

# Présentation d'article

---

Jasmine Chauzeix

MCU-PH

Service d'hématologie biologique – CHU Limoges

UMR CNRS 7276 – INSERM 1262

## Novel reciprocal fusion genes involving HNRNPC and RARG in acute promyelocytic leukemia lacking RARA rearrangement

by Zhan Su, Xin Liu, Yan Xu, Weiyu Hu, Chunting Zhao, Hongguo Zhao, Xianqi Feng, Shuchao Zhang, Jie Yang, Xue Shi, and Jun Peng

Haematologica 2020 [Epub ahead of print]

### Affiliations

1. Department of Haematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University; 2. Department of Haematology, Qilu Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan, China.
2. Department of Stem Cell Transplantation, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin, China.
3. Department of lymphoma & myeloma, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin, China.; xuyan1@ihcams.ac.cn.
4. Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University.
5. Department of Haematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University.
6. Department of Blood Transfusion, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, China.
7. Department of Haematology, Qilu Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan, China.

# Introduction : la Leucémie Aiguë Promyélocytaire

---

## Acute myeloid leukemia and related neoplasms

Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*



APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with *BCR-ABL1*

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

Provisional entity: AML with mutated *RUNX1*

# Introduction : la Leucémie Aiguë Promyélocytaire

- En cytogénétique, classiquement :  $t(15;17)(q24;q21)$  (92 % des cas)

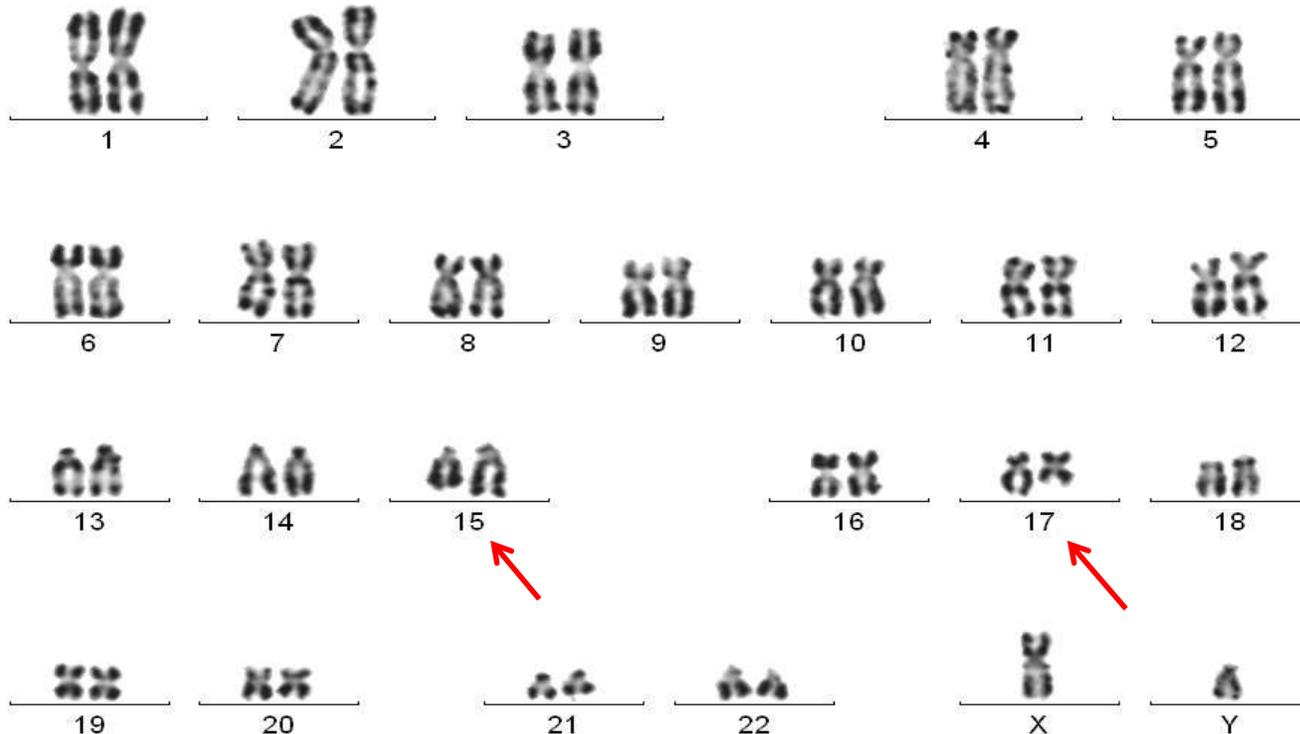
mais aussi :

- une insertion cryptique (4 %)

- une translocation variante simple ou complexe (2 %)

- une translocation alternative (2 %) impliquant RARA et un autre gène que PML  
 $t(11;17)$  avec ZBTB16/PLZF en 11q23  
 $t(5;17)$  avec NPM en 5q35  
 $t(11;17)$  avec NuMA en 11q13  
der(17) avec STAT5b

- autres non RARA (< 1 %)



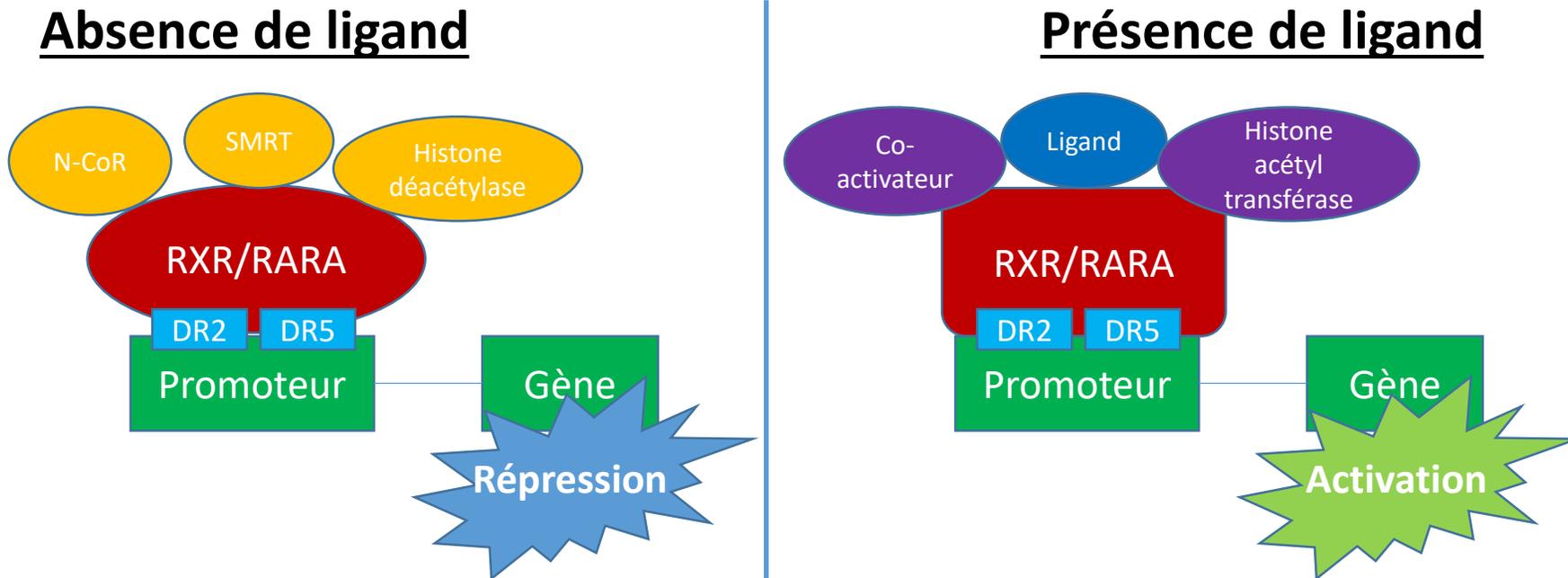
# Introduction : la Leucémie Aiguë Promyélocytaire

