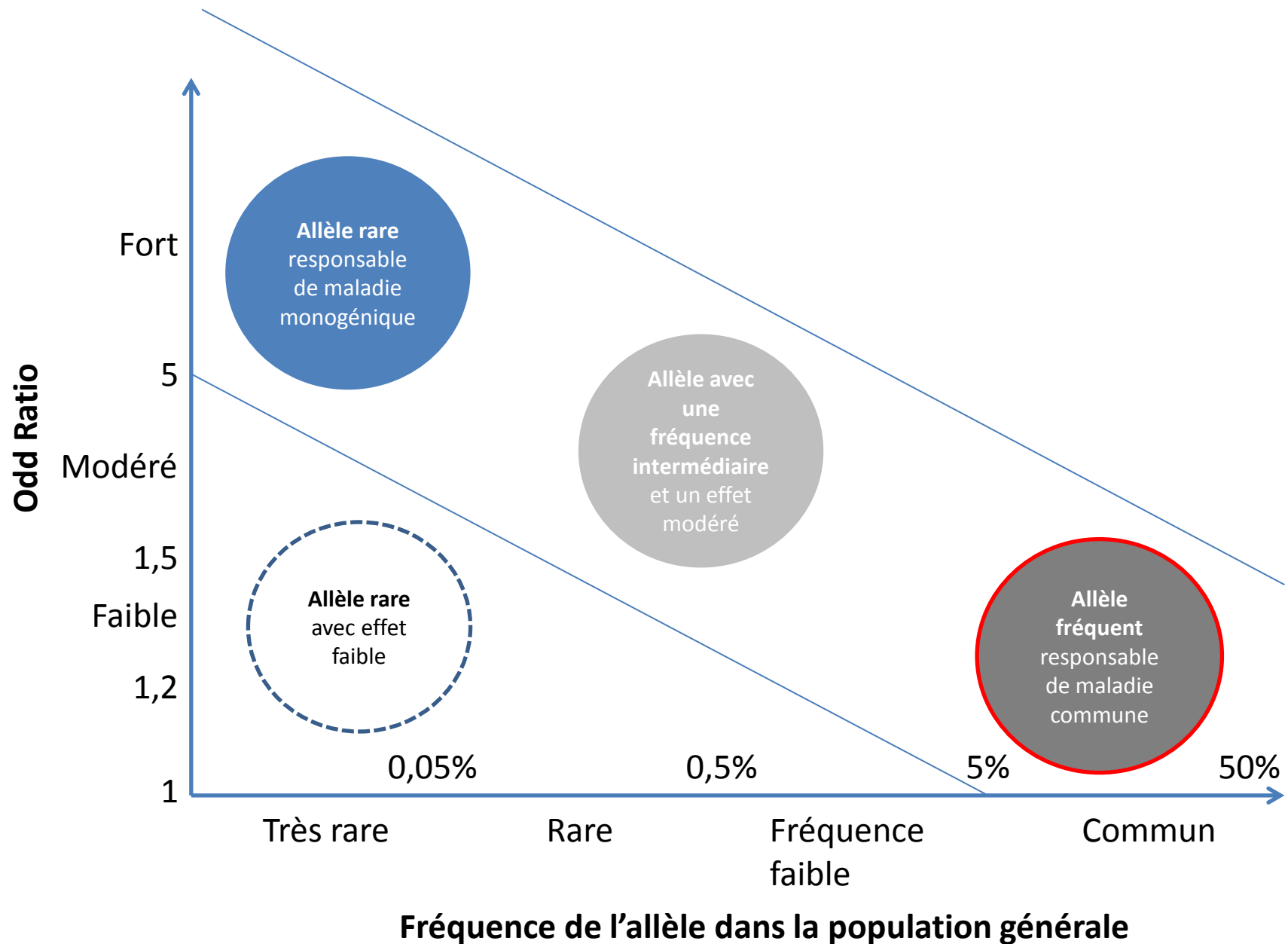
Leucémie aigüe lymphoblastique



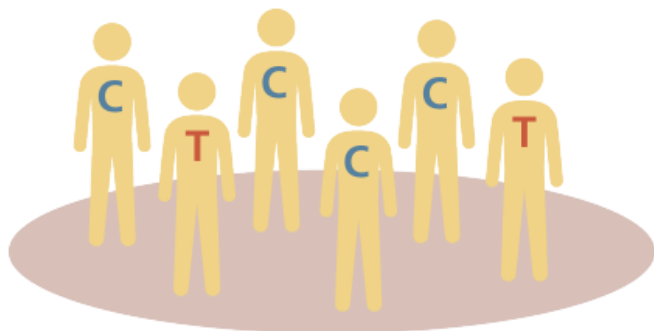
Génétique des prédispositions



Génétique des prédispositions

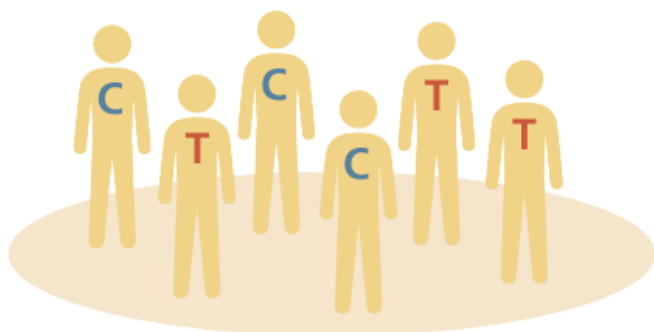
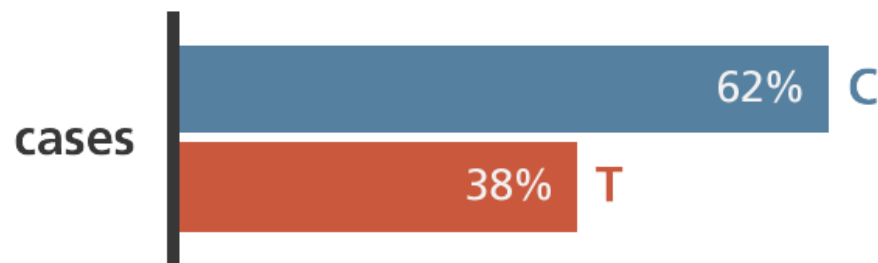


GWAS



cases (n=1,000)

Personnes avec une leucémie

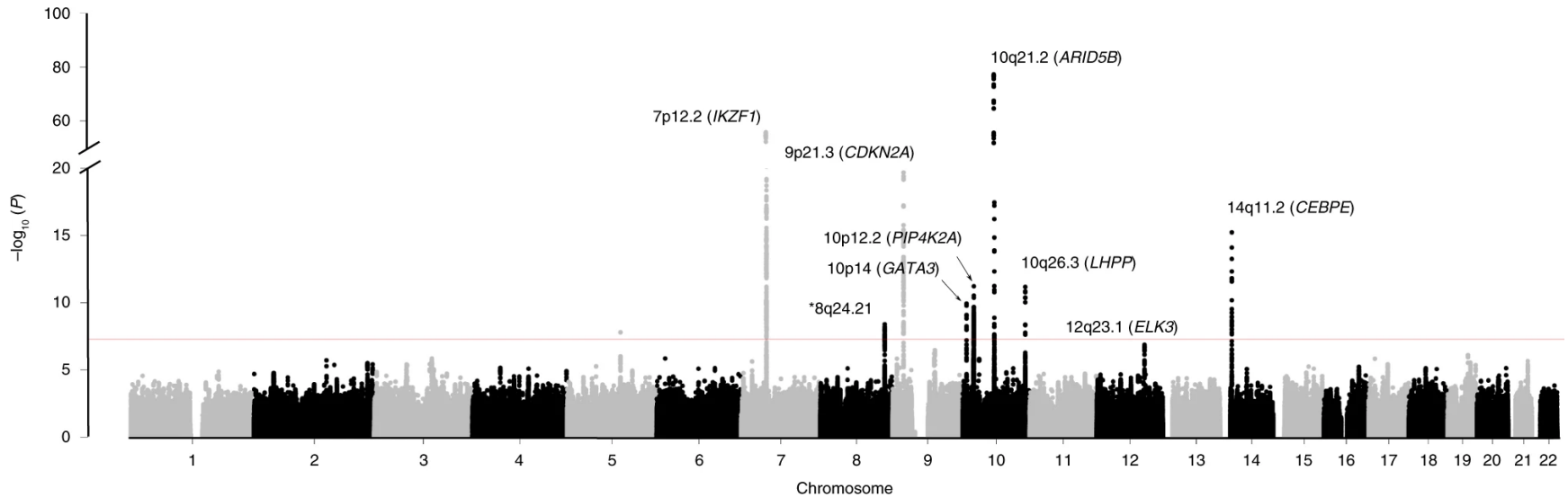


controls (n=1,000)

