

Le chromothripsis est-il à la base de la formation de l'amplification intra chromosomique du chromosome 21 ?

Saloua TOUJANI

Service de cytogénétique et biologie cellulaire-CHU de Rennes

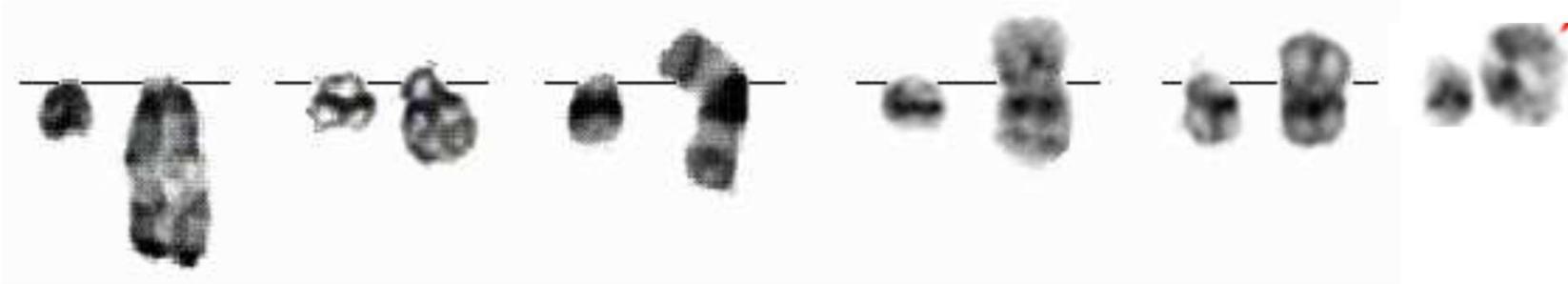
Réunion GFCH 15 Juin 2023

L'iAMP21: intrachromosomal amplification of chromosome 21

- Entité cytogénétique : 2003 (*Harewood et al, 2003; Soulier et al, 2003*)
- Incidence : 2% des LAL B pédiatrique
- Phénotype : LAL B commune/préB
- Enfant/adolescent : médiane d'âge : 9-11 ans (limite sup : 30 ans)
- Sexe ratio : H/F=1.1
- Globules blancs : taux bas
- Rechute (précoce et tardive) : fréquente+++
- Pronostic : mauvais amélioré par une intensification thérapeutique

L'iAMP21: cytogénétique (1)

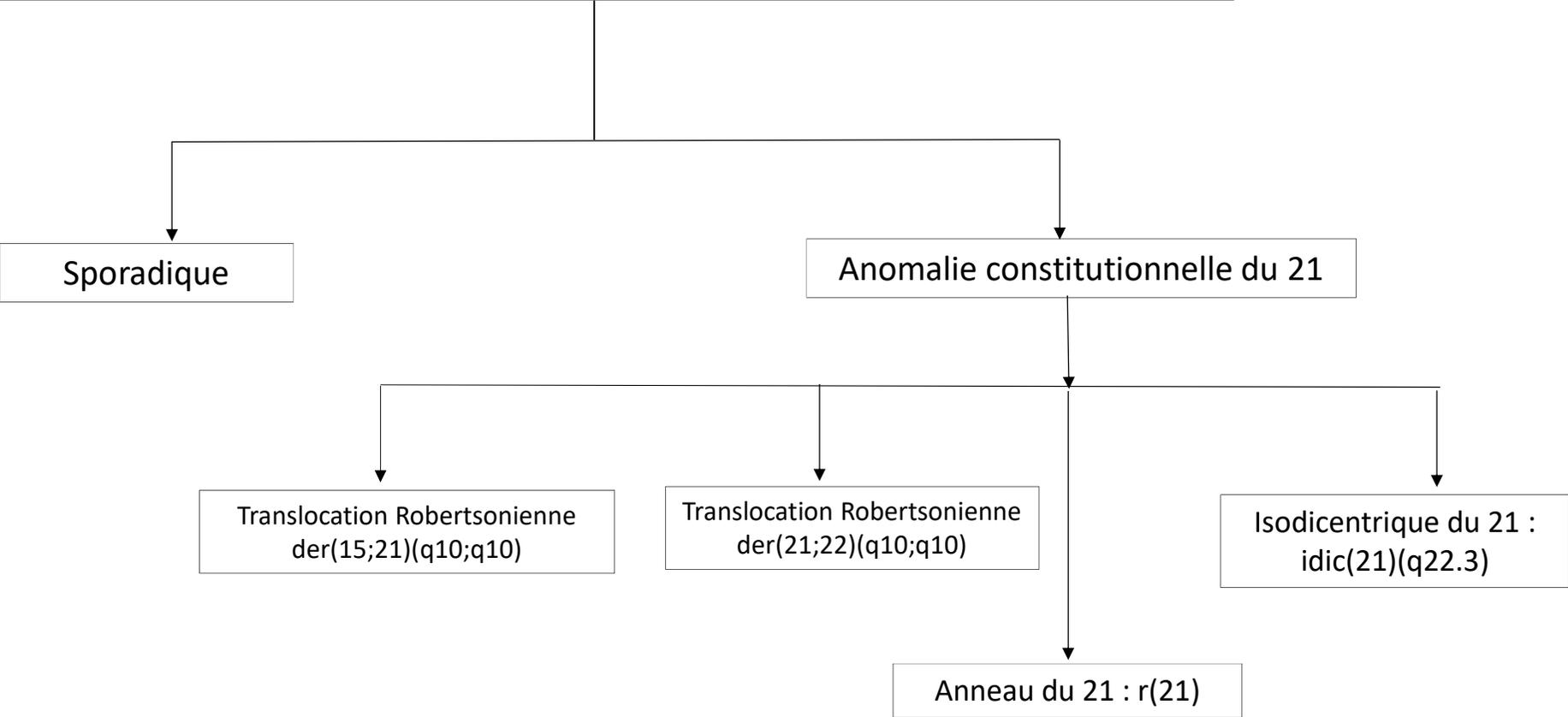
- Caryotype : anomalie cytogénétique primaire
 - **Cas typique 91%**
 - Segment amplifié est présent sur un chromosome 21 anormal



Caryotypes partiels en bande G : à gauche le chromosome 21 normal et à droite le der(21)

- Caryotype :
 - **Cas atypique 9%**
 - iAMP21 en dehors du chromosome 21 (problème diagnostique)

L'iAMP21: cytogénétique (2)