---

- Physiopathologie :
    - Atteinte de la voie de signalisation rétinolde
  - Signalisation rétinolde transduite par 2 familles de récepteurs nucléaires :
    - RAR = Retinoic Acid Receptor
    - RXR = Retinoid X Receptor
- Forment 1 hétérodimère RXR/RAR

# Introduction : la Leucémie Aiguë Promyélocytaire

- Physiologiquement :



- Liaison de RXR/RARA sur sa cible qui est un promoteur de gène via des Response Elements spécifiques, typiquement composés de Direct Repeats (DR) d'1 motif consensus hexamérique
- Recrutement de corépresseurs
- Répression de la transcription

- Liaison du ligand au complexe
- Changement conformationnel permettant le recrutement de co-activateurs, d'histones acétyltransférases et de la machinerie transcriptionnelle basique

# Cas : Présentation

---

- Homme de 43 ans, hospitalisé pour fièvre et mal de gorge
- NFS à l'entrée :

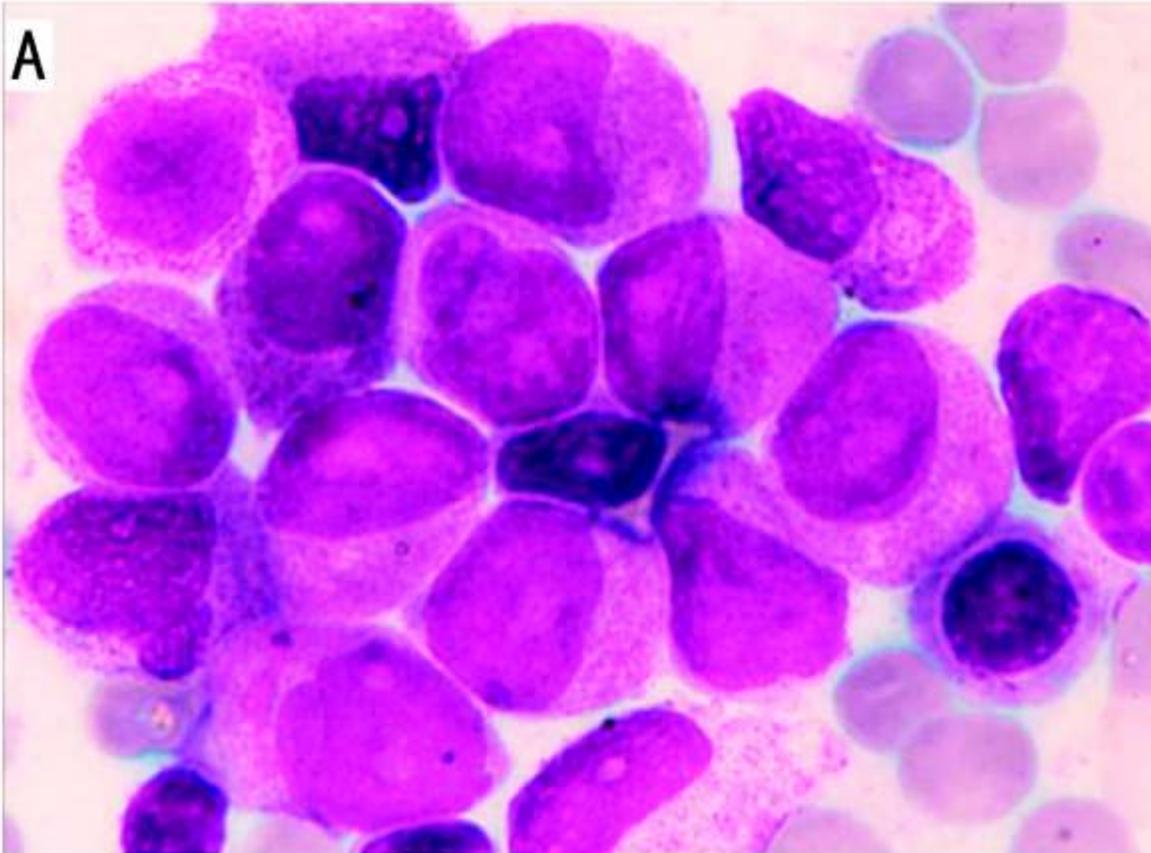
Hb	12,5 g/dL
Plaquettes	57 G/L
GB	12 G/L
	86 % de promyélocytes anormaux

- Pas de CIVD

# Cas : Examens complémentaires

---

## Myélogramme



Coloration Wright-Giemsa

## CMF :

Cellules CD33+, CD13+, et cMPO  
CD34-, HLA-DR-

→ Début de traitement par ATRA et ATO

# Cas : Examens complémentaires

---

- Cytogénétique :
  - $\text{der}(14)\text{ins}(14;?)(\text{q}24;?)\text{t}(14;17?)(\text{q}24;\text{q}11.2?), \text{der}(17)\text{t}(14;17?)(\text{q}24;\text{q}11.2?)$
  - FISH : absence de réarrangement PML-RARA
  - RT-PCR pour PML-RARA, NPM-RARA, PLZF-RARA, BCR-ABL négatives