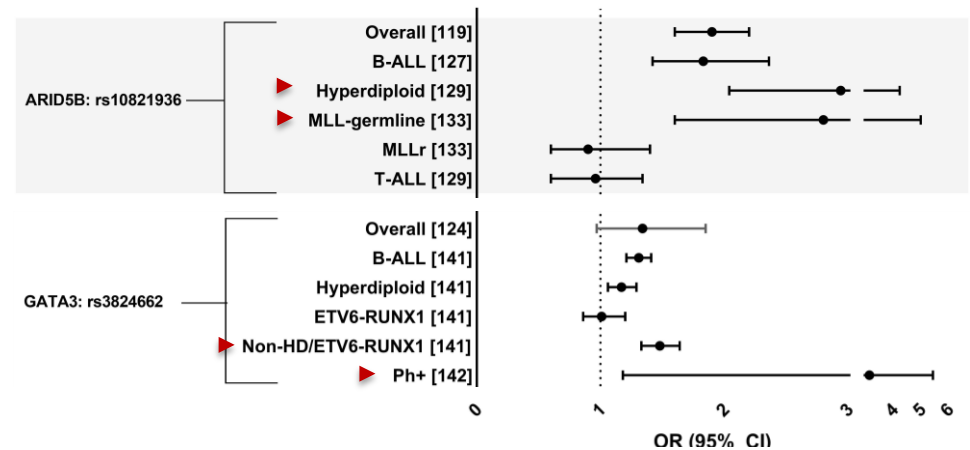
Personnes sans leucémie



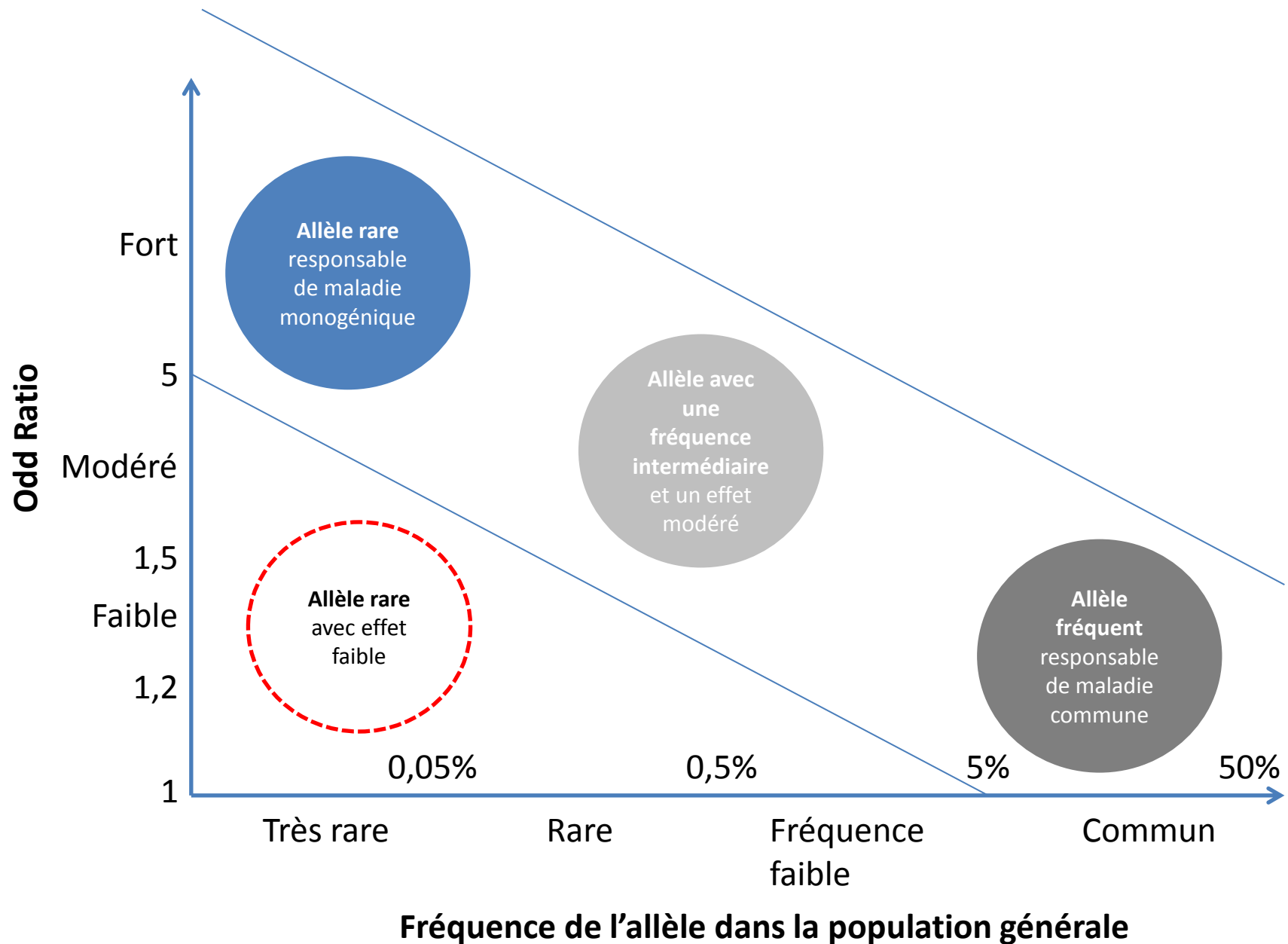
GWAS dans les LAL



Gene	Risk allele frequency (Caucasian control pop.)	Odd ratio
<i>IKZF1</i>	0.27	1.69
<i>ARID5B</i>	0.34	1.65
<i>CEBPE</i>	0.52	1.34
<i>GATA3</i>	0.20	1.31



Génétique des prédispositions



Maladies du développement prédisposant aux LAL

Variant
rare



Pénétrance faible



Pénétrance élevée

Down
syndrome
1/1000;
tri21

Noonan,
1/2000;
PTPN11,
SOS1

Börjeson–
Forssman–
Lehmann
PHF6

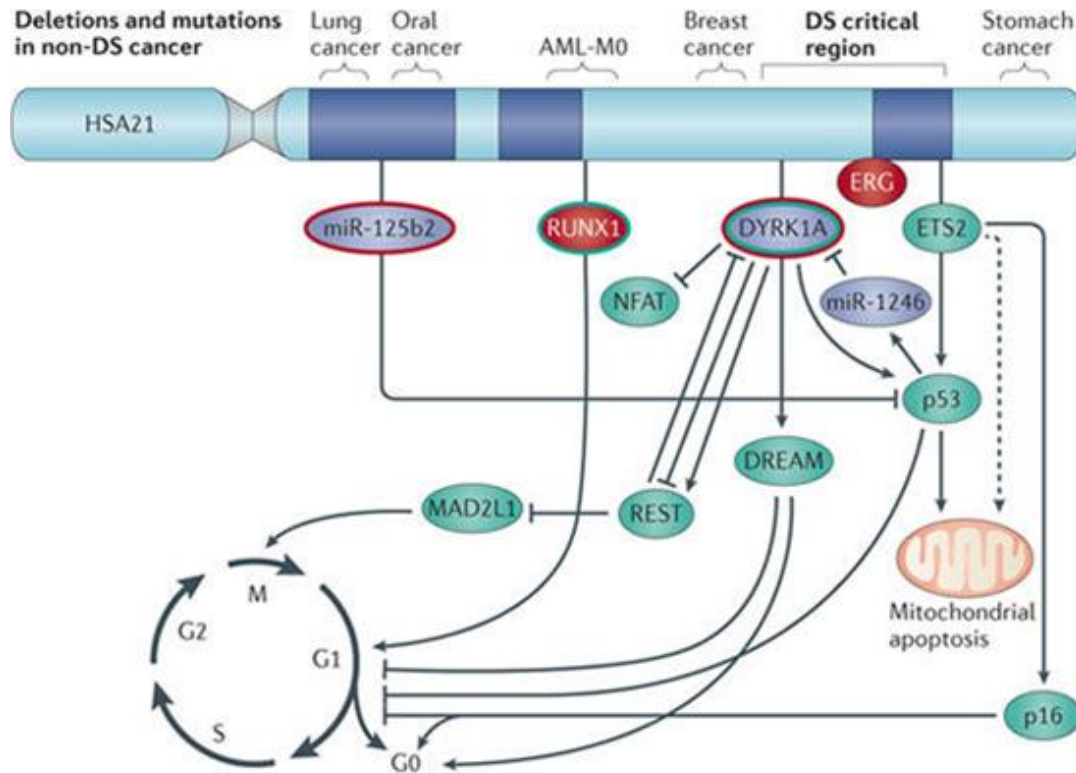
Weaver,
<1/1M;
EZH2

Sotos,
1/14000;
NSD1

Rubinstein–Taybi
1-9/100000;
CREBBP, EP300

Syndromes with moderate clinical, but biologically highly plausible ALL association