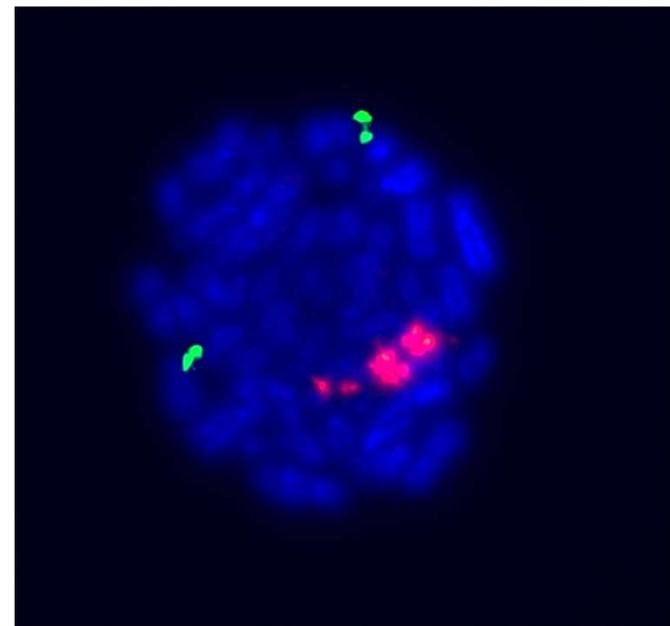
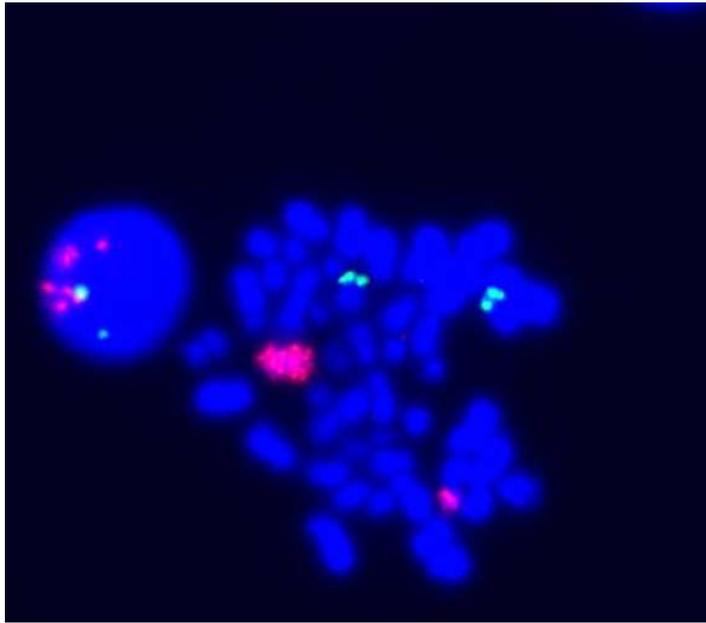


Harrison and Schwab, Eu J MG2016

Verdoni et al, Am J MG 2021

L'iAMP21: cytogénétique (3)

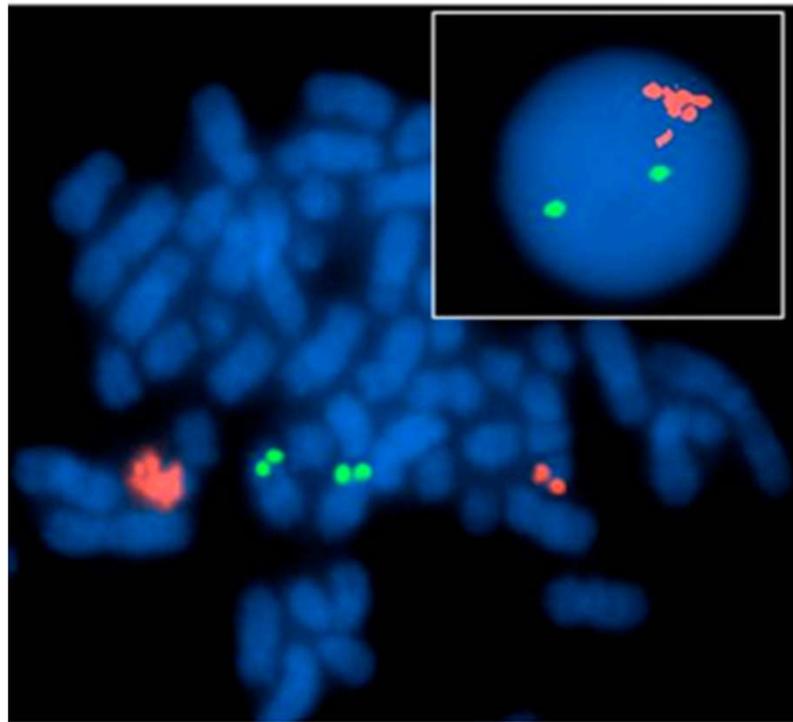
Forme typique : FISH : sonde *ETV6*(12p13)/ *RUNX1*(21q22)



- Forme typique :
 - Morphologie stable chez le même patient
 - Aspect variable entre les patients

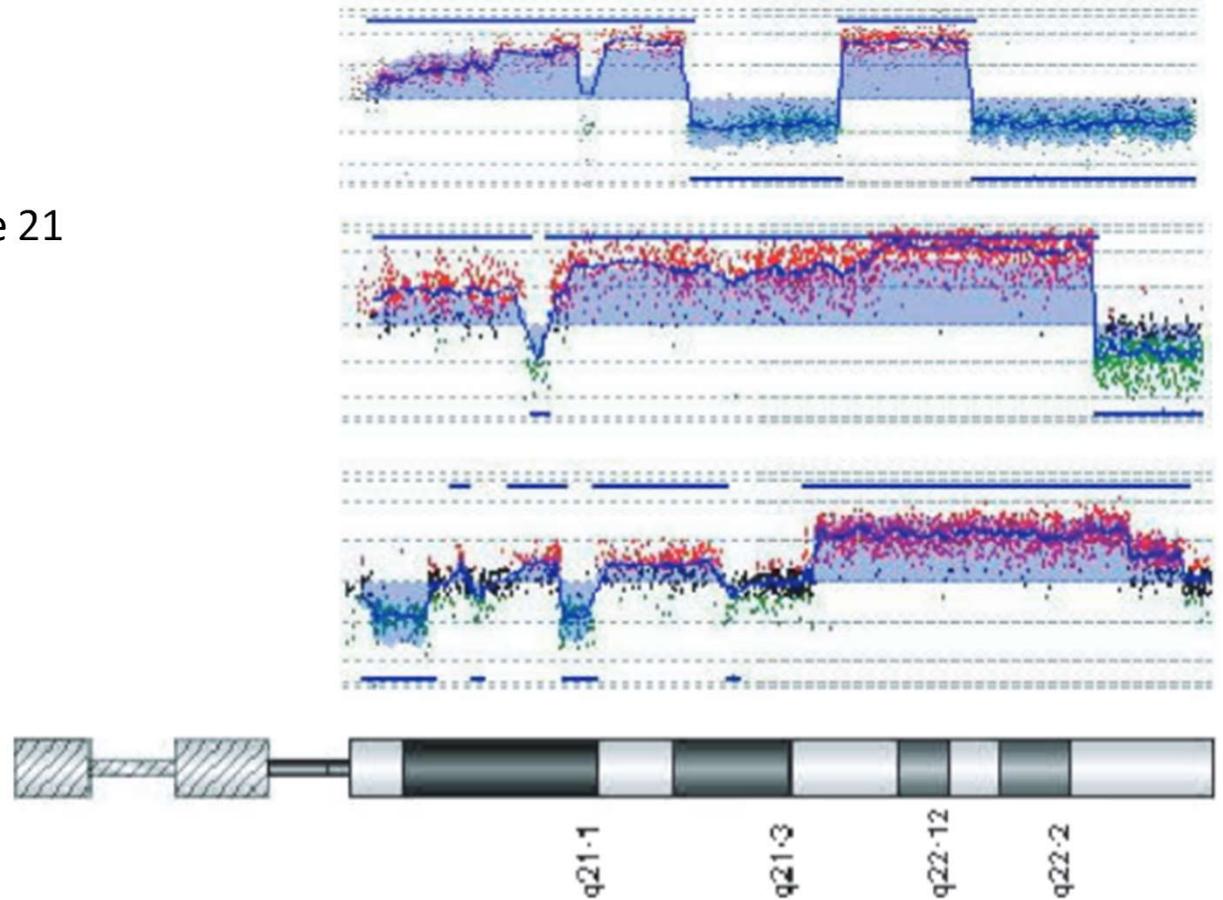
L'iAMP21: définition

- **Forme typique FISH** : sonde **ETV6 (12p13)** / **RUNX1 (21q22)**
 - **Mitoses+ noyaux**
 - ❖ Métaphase : ≥ 3 signaux surnuméraires de **RUNX1** sur un chromosome 21 anormal
 - ❖ Noyaux : nombre de signaux groupés (ou clusters) de **RUNX1** ≥ 5