# Cas : Traitement et suivi

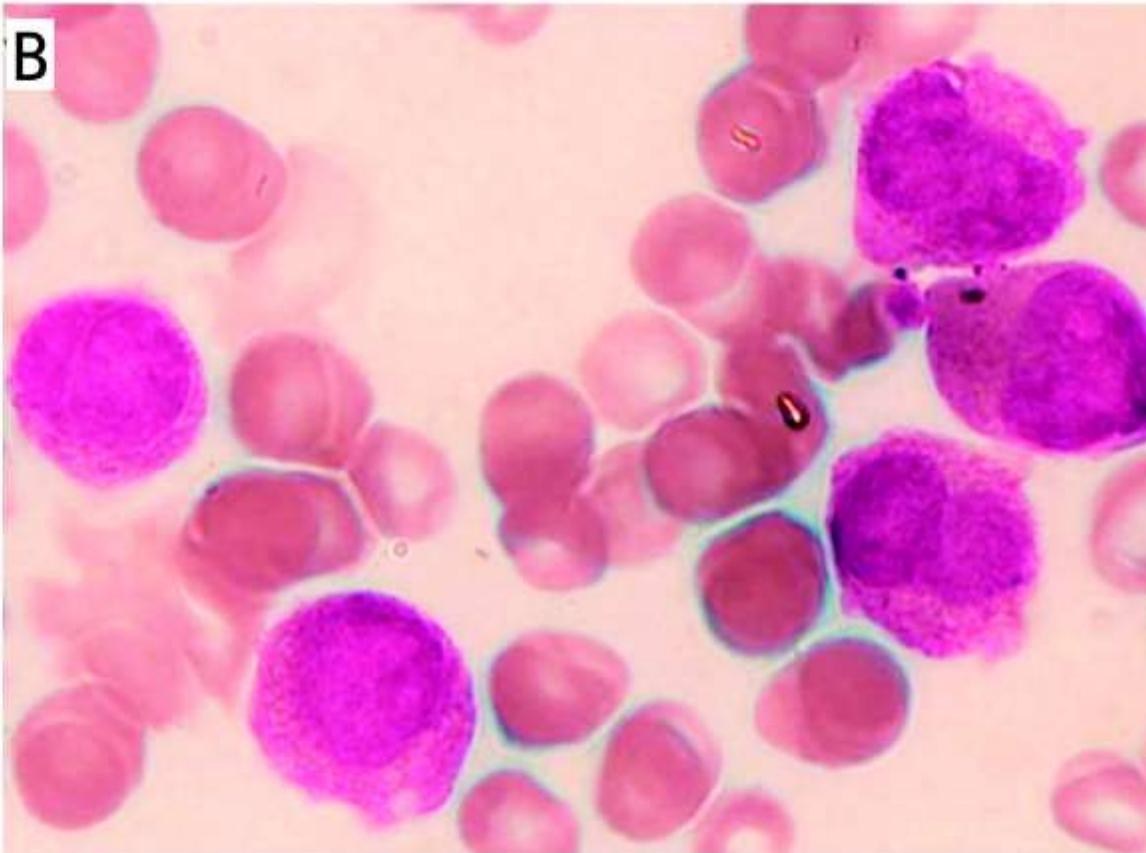
---

- ATO arrêté après 7 jours de ttt
- Induction avec Daunorubicine + Cytarabine
- ATRA poursuivi pendant 3 semaines, mais absence d'amélioration de la NFS et pas de signe de différenciation, ni ATRA-syndrome

# Cas : Suivi

---

- Myélogramme de contrôle : 87,5 % de blastes



→ Arrêt de l'ATRA

→ Nouvelle induction → RC

→ 3 conso + 2 intensifications

# Cas : Evolution

---

- Rechute à 1 an
  - Ré-induction (2 cycles)
  - Blastose médullaire persistante à 87,2 %
- Ré-administration d'ATRA + ATO pendant 4 semaines
  - Aucun effet
  - Décès

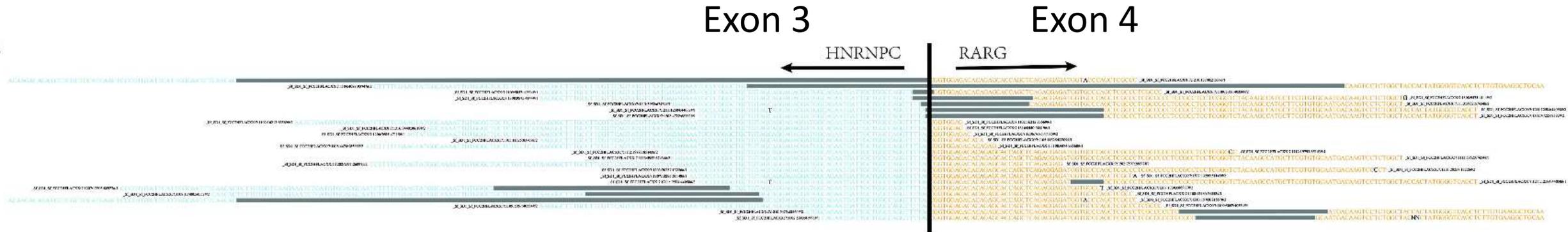
# Cas : Etude moléculaire

---

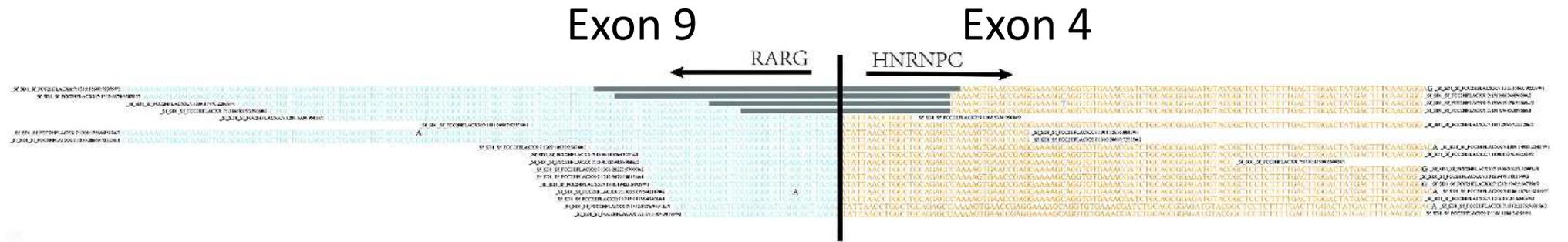
- Etude par RNA-Seq = analyse du transcriptome par séquençage haut débit
  - HiSeq 2000 Illumina
  - Analyse de transcrits de fusion (logiciel SOAPfuse)
  - → Nouveau gène de fusion HNRNPC-RARG et son réciproque