T21 et Leucémies

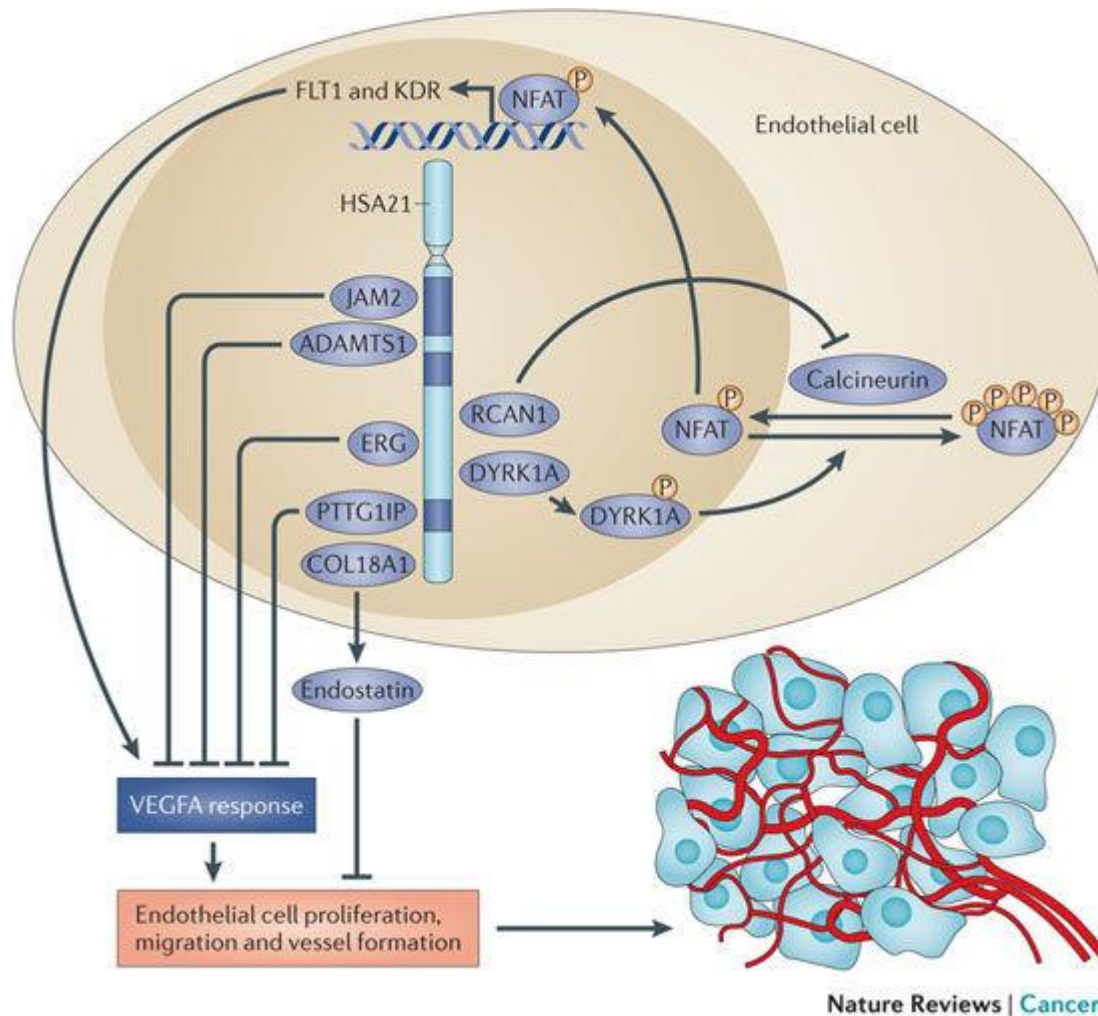


Risque x50 de développer une leucémie ALL ou AML

- Instabilité chromosomique (générale aux aneuploïdies)
- Oncogènes sur le chromosome 21 (région dupliquée dans de nombreux cancers (testicules, ovaires, ALL (22%), AML(5%))

Nature Reviews | Cancer

T21 et Leucémies

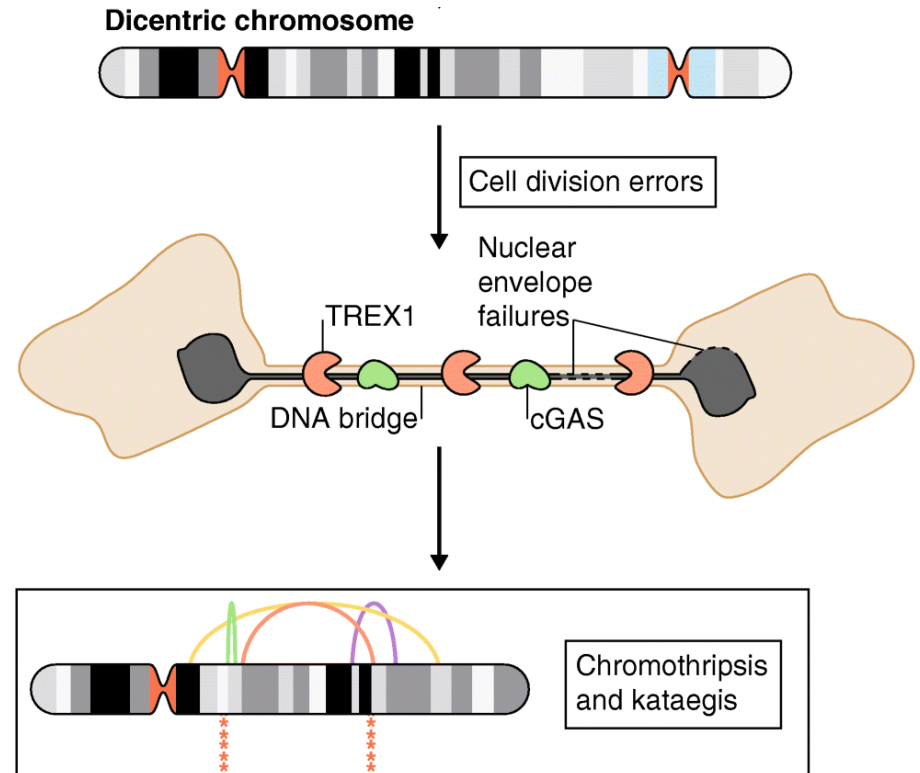
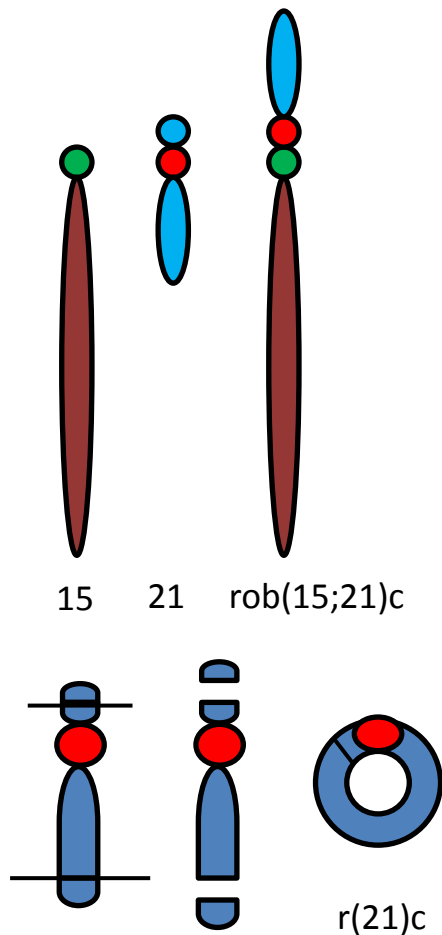


Paradoxe des tumeurs solides

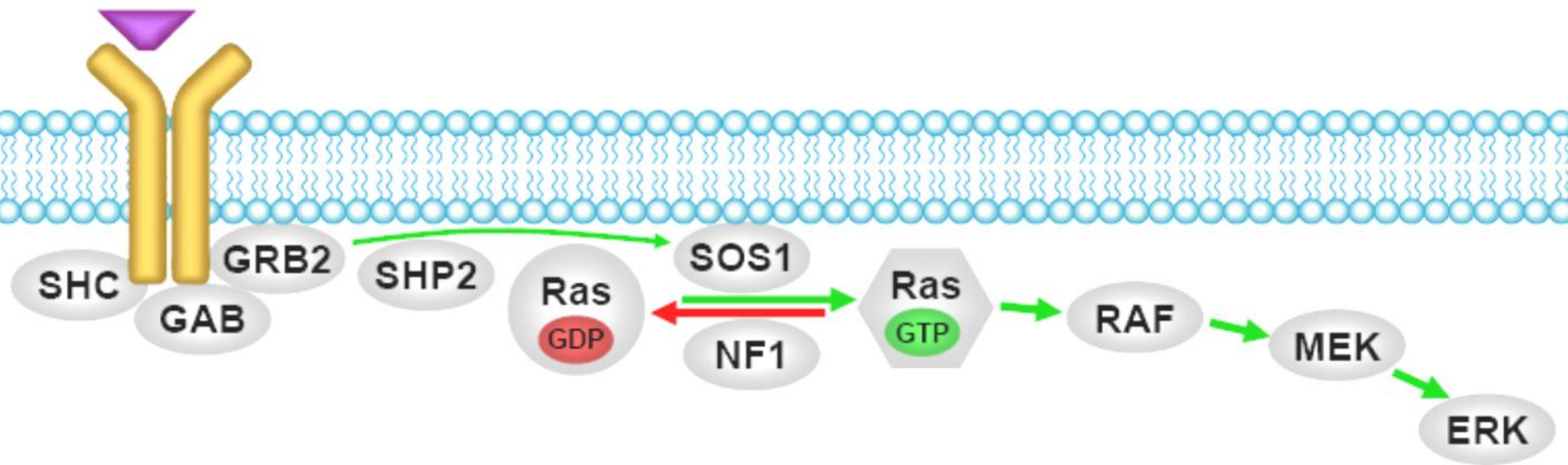
Anomalies cytologiques et LAL

Incidence ~ 1:100,000-200,000 naissances

Risque de développer iAMP21-ALL x2700



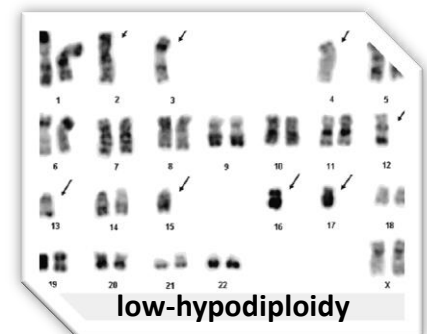
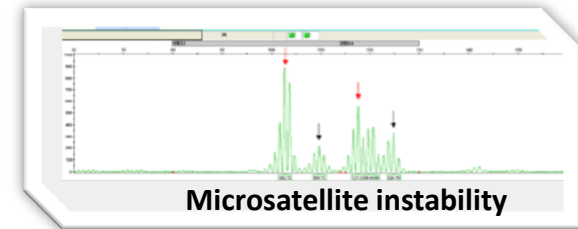
Syndrome de Noonan et LAL



- 6 ALL in 1176 consecutive patients with NS
- *European cohort* : *PTPN11* (n=15) – *SOS1* (n=2)
- Duplication of *PTPN11*^{mut} in 2 patients (driver)
- 13/17 HeH-BCP-ALL
 - **Specific biology**
 - Higher risk of therapy-induced MDS/AML (n=4)

Les syndromes avec un risque de cancer élevé

- **Ataxia telangiectasia (ATM)**
 - AR, T-ALL/NHL, immunodeficiency, neurological phenotype
- **Nijmegen breakage syndrome (NBS1)**
 - AR, T-ALL/NHL, immunodeficiency, microcephaly
- **Bloom syndrome (BLM)**
 - AR, immunodeficiency, microcephaly
- **Fanconi anemia**
 - AR, BMF, microcephaly
- **Constitutional mismatch repair deficiency (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)**
 - AR, mainly T-cell ALL, CAL spots
- **Li-Fraumeni Syndrome (TP53)**
 - AD, 50% in low-hypodiploid BCP-ALL (32-39 chr.) but other karyotypes also occur
 - *de novo* mutations occur in ~10%–20% of LFS cases