L'iAMP21: profil génomique (1)

- CGH array/ SNP array :
 - pertes et gains sur un chromosome 21
 - souvent **une délétion du 21qter**



L'iAMP21: profil génomique (2)

> [Blood](#). 2023 May 22;blood.2022019094. doi: 10.1182/blood.2022019094. Online ahead of print.

The genomic landscape of acute lymphoblastic leukemia with intrachromosomal amplification of chromosome 21

Qingsong Gao¹, Sarra L Ryan², Ilaria Iacobucci¹, Pankaj S Ghatge³, Ruth E Cranston², Claire J Schwab², Abdelrahman H Elsayed¹, Lei Shi¹, Stanley B Pounds¹, Shaohua Lei¹, Pradyumna Baviskar³, Deqing Pei¹, Cheng Cheng¹, Matthew Bashton⁴, Paul B Sinclair⁵, David R Bentley⁶, Mark Ross⁶, Zoya Kingsbury⁷, Terena James⁸, Kathryn G Roberts¹, Meenakshi Devidas³, Yiping Fan⁹, Wenan Chen¹, Ti-Cheng Chang¹, Gang Wu³, Andrew J Carroll¹⁰, Nyla A Heerema¹¹, Virginia Valentine³, Marcus B Valentine¹², Wenjian Yang³, Jun J Yang¹, Anthony V Moorman², Christine J Harrison¹³, Charles G Mullighan³

- **Région minimale commune amplifiée**
- Série de 124 iAMP21 (sporadique et anomalie constitutionnelle de structure du 21)
- Région minimale d'amplification 7,8 Mb
 - 71 gènes : *CHAF1B*, *DYRK1A*, ***ERG***, *HMGN1* et ***RUNX1***
 - Forme atypique CGH +FISH avec d'autres sondes (*ERG* par exemple)

mécanisme de l'iAMP21

LETTER

doi:10.1038/nature13115

Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia

Yilong Li^{1*}, Claire Schwab^{2*}, Sarra L. Ryan^{2*}, Elli Papaemmanuil¹, Hazel M. Robinson³, Patricia Jacobs⁴, Anthony V. Moorman², Sara Dyer^{3,5}, Julian Borrow^{3,5}, Mike Griffiths^{3,5}, Nyla A. Heerema⁶, Andrew J. Carroll⁷, Polly Talley⁸, Nick Bown⁹, Nick Telford¹⁰, Fiona M. Ross⁴, Lorraine Gaunt¹¹, Richard J. Q. McNally¹², Bryan D. Young², Paul Sinclair², Vikki Rand², Manuel R. Teixeira^{13,14}, Olivia Joseph¹, Ben Robinson¹, Mark Maddison¹, Nicole Dastugue¹⁵, Peter Vandenberghe^{16,17}, Claudia Haferlach¹⁸, Philip J. Stephens¹, Jiqui Cheng^{16,17,19}, Peter Van Loo^{1,16,17}, Michael R. Stratton¹, Peter J. Campbell^{1,20*} & Christine J. Harrison^{2*}

mécanisme de l'iAMP21 sporadique

21 LAL B avec iAMP21



Cytogénétique + CGH array

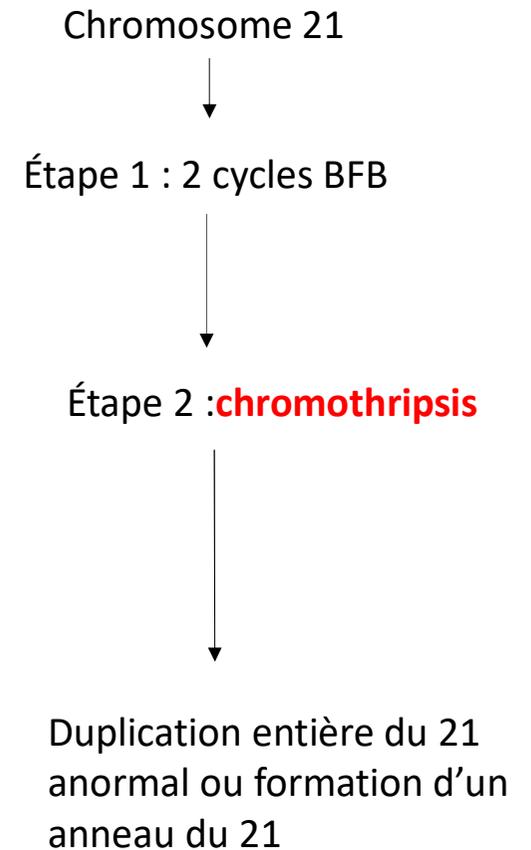
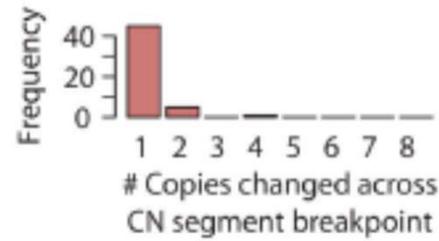
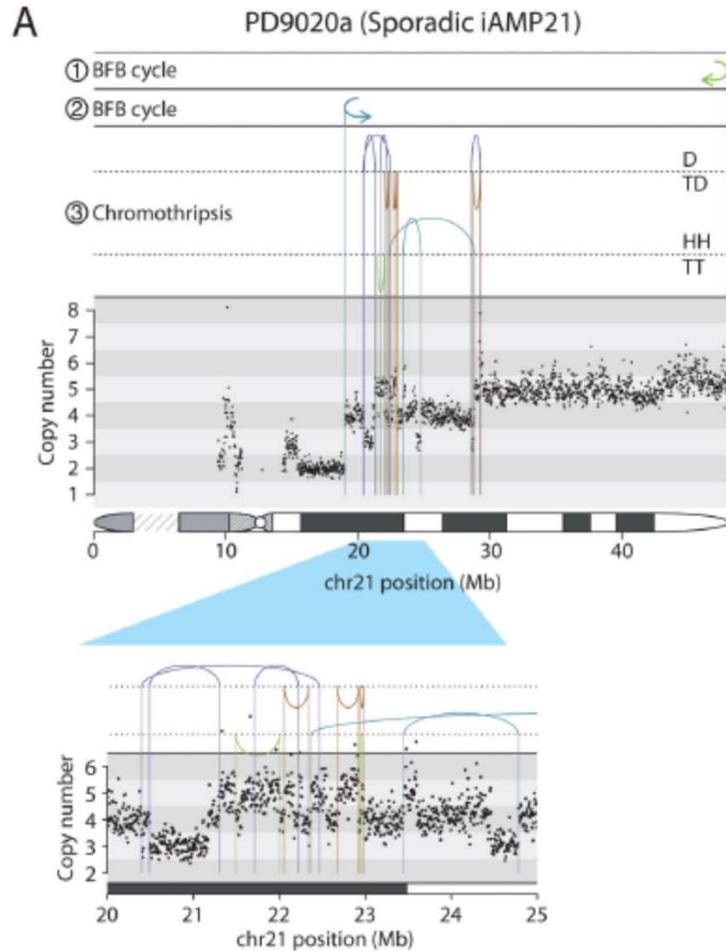