# Cas : Transcrit de fusion HNRNPC-RARG (RNA-Seq)

A

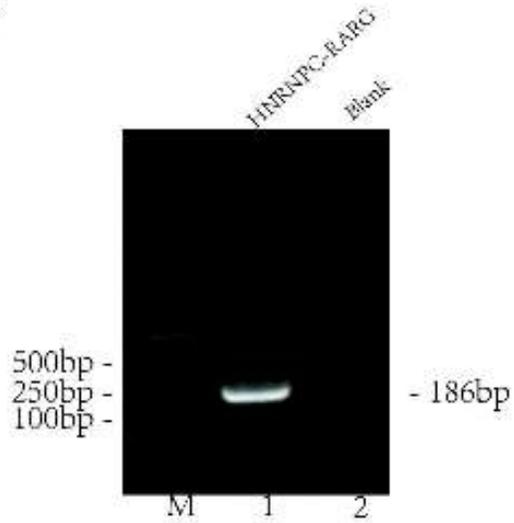


B

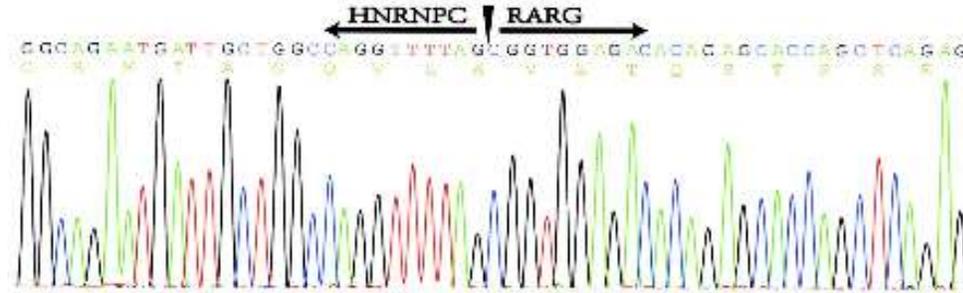


# Cas : Confirmation par Séquençage Sanger

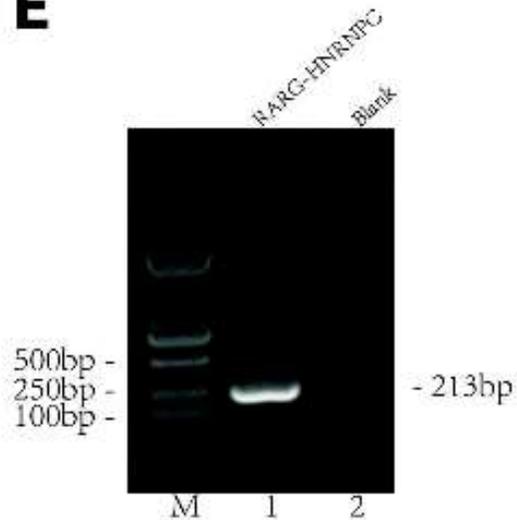