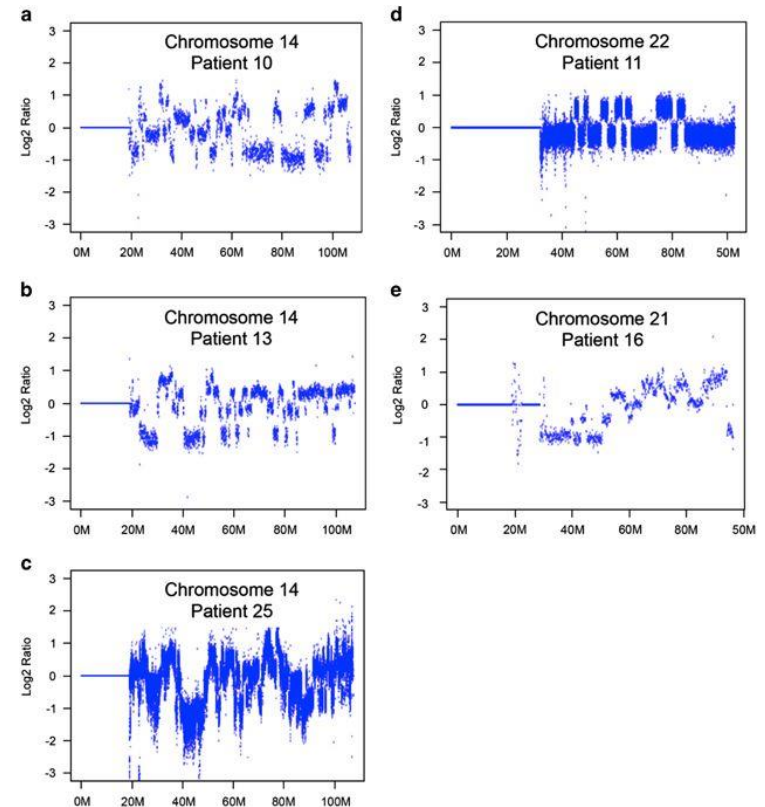
Signature biologique

Leukemia (2017) 31, 2048–2056
© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0887-6924/17
www.nature.com/leu

ORIGINAL ARTICLE

Genomic profiling of Acute lymphoblastic leukemia in ataxia telangiectasia patients reveals tight link between *ATM* mutations and chromothripsis

M Ratnaparkhe^{1,25}, M Hlevnjak^{1,25}, T Kolb¹, A Jauch², KK Maass¹, F Devens¹, A Rode¹, V Hovestadt¹, A Korshunov³, A Pastorczak⁴, W Mlynarski⁴, S Sungalee⁵, J Korbel⁶, J Hoell⁶, U Fischer⁶, T Milde^{7,8}, C Kramm^{9,10}, M Nathrath^{11,12}, K Chrzanosowska¹³, E Tausch¹⁴, M Takagi¹⁵, T Taga¹⁶, S Constantini¹⁷, J Loeffen¹⁸, J Meijerink¹⁹, S Zielen²⁰, G Gohring²¹, B Schlegelberger²¹, E Maass²², R Siebert²³, J Kunz²⁴, AE Kulozik⁸, B Worst^{8,24}, DT Jones^{8,24}, SM Pfister^{8,24}, M Zapatka¹, P Lichter¹ and A Ernst¹

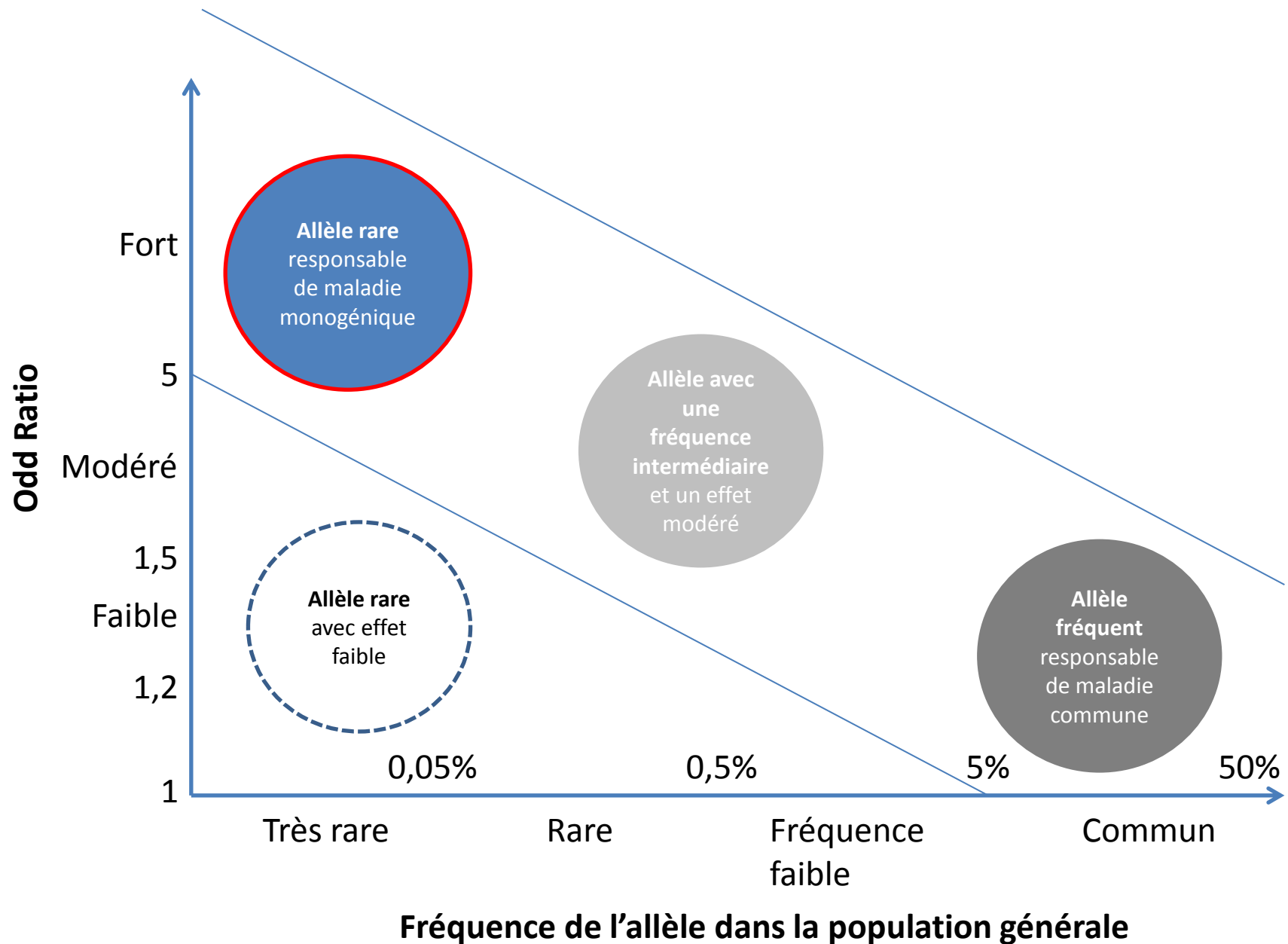


T-ALL in patients with Ataxia Telangectasia

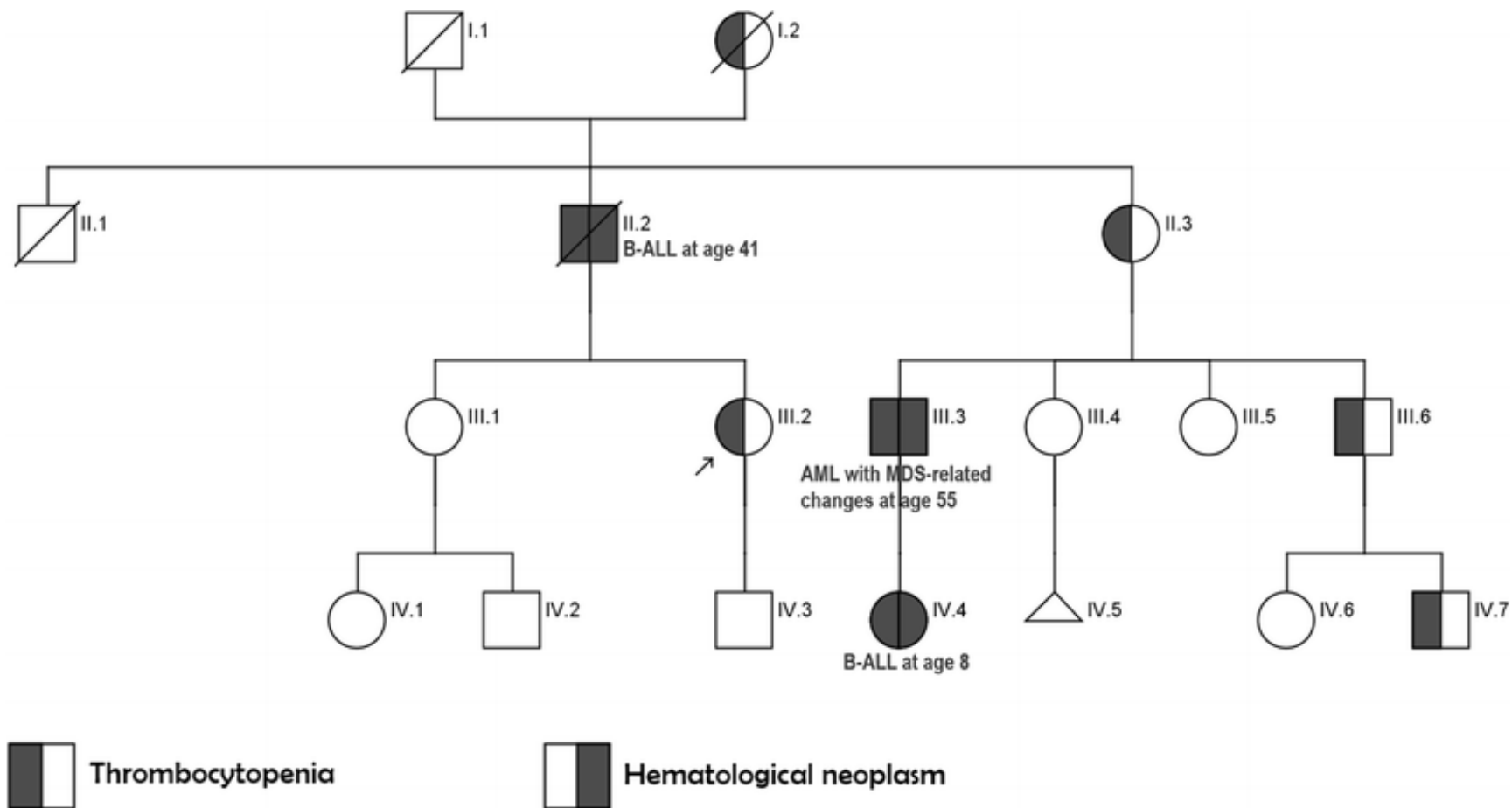
10 to 100 réarrangements in a single chromosome(CGH)