Analyse intégrative Bio-informatique cytogénétique + CGH array+ WGS : 5/21 cas



Résultats

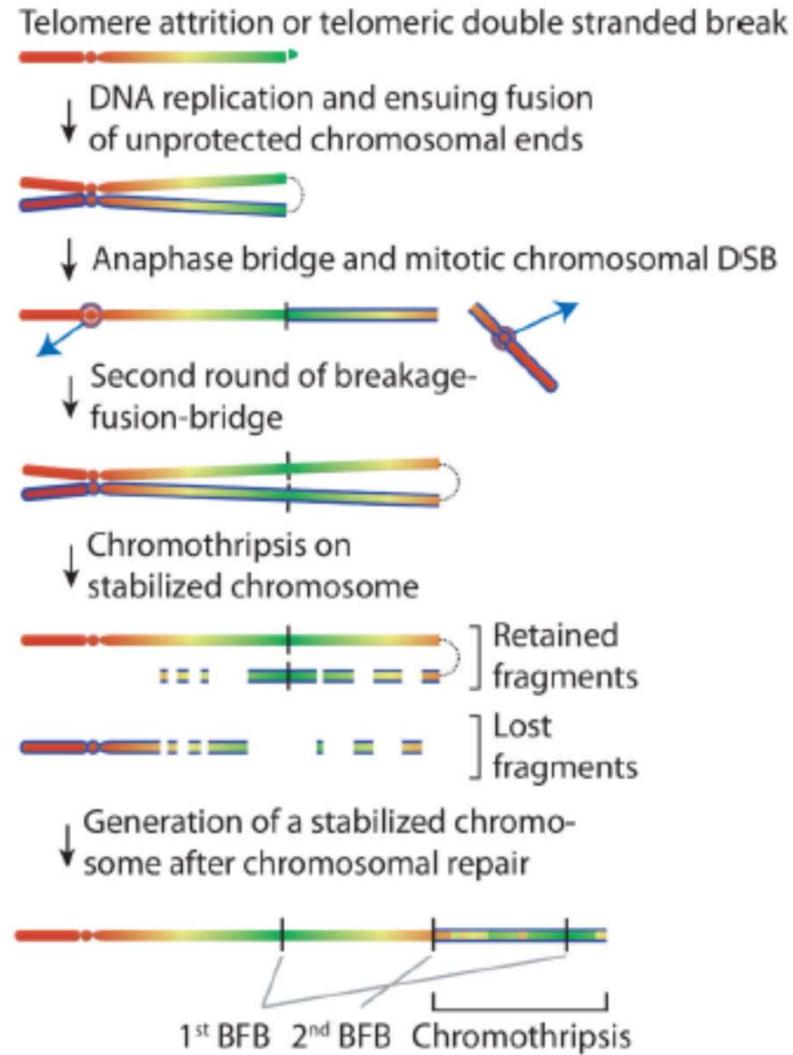
mécanisme de l'iAMP21 sporadique



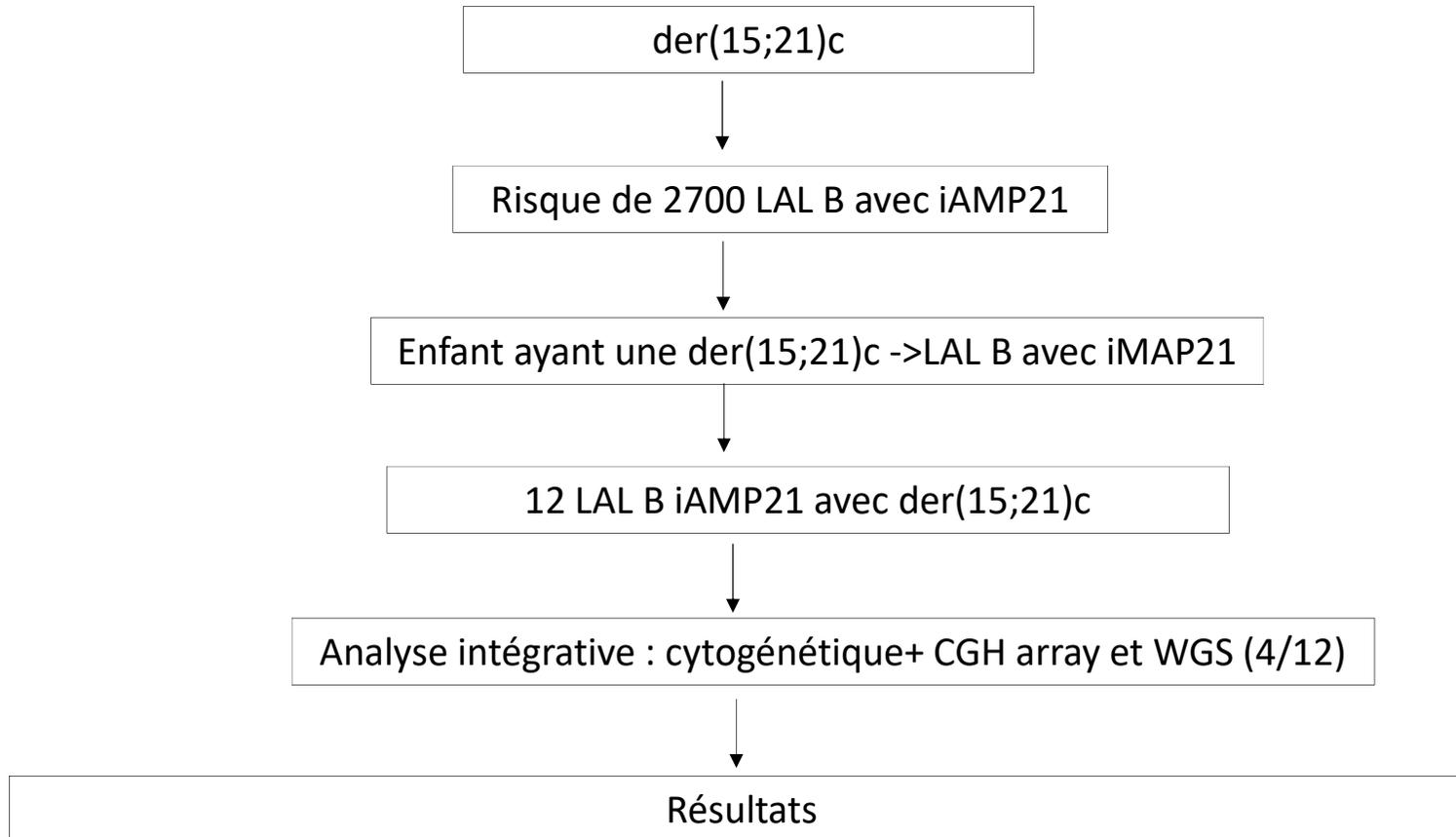
*D=deletion; TD=tandem duplication; HH= head to head inverted; TT=tail to tail inverted
WCD= whole chromosome duplication*