**C**



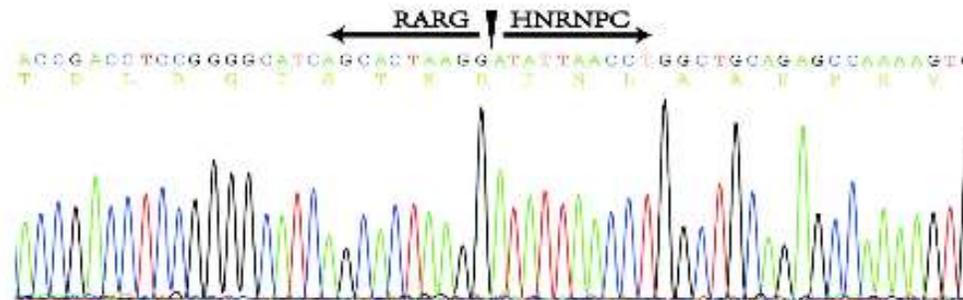
**D**



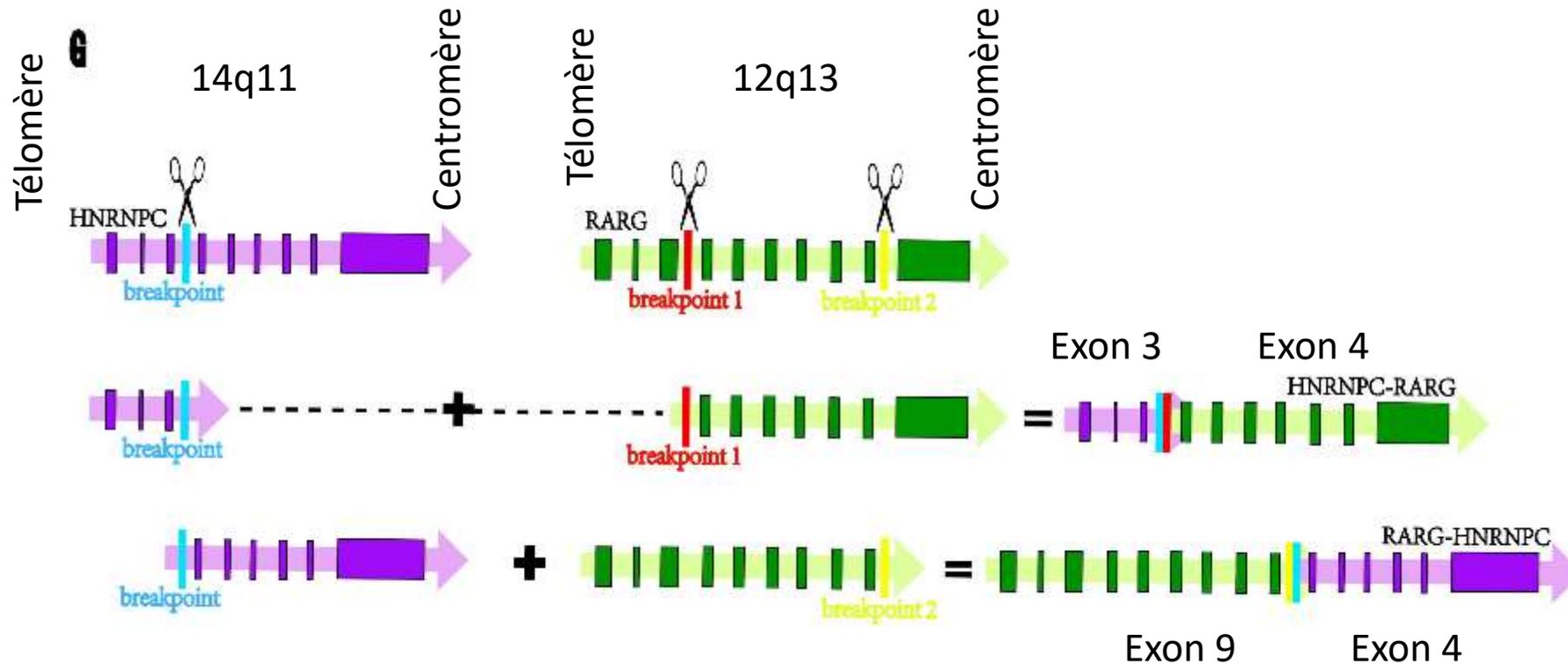
**E**

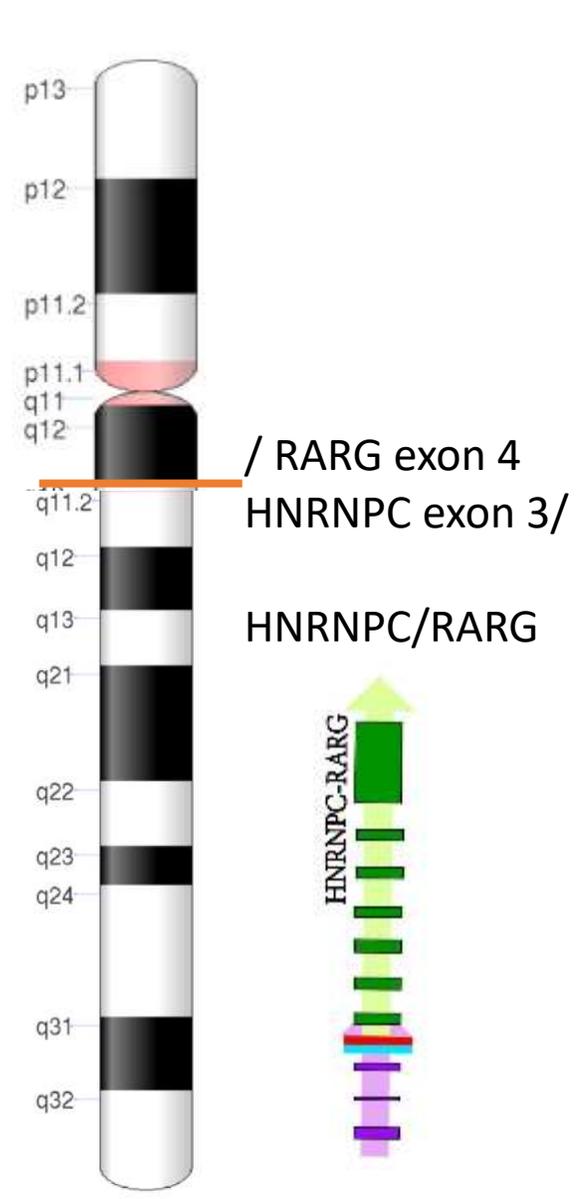
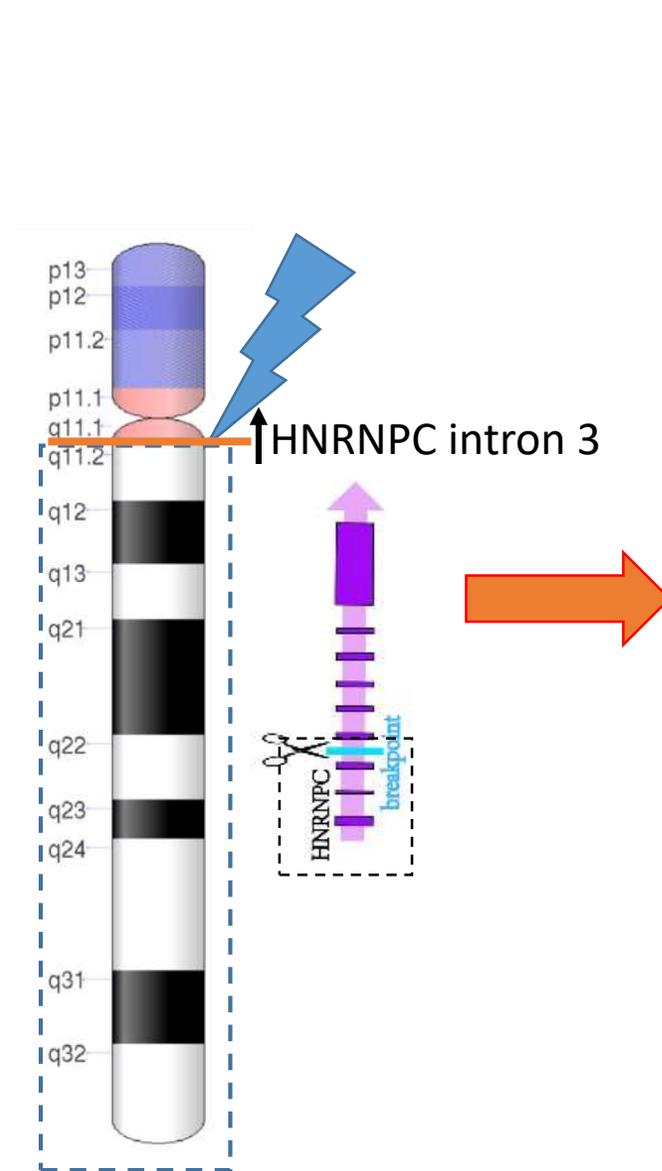
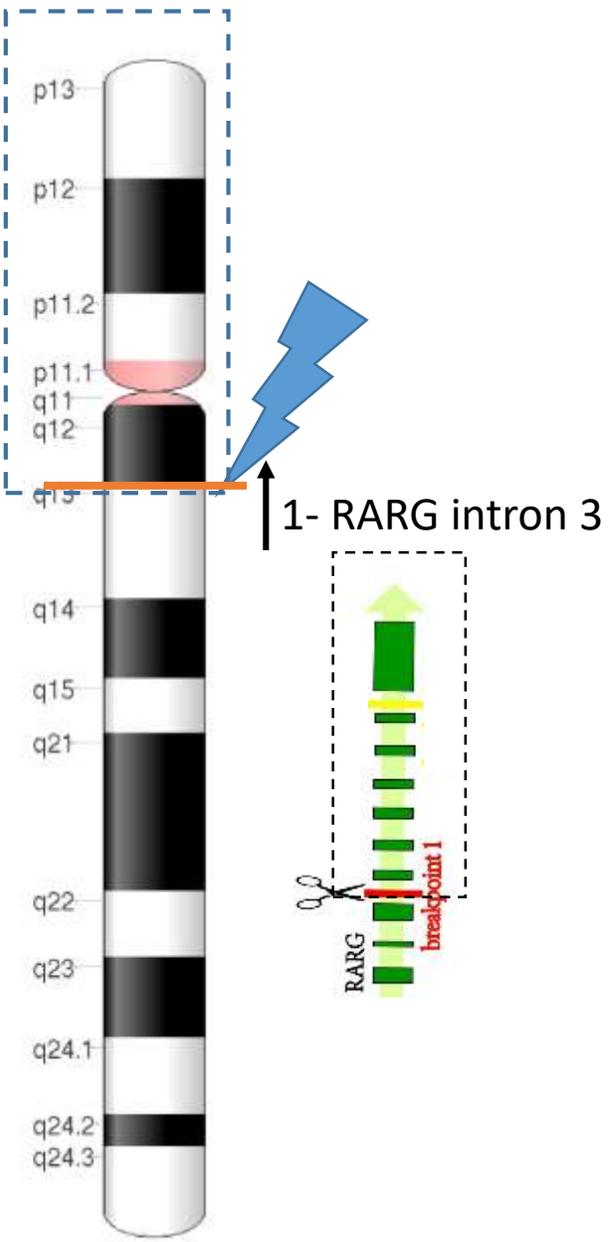