NB : absent from patients with Nijmegen-breakage syndrome (NBS)

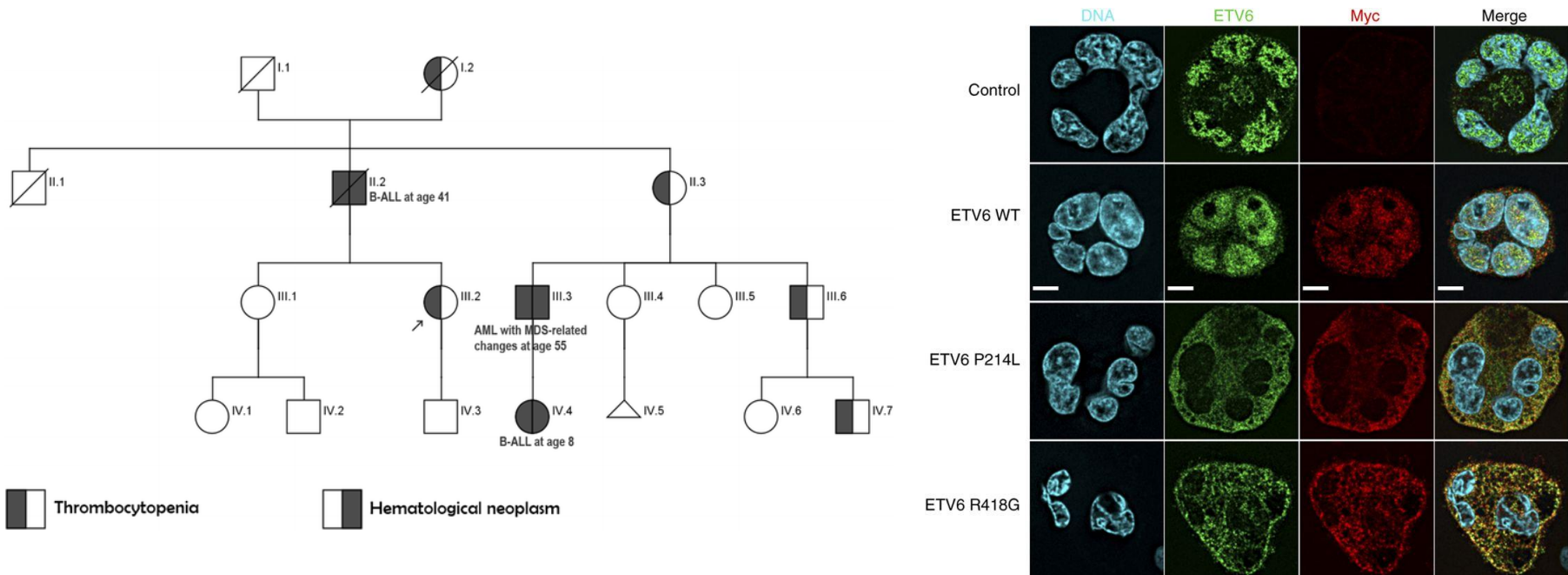
Génétique des prédispositions



ETV6

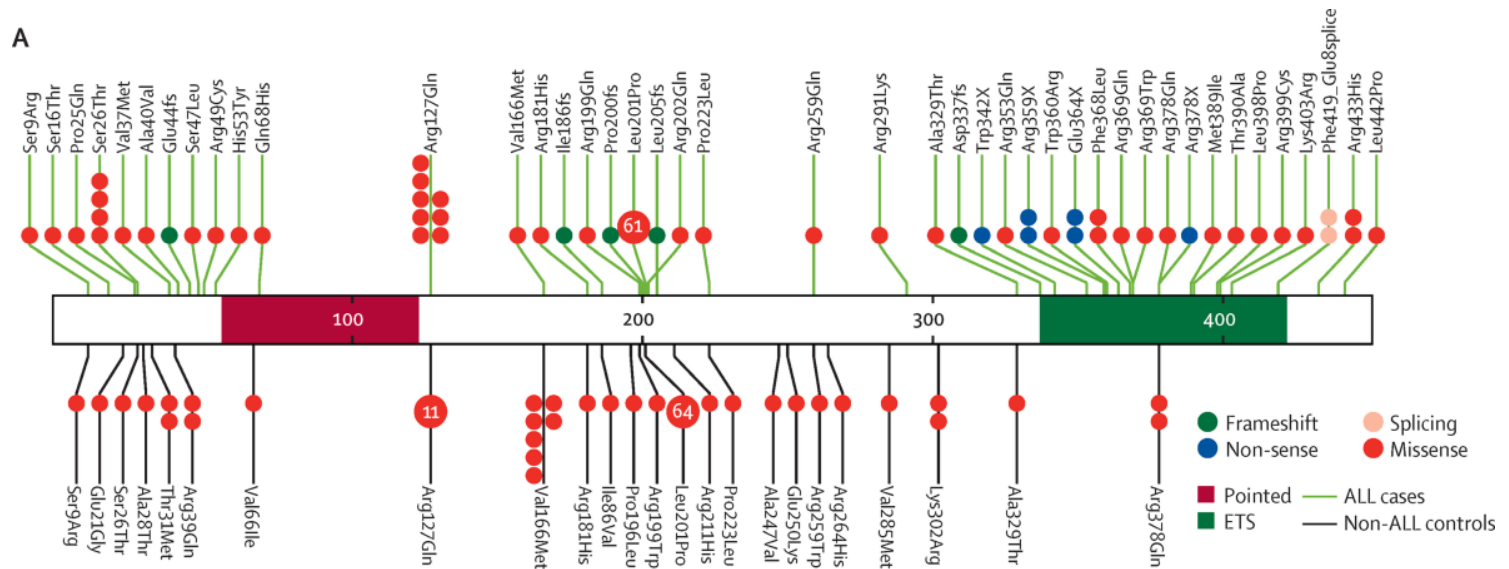


ETV6



- Transmission AD (effet dominant négatif)
- Thrombopénies modérées (32-118 G/l) de pénétrance variable,
- Plaquettes de taille normale ou augmentée
- Phénocopies (*RUNX1*, *ANKRD26*)
- LAL ou MDS (2:1)
- Tumeurs solides (carcinomes coliques, ...)

ETV6



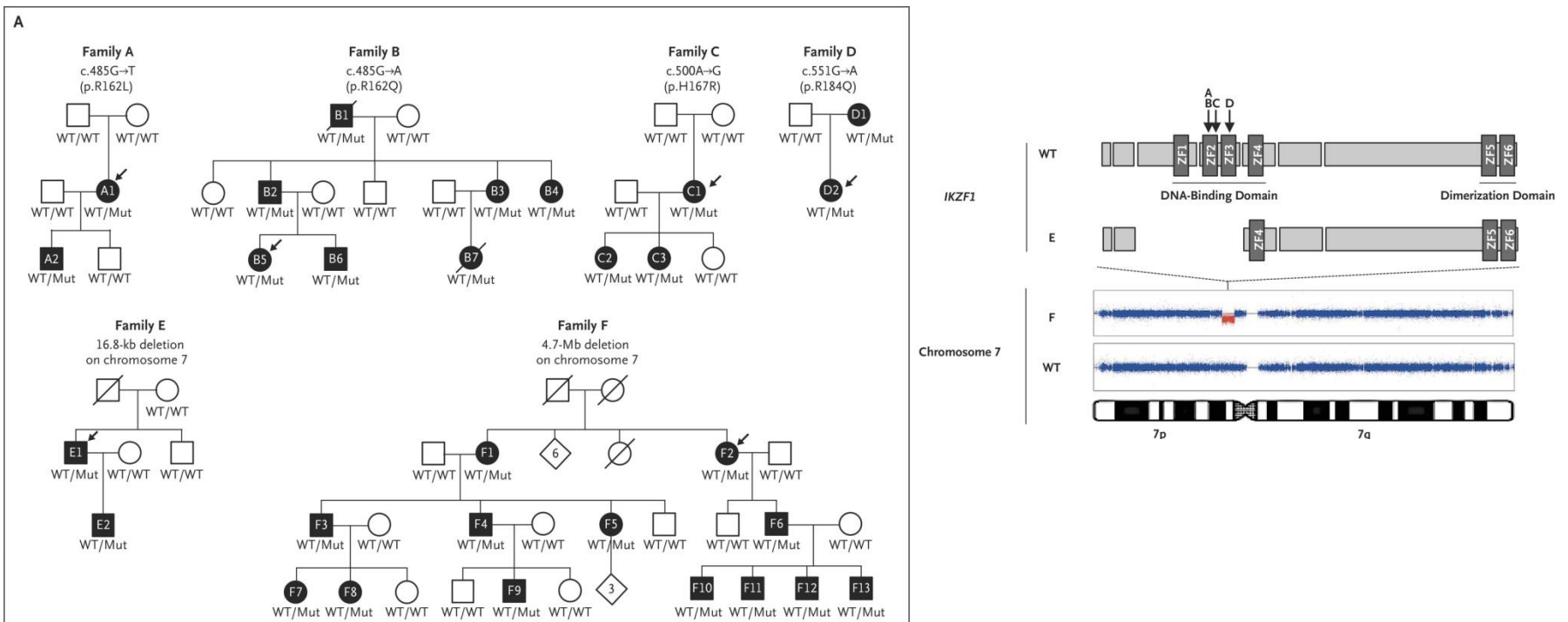
4405 LAL

- 31 variants exoniques
- 4 non sens, 21 faux-sens, 1 site d'épissage et 5 frameshift
- 35 familles (env. 1%)
- Plus vieux
- 10.2 years [IQR 5.3–13.8] vs 4.7 years [3.0–8.7]; $p=0.017$
- LAL hyperdiploïdes
- 9 [64%] of 14 cases vs 538 [27%] of 2007 cases; $p=0.0050$