Li et al, nature 2014

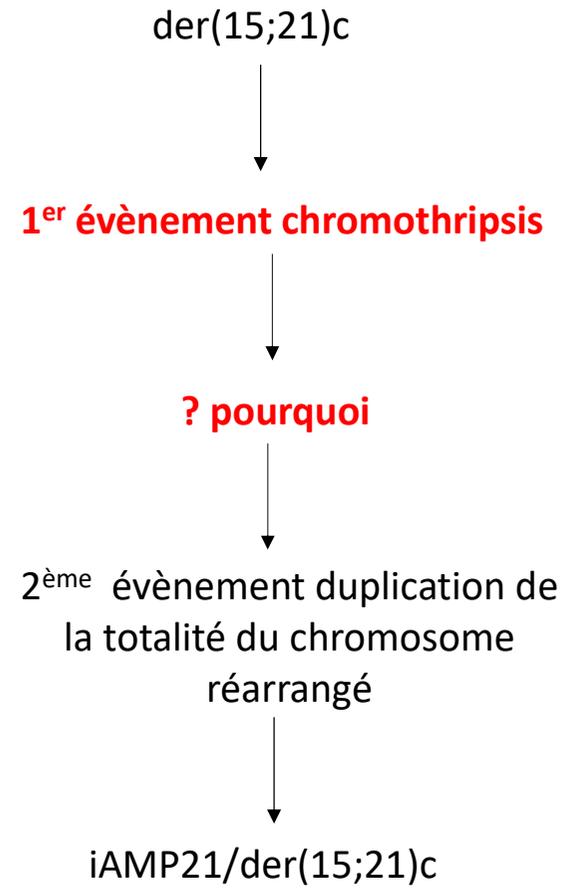
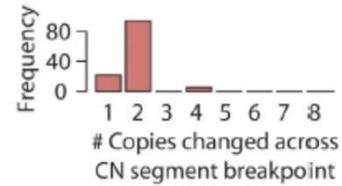
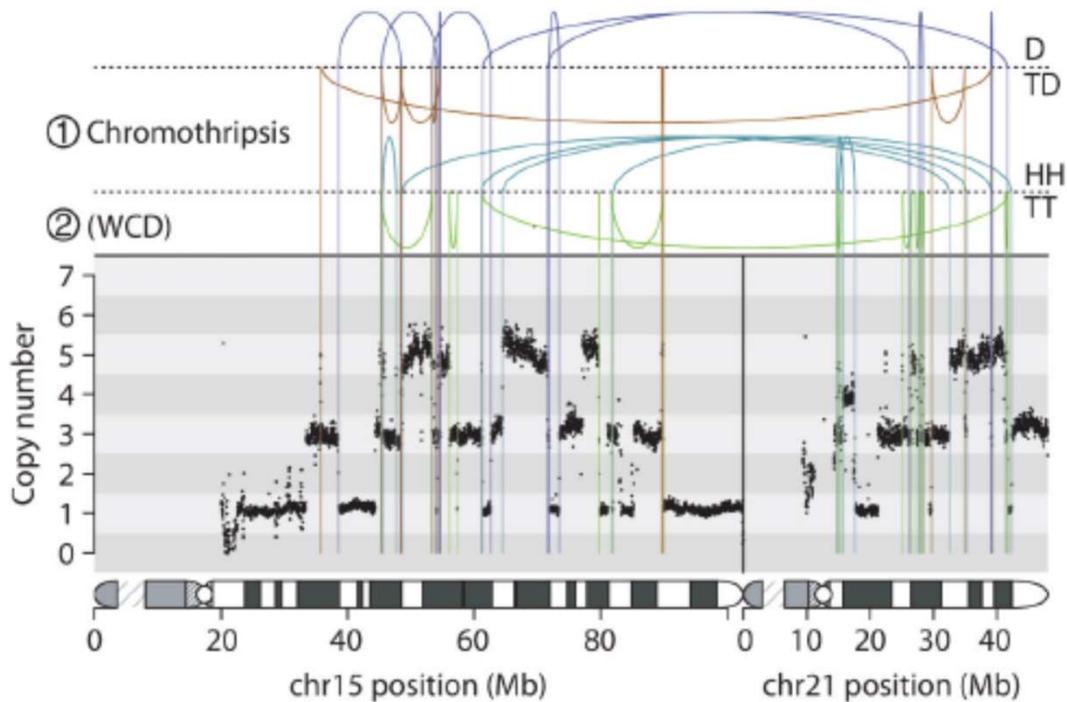
mécanisme de l'iAMP21 sporadique