**F**



# Cas : Schéma des points de cassure

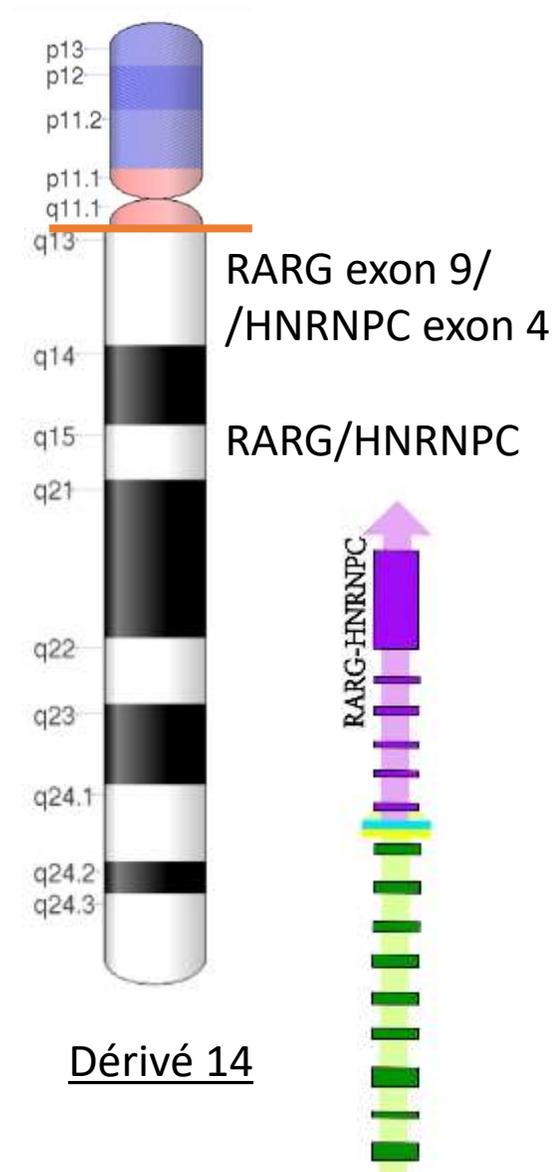
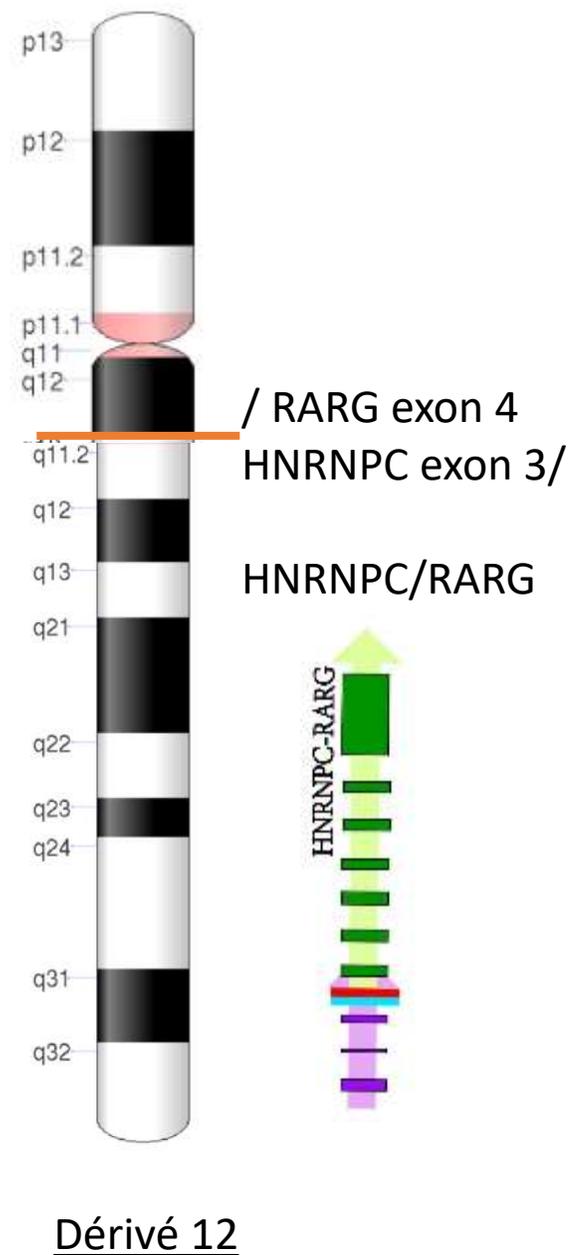
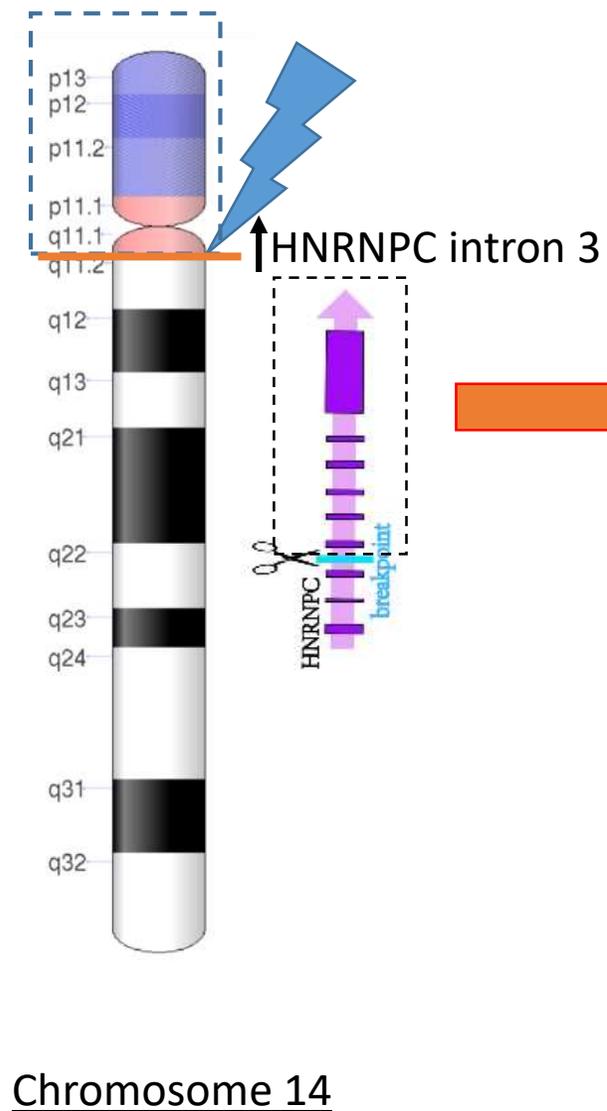
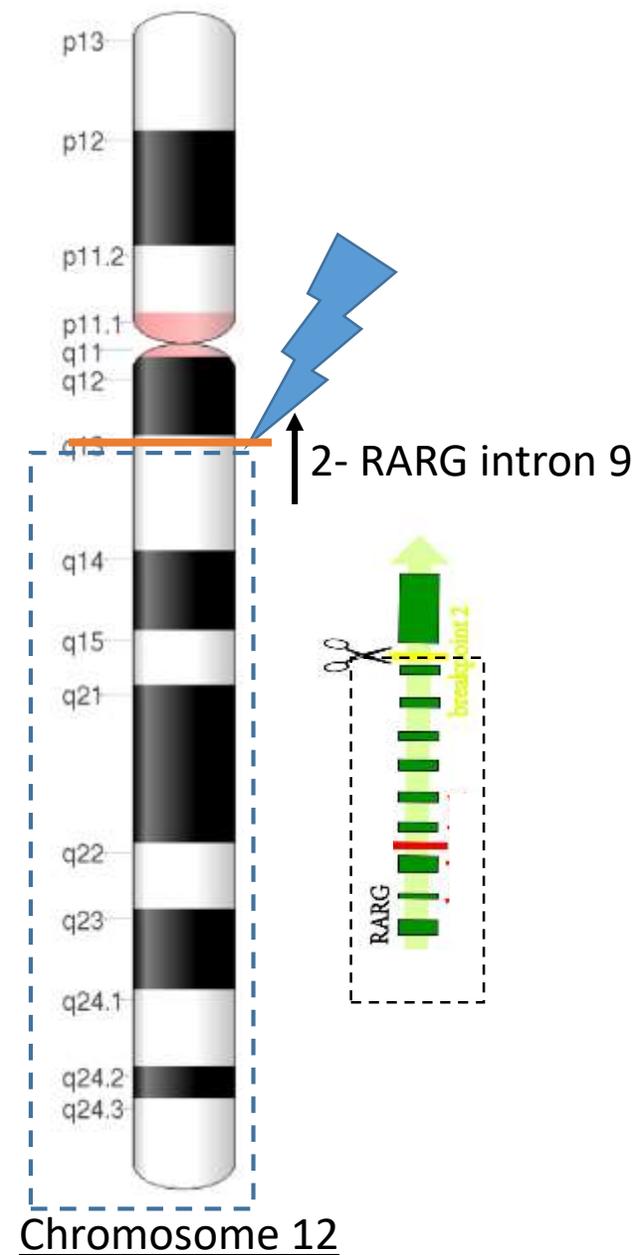