IKZF1

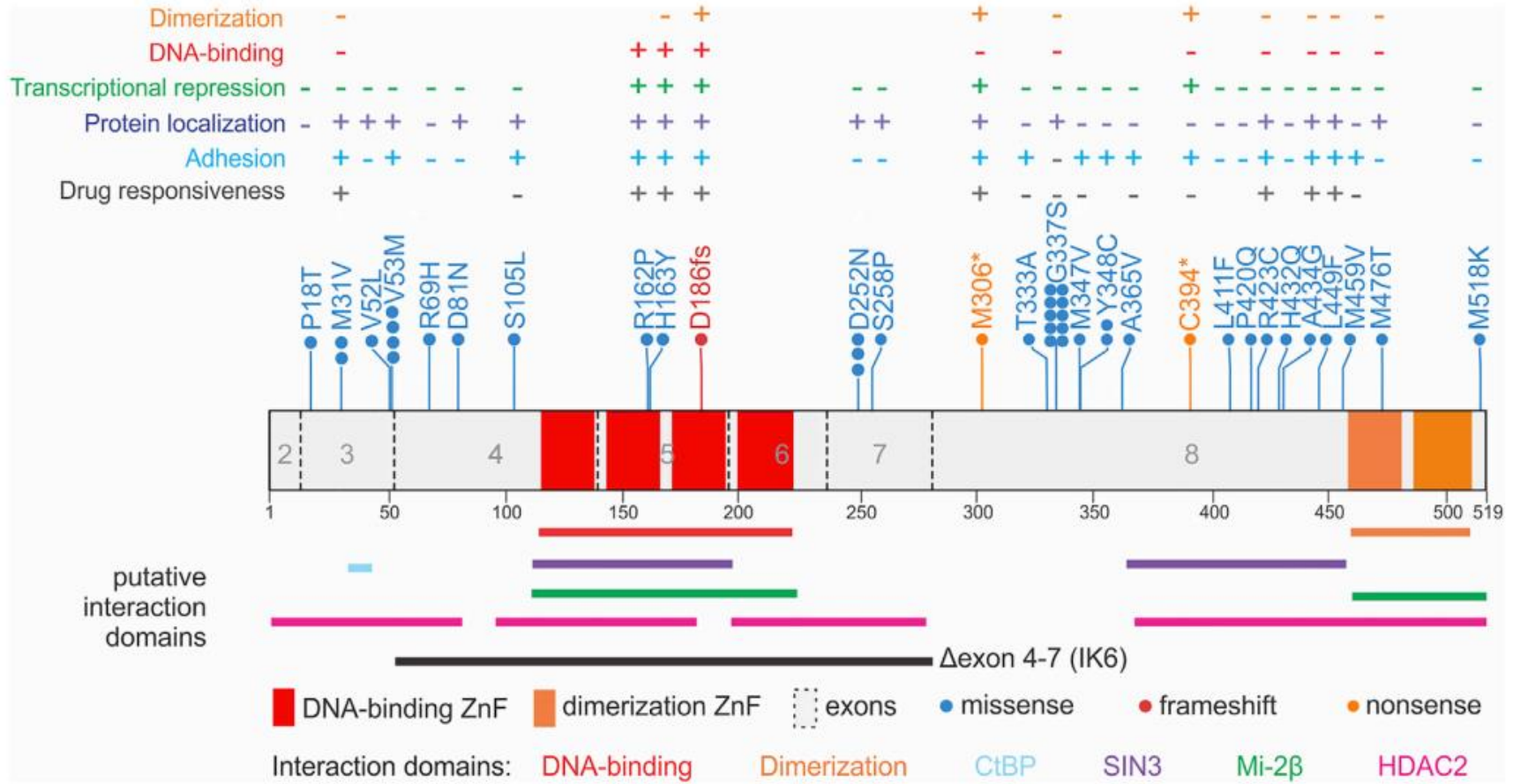
Mutations hétérozygotes du facteur de transcription IKAROS

- **Forme autosomique dominante de DICV** avec perte progressive des lymphocytes B et des immunoglobulines sériques.
- **Leucémie lymphoblastique aigüe** chez 2 des 29 patients.