Mécanisme de l'iAMP21 /der(15;21)(q10;q10)c

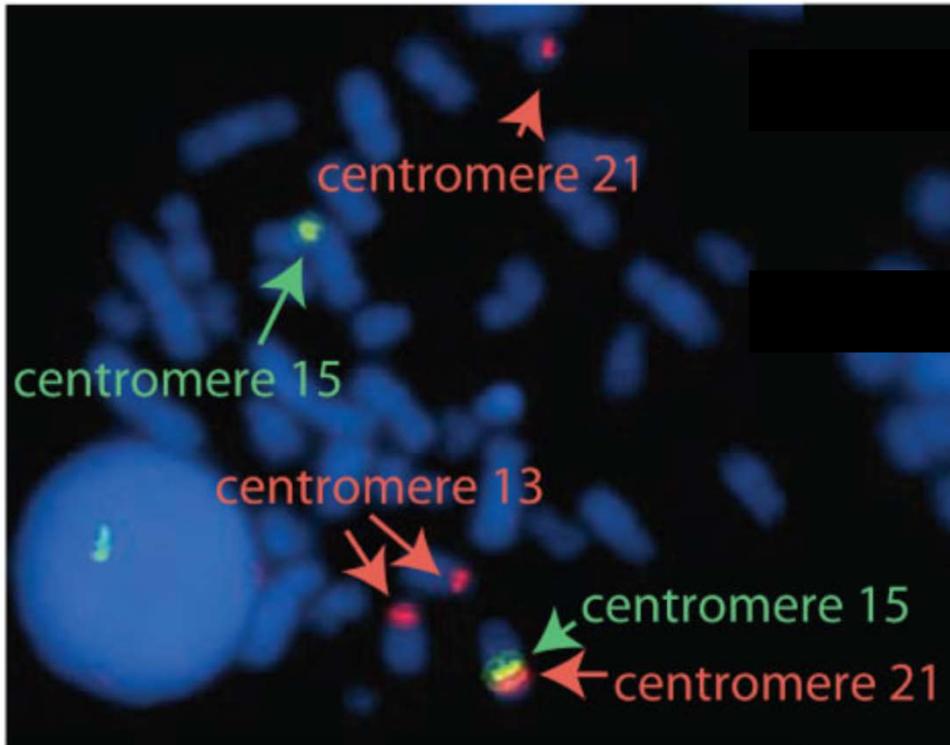


Mécanisme de l'iAMP21 /der(15;21)(q10;q10)c

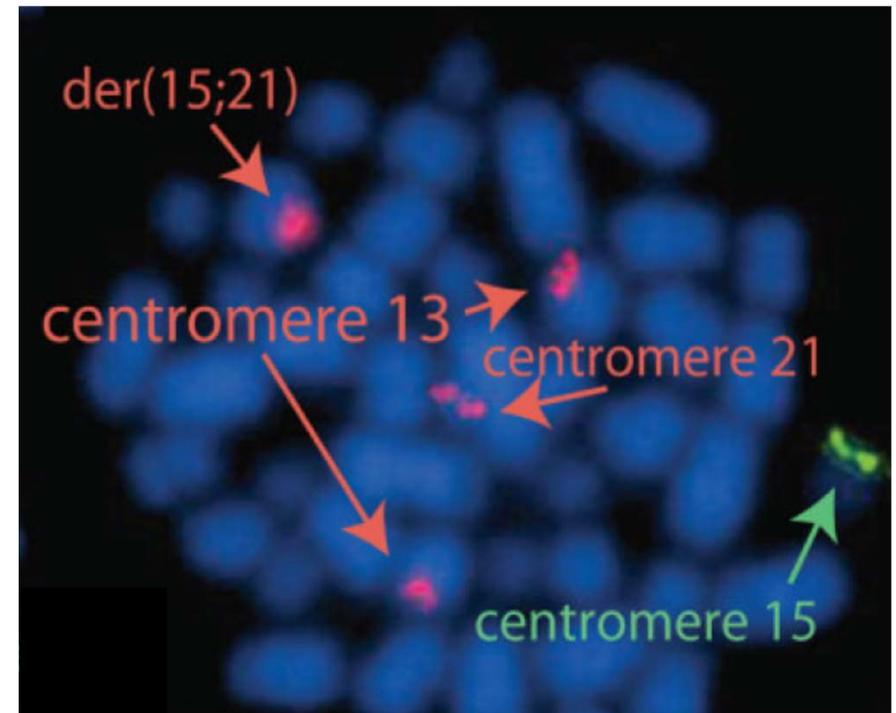


D=deletion; TD=tandem duplication; HH= head to head inverted; TT=tail to tail inverted
WCD= whole chromosome duplication

Mécanisme de l'iAMP21 /der(15;21)(q10;q10)c



Mitose normale der(15;21)(q10;q10)c=dic(15;21)(p11;p11)



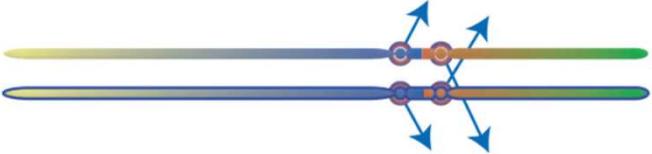
Clone leucémique = perte du centromère 15
iAMP21/der(15;21)(q10;q10)c

Mécanisme de l'iAMP21 /der(15;21)(q10;q10)c

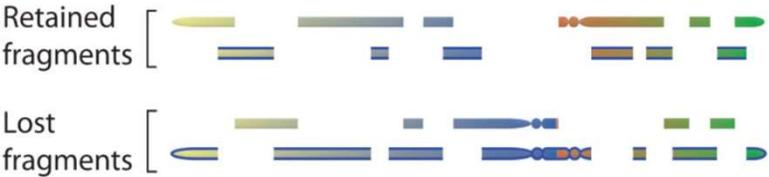
Derivative chromosome from Robertsonian translocation