Chromosome 12

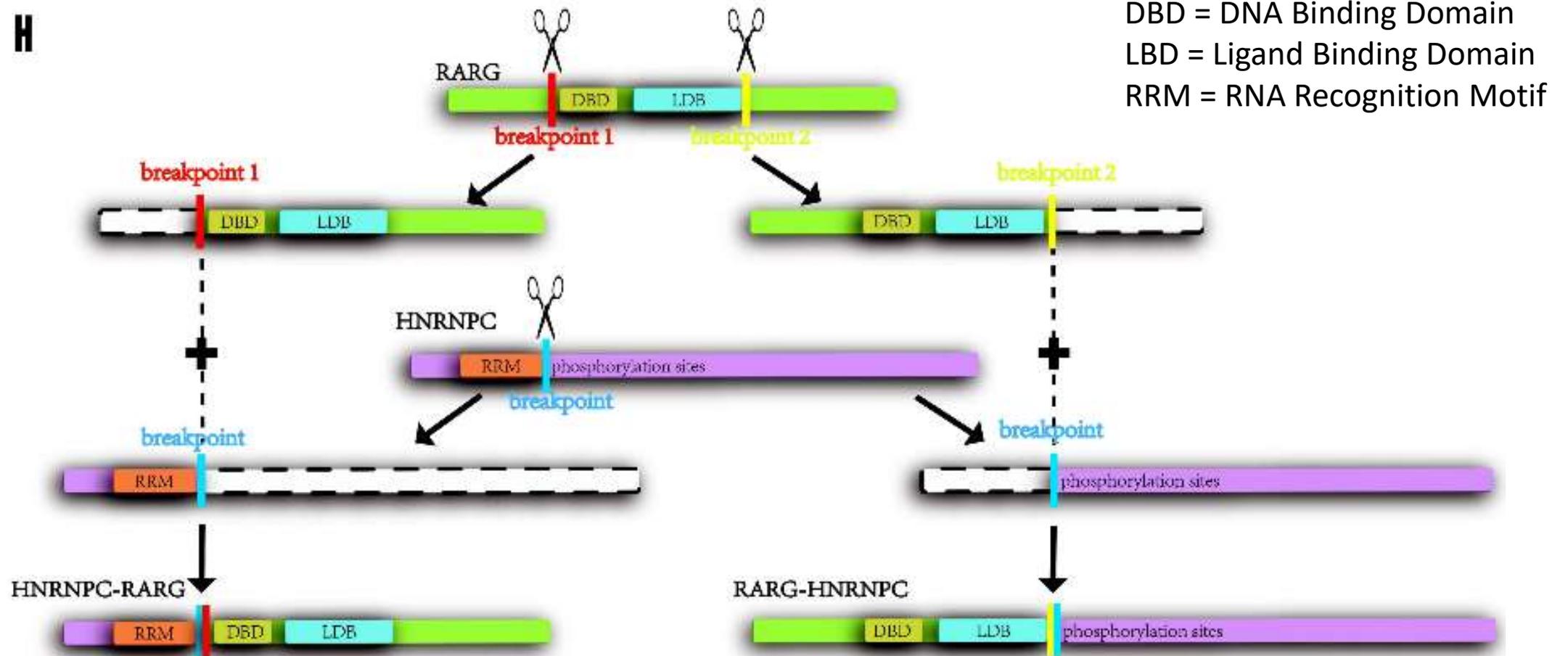
Chromosome 14

Dérivé 12



# Cas : Schéma des points de cassure

H



# Cas : Les gènes en cause

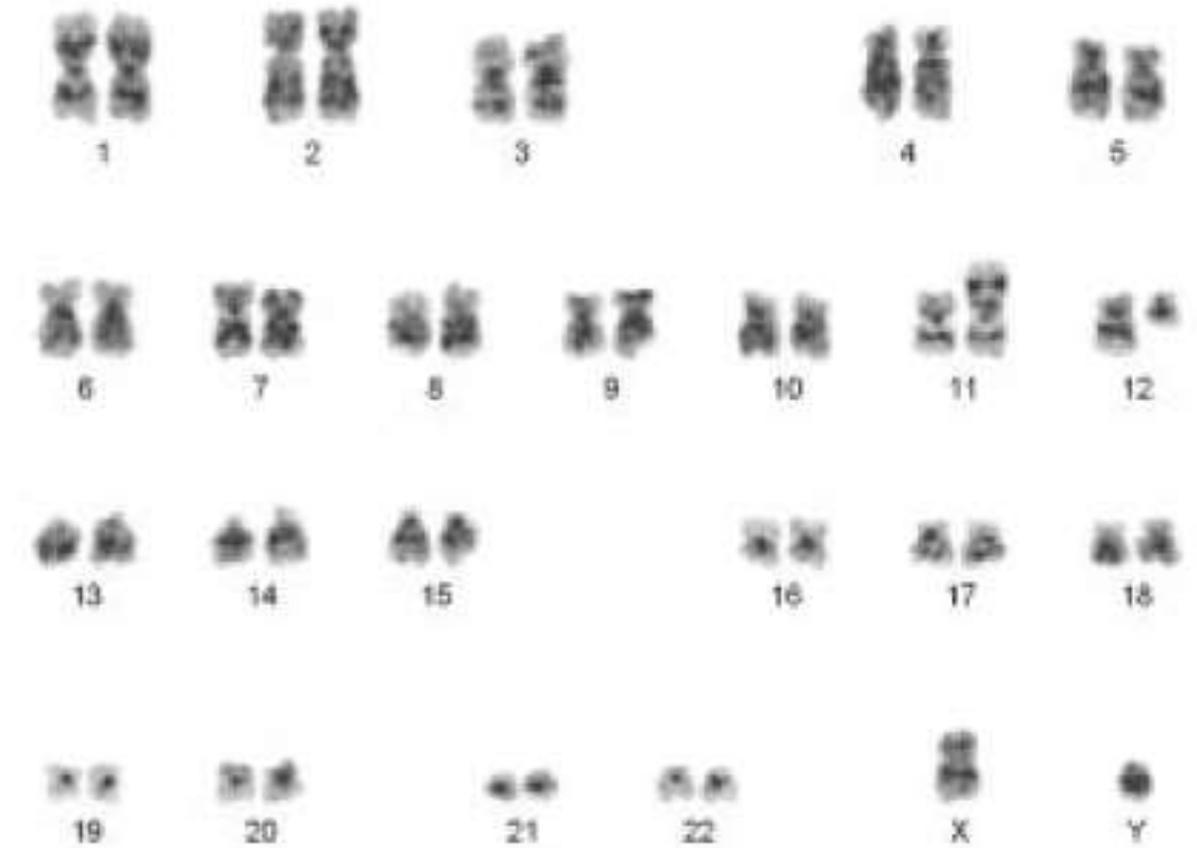
---

- RARA, RARB et RARG = 3 sous-types de récepteurs de l'acide rétinoïque
- RARG en 12q13
  - Séquences et fonctions hautement similaires
  - La surexpression de RARG augmente le renouvellement des cellules souches hématopoïétiques
  - La perte de RARG entraîne la différenciation des cellules souches hématopoïétiques  
→ Rôle majeur dans la régulation de la balance entre renouvellement et différenciation des CSH
- HNRNPC en 14q11 = heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C
  - RNA Binding protein, exprimée de façon ubiquitaire
  - 10 exons
  - Supposé jouer un rôle dans le métabolisme et le transport des ARN prémessagers, et dans la traduction médiée par le site d'entrée dans le ribosome
  - Rôle essentiel dans la progression cellulaire et la régulation de différentes protéines de réparation de l'ADN

# RARG et les « APL-like »

---

- 3 autres transcrits de fusion impliquant RARG décrits
- Such *et al.* (Blood, 2011) : NUP98-RARG – t(11;12)(p15;q13)
  - Patient ayant reçu une chimiothérapie stand
  - Effet de l'ATRA non évalué *in vivo*, mais pas c



# RARG et les « APL-like »

---

- 3 autres transcrits de fusion impliquant RARG décrits

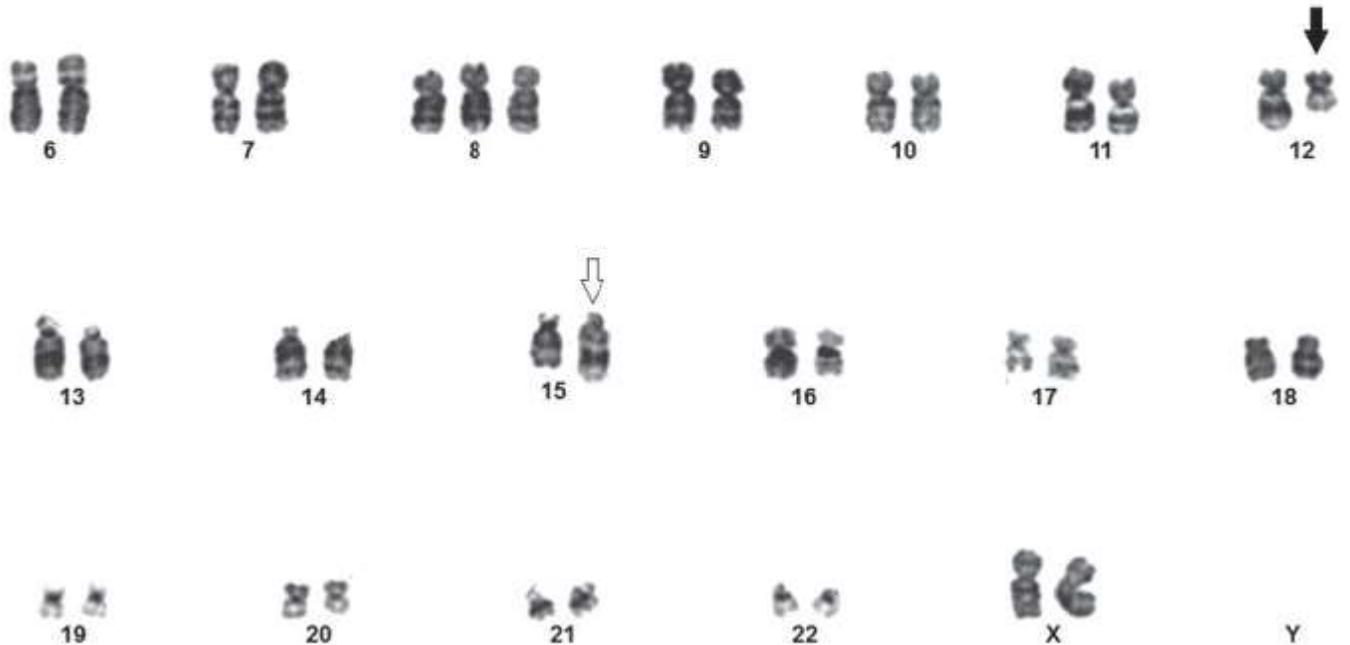
- Such *et al.* (Blood, 2011) : NUP98-RARG

- Patient ayant reçu une chimiothérapie