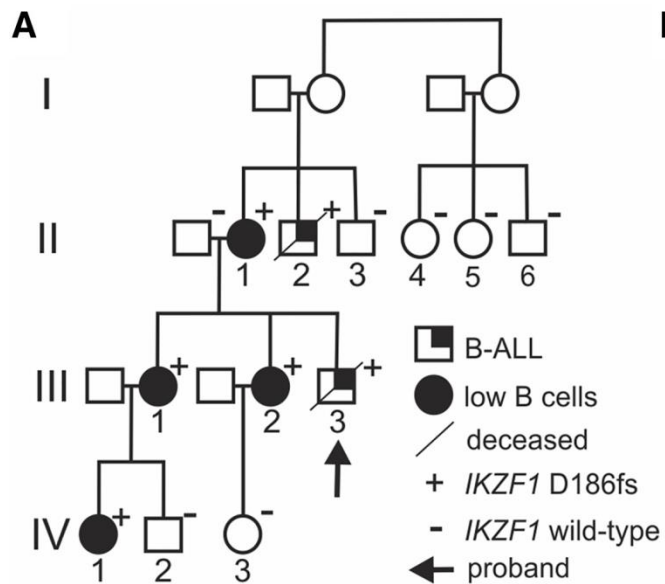


IKZF1

**IKZF1 germline mutation in 45 cases
from a cohort 4,963 cases of childhood leukemia (1%)**



IKZF1

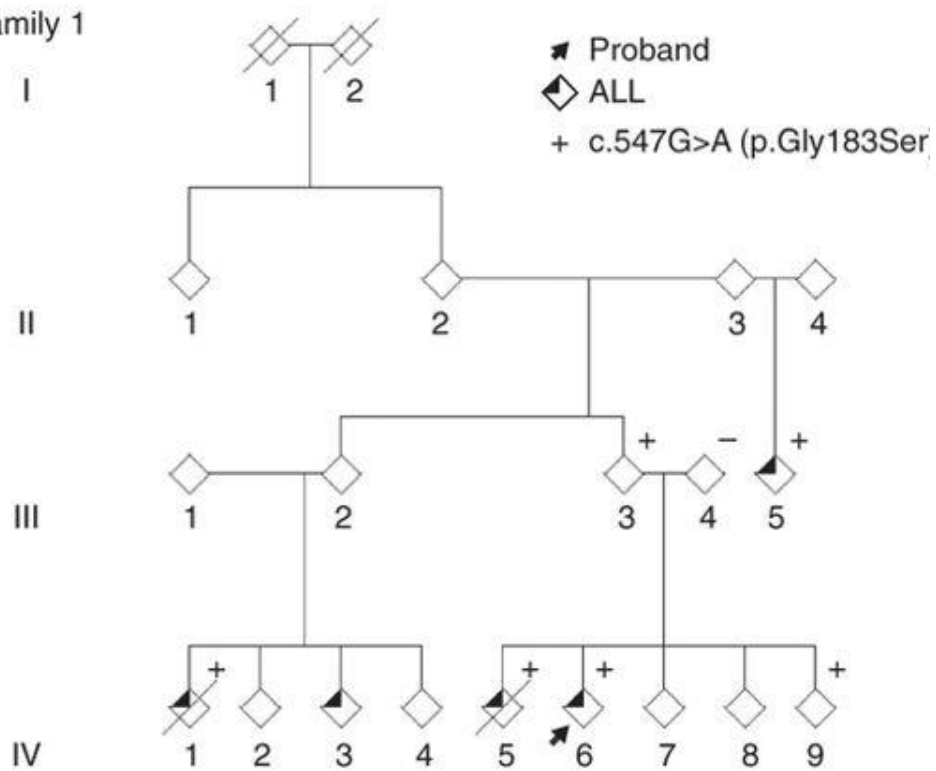


- Transmission AD
- Faible compte de Lymphocytes B,
- Déficit
- B-ALL

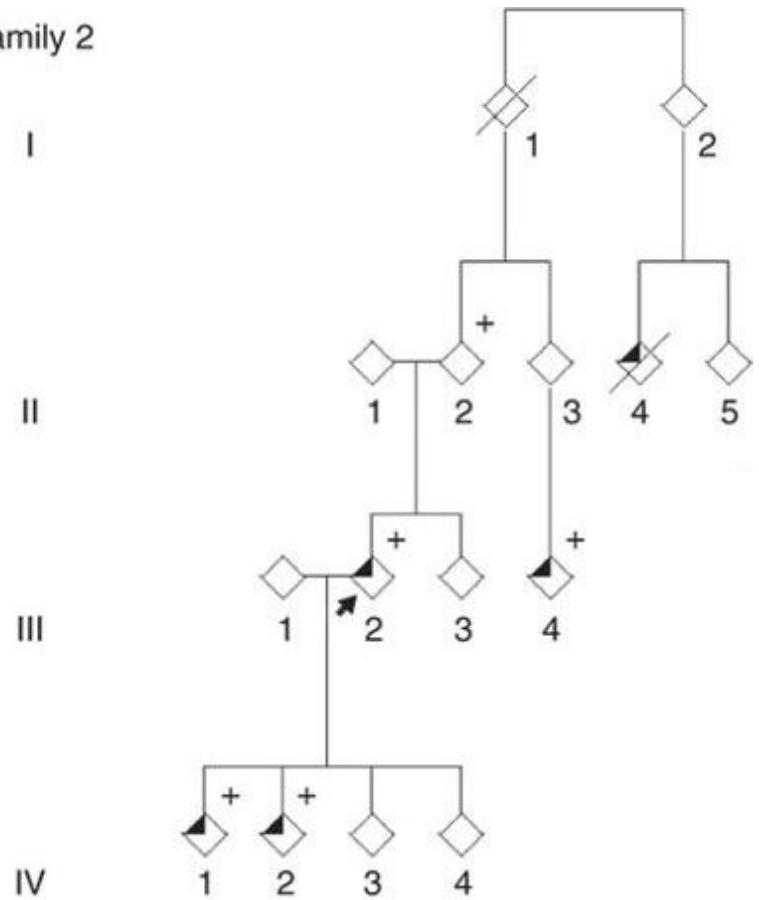
PAX5

a

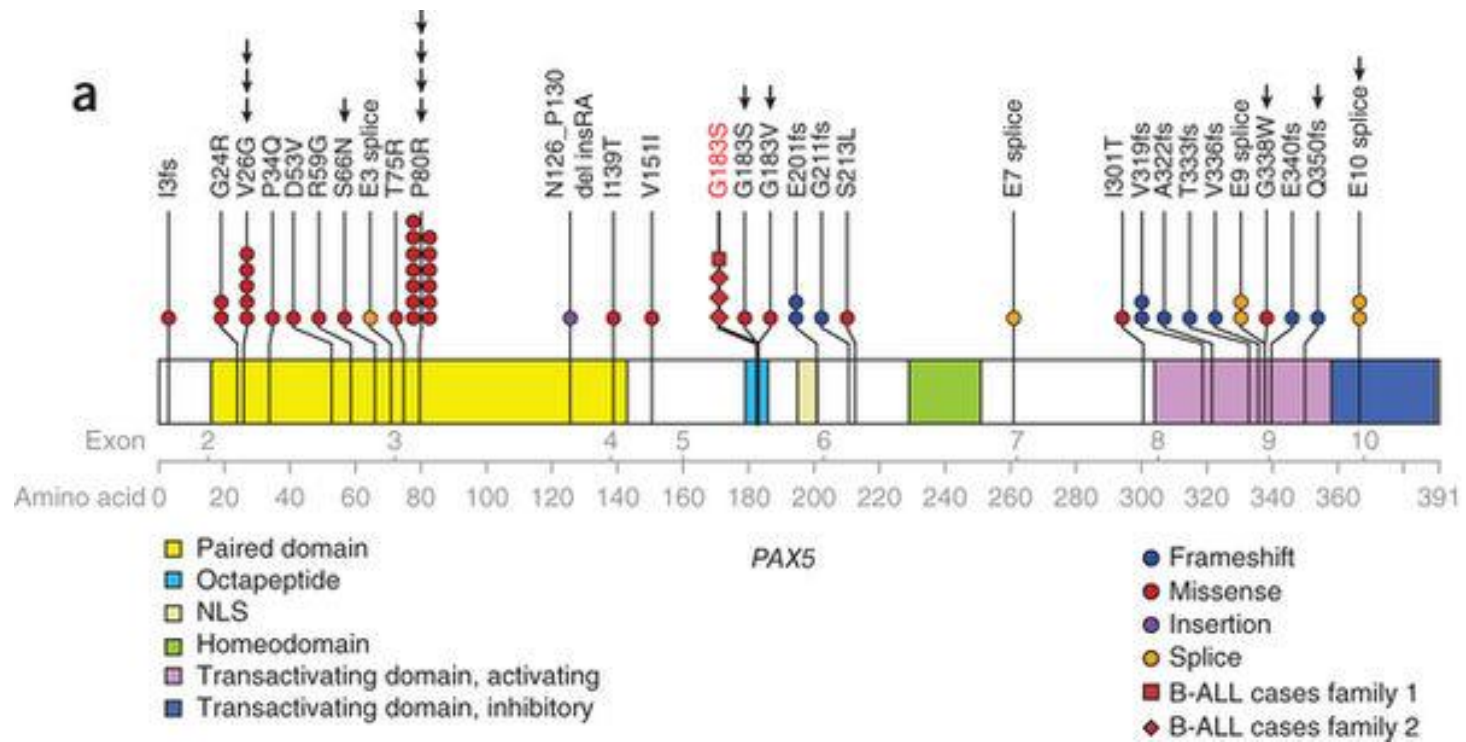
Family 1



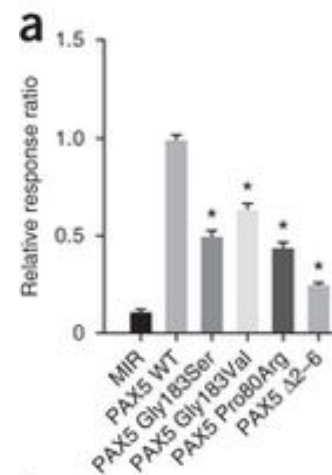
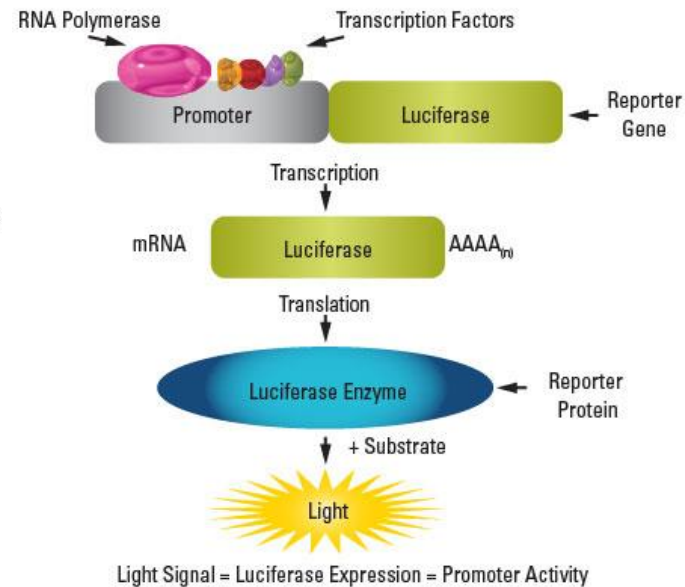
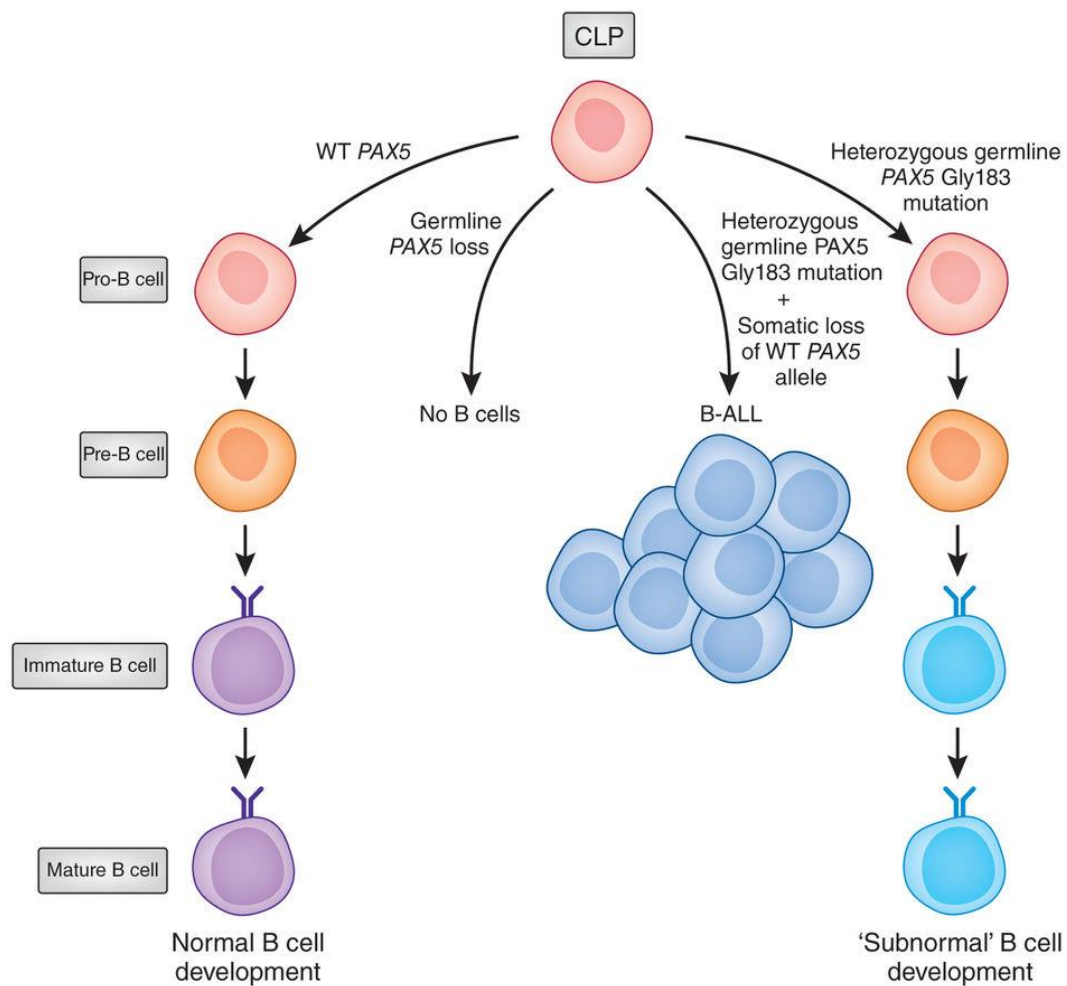
Family 2