↓ Centromere reactivation and aberrant spindle attachment (?) at mitosis



Shattering of both sister chromatids



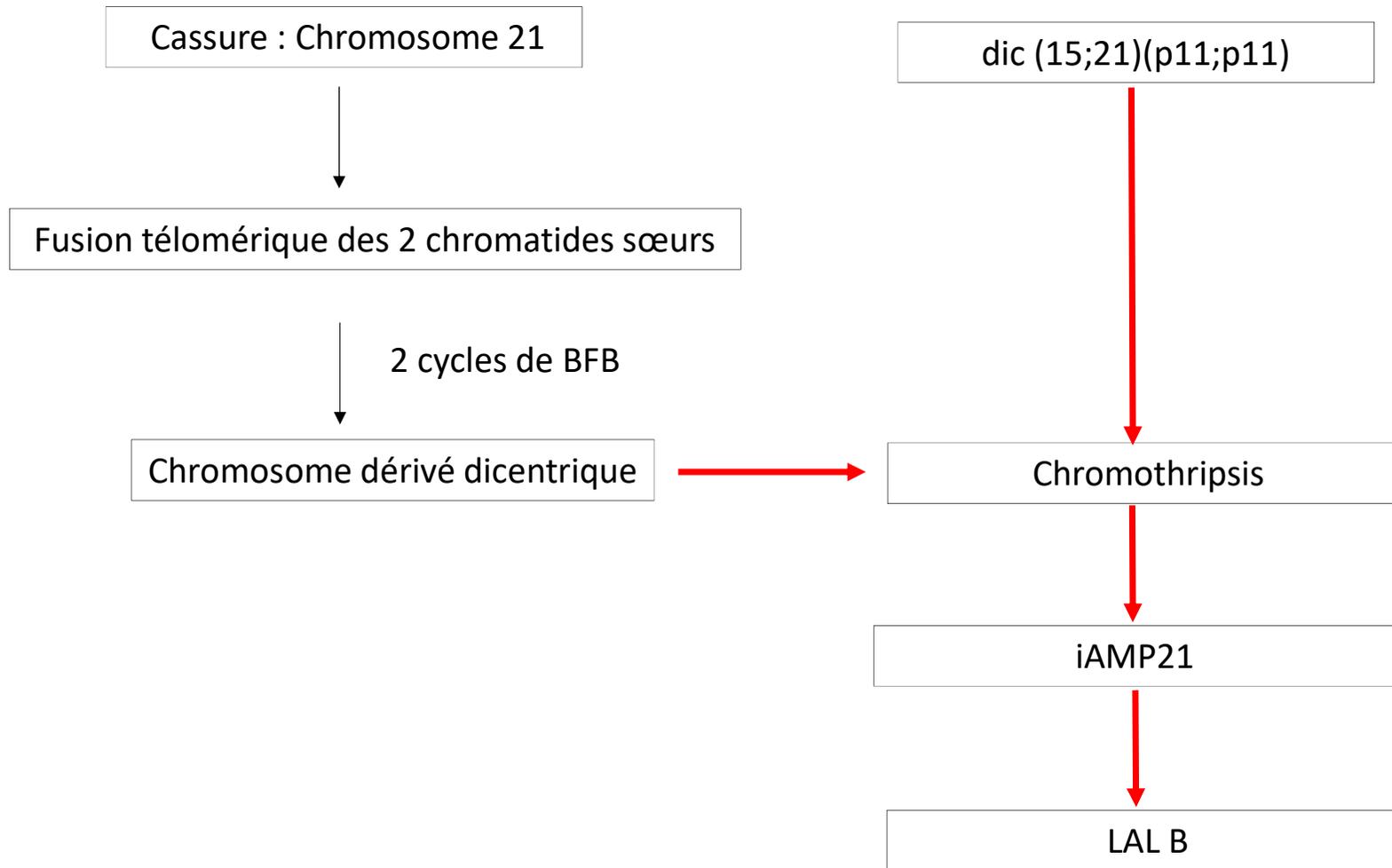
↓ Chromosome repair



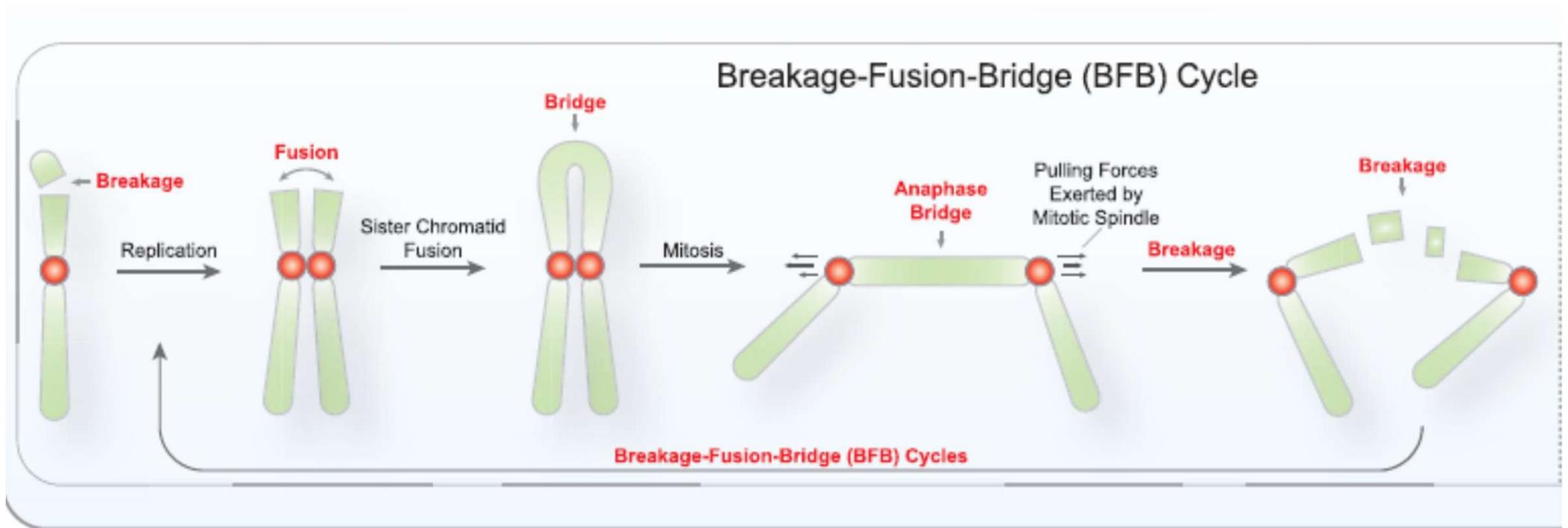
↓ Whole chromosome duplication through isochromosome formation