- Effet de l'ATRA non évalué *in vivo*, mais



- Ha *et al.* (Leukemia, 2017) : PML-RARG

- Sensibilité *in vitro* à l'ATRA
- Patient non répondeur à l'ATRA



# RARG et les « APL-like »

---

- 3 autres transcrits de fusion impliquant RARG décrits
- Such *et al.* (Blood, 2011) : NUP98-RARG – t(11;12)(p15;q13)
  - Patient ayant reçu une chimiothérapie standard puis conso et intensification avec autogreffe de CSH
  - Rechute à 2 ans → Ré-induction avec ATRA → RC
  - Effet de l'ATRA non évalué in vivo, mais pas d'effet in vitro
- Ha *et al.* (Leukemia, 2017) : PML-RARG – t(12;15)(q13;q22)
  - Sensibilité in vitro à l'ATRA
- Liu *et al.* (Blood, 2018), Qin et al (Leukemia, 2018) : CPSF6-RARG
  - CPSF6 = cleavage and polyadenylation specific factor 6, situé en 12q15
  - 3 cas avec points de cassures différents dans RARG, avec persistance des domaines fonctionnels principaux
  - Cryptiques au caryo (1 caryo N, 1 del(12p) et un caryo tétraploïde)
  - Résistance à l'ATRA et ATRA+ ATO
  - 2 cas → décès après induction
  - 1 cas → RC avec polychimiothérapie

# RARG et les « APL-like »

---

- Fonctions des transcrits chimériques RARG sont probablement différentes de celles des LAP avec réarrangement RARA
- Induction avec polychimiothérapie à privilégier plutôt que l'ATRA ou l'ATO
- Anomalies RARG seraient donc récurrentes, et probablement une partie des APL-like seraient concernées
- Egalement des réarrangements RARB décrits (RARB-TBL1XR1 → résistance à l'ATRA)