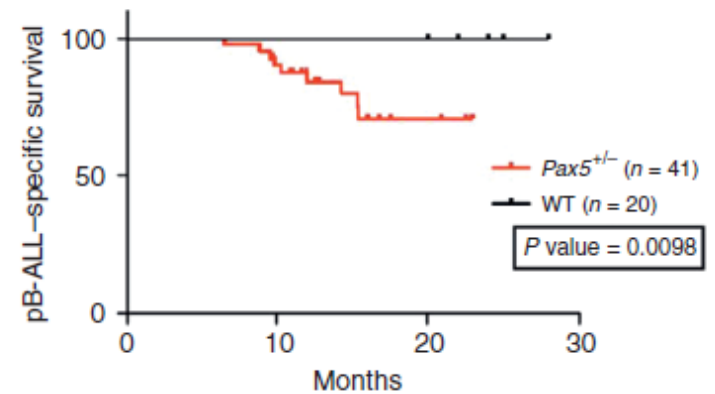
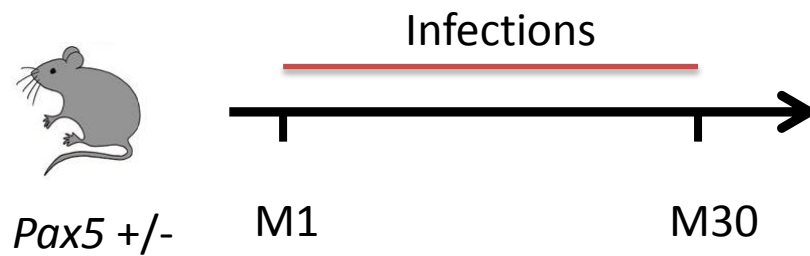
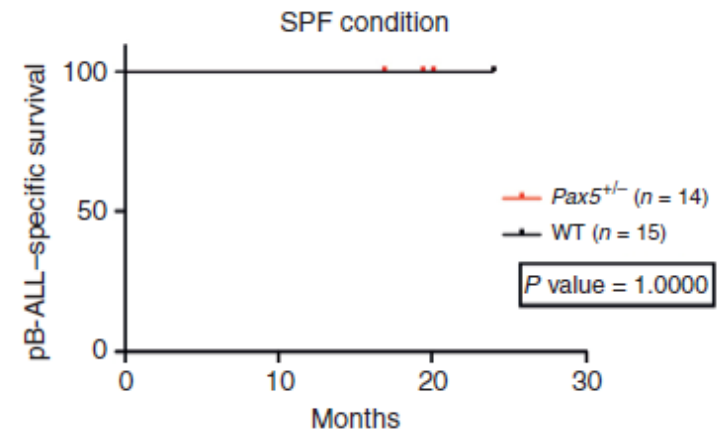
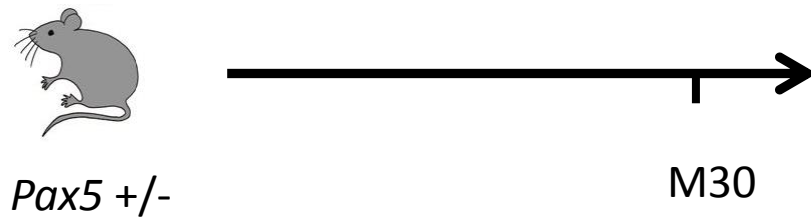
PAX5



PAX5



PAX5



Infection et LAL

Les études épidémiologiques et de modélisation confirment le double rôle des infections courantes.

- Les expositions microbiennes plus précoces dans la vie (c.-à-d. la stimulation précoce du système immunitaire) sont protectrices.
- mais, en leur absence, les infections ultérieures déclenchent les mutations secondaires critiques

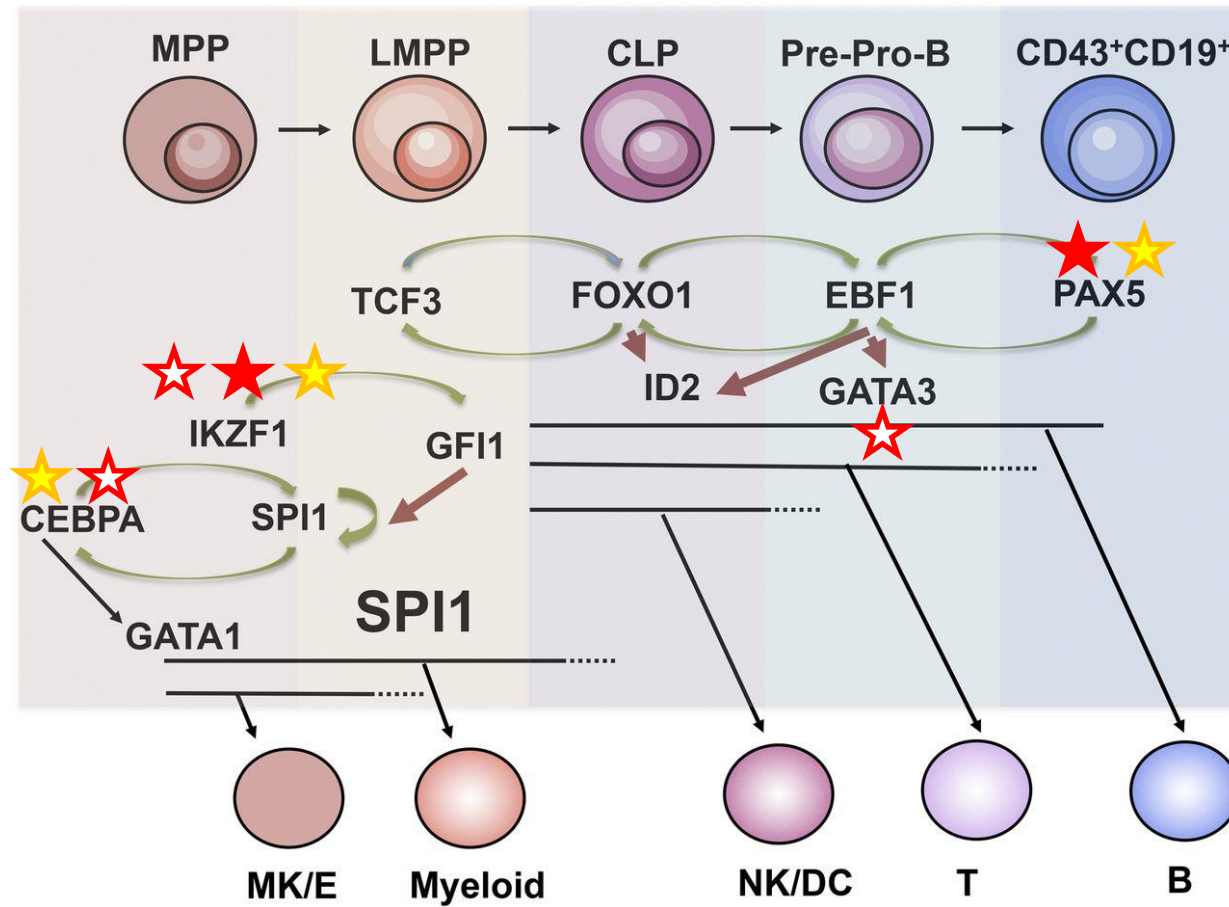
Dans l'enfance, les LAL peuvent être considérés comme une conséquence néfaste et imprévue pour la santé d'une diminution de l'exposition infectieuse au cours de la petite enfance.

Les expositions immunostimulantes comme l'allaitement, la fréquentation d'une garderie, le contact avec des chats et des chiens et la présence d'allergies présentent des associations inverses chez les enfants.



Facteurs de transcription - développement et leucémie

Regulatory networks in early B-cell development

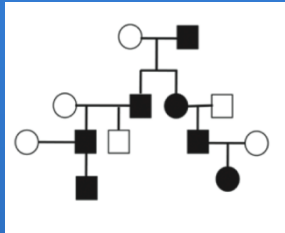


★ SNP (GWAS) ★ Germline mutations ★ Somatic mutations

Prédisposition aux LAL

- rares individuellement, mais en tant que groupe, elles représentent une proportion croissante des cas de LAL (aucune fréquence formelle estimée).
- pénétrance modérée à élevée
- facteurs de transcription lymphoïde clés
- Variants constitutionnels délétères et mutations somatiques courantes des LAL affectent les mêmes gènes dont PAX5, ETV6 et IKZF1.

Prédisposition aux LAL



**Histoire
familiale**

**Maladie du
développement associées**
*Incl. Immuno -
hematologique*

When?

Sous type de LAL
ex: hypodiploide/LFS
Chromothripsis/ATM

Prédisposition aux LAL

- **Thérapies ciblées pour éviter les toxicités liées au traitement (aiguës : aplasie, SMD, infections ; tardives : cancer secondaire)**
- Greffe de moelle osseuse / dépistage chez les donneurs (apparentés)
- **Surveillance** (intérêt limité en raison de l'apparition précoce des LAL)
- Conseil génétique
- Prévention



Panel de prédispositions aux hémopathies malignes

Large panel de gène (147 gènes)

- Prédispositions aux leucémies aiguës lymphoïdes
- Prédispositions aux leucémies aiguës myéloïdes et aux syndromes myélodysplasiques
- Pathologies syndromiques prédisposant aux cancers hématologiques et à des déficits immunitaires

CGH array

Exome

Génome