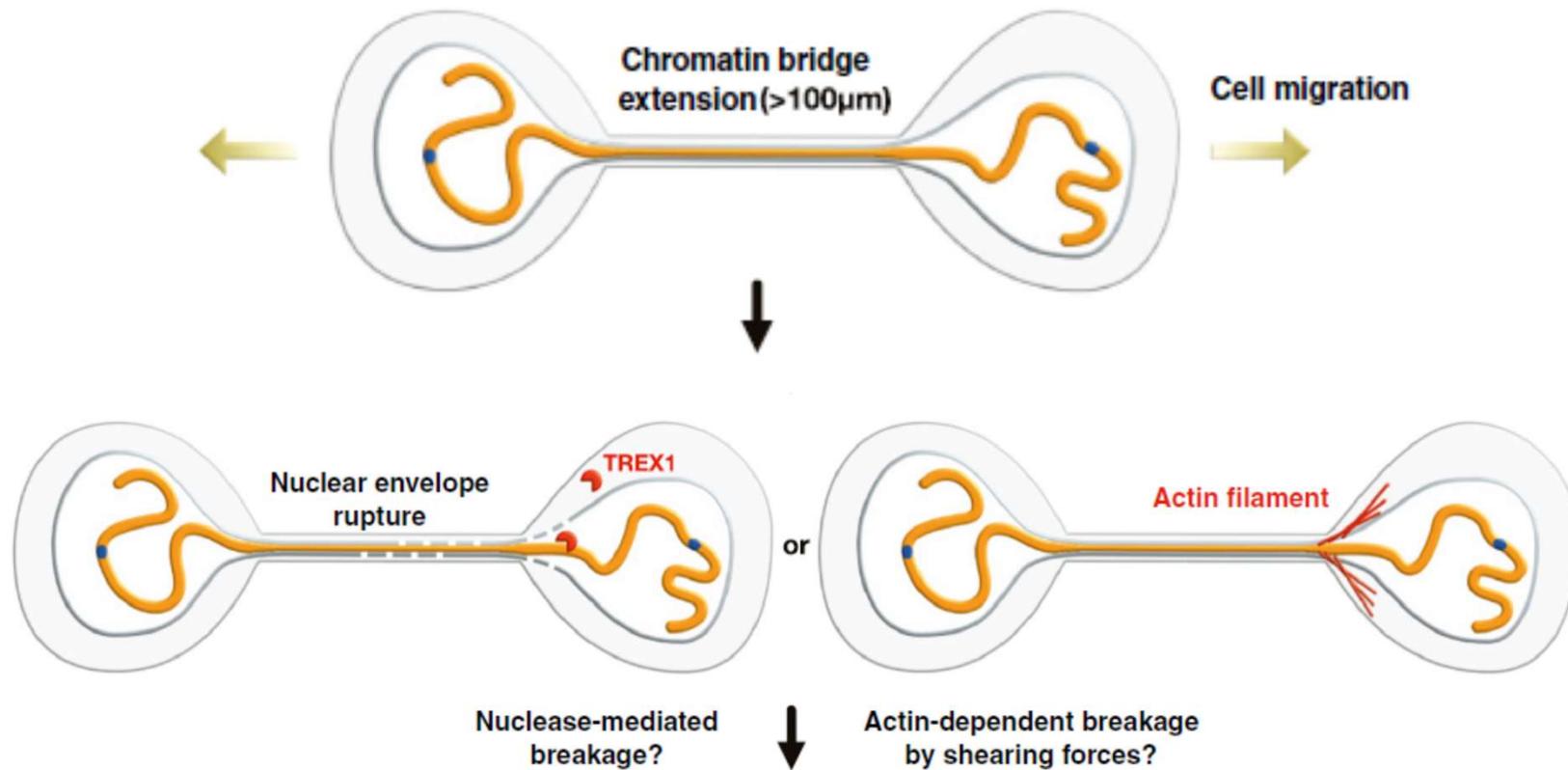
Mécanisme de l'iAMP21



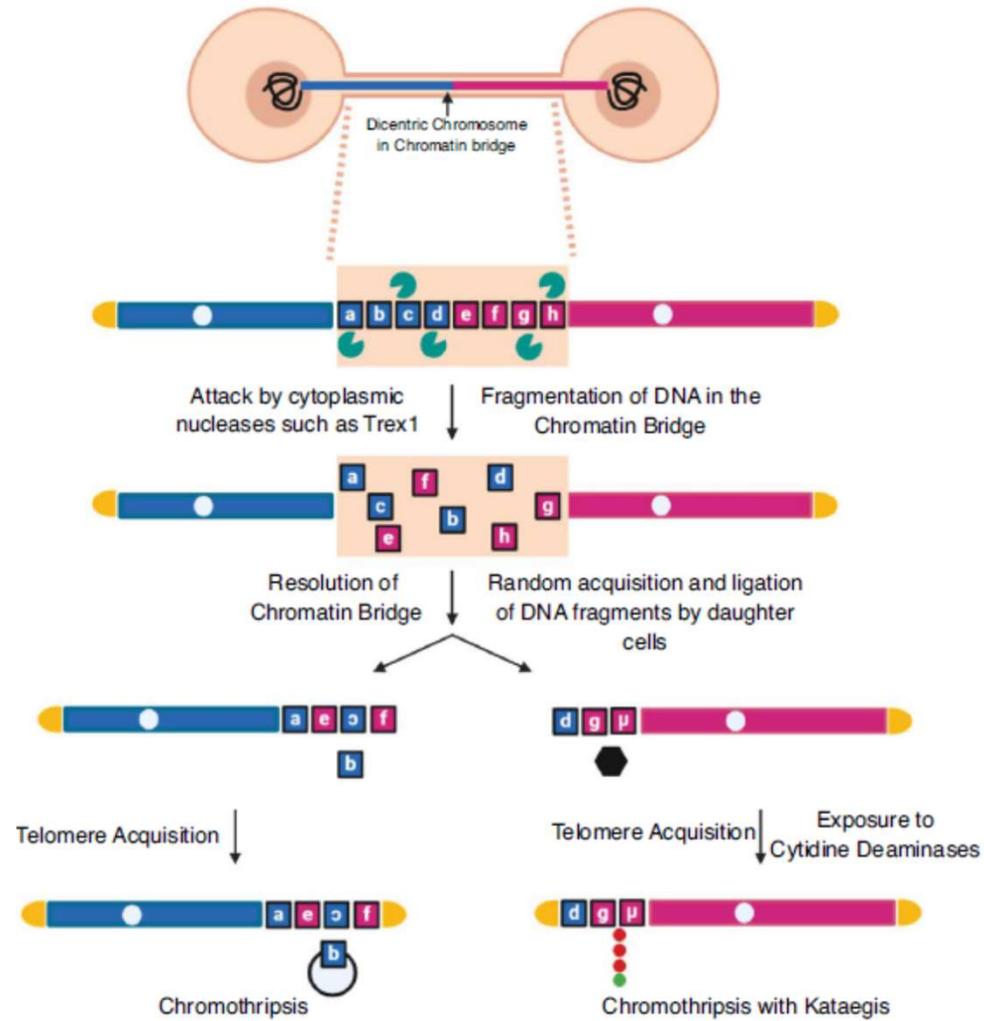
Oncogènese iAMP21 : dicentrique, BFB et chromothripsis (1)



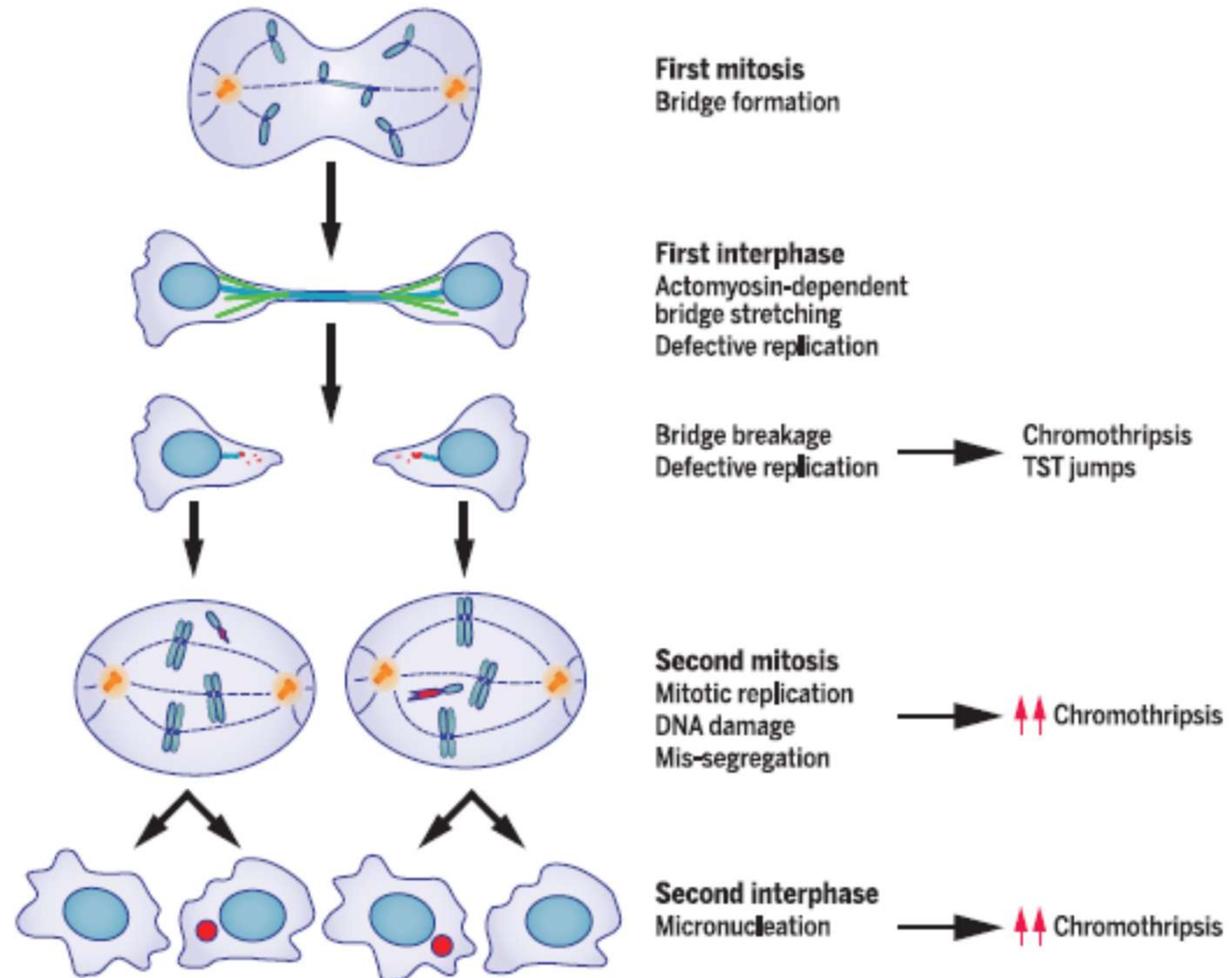
Oncogenèse iAMP21 : dicentrique, BFB et chromothripsis (2)



Oncogènese iAMP21 : dicentrique, BFB et chromothripsis



Oncogenèse iAMP21 : dicentrique, BFB et chromothripsis



Conclusion

- Chromothripsis :
 - Mécanisme de réarrangement du génome
 - Peut être associé au processus de leucémogénèse multi étape (BFB et CTH pour l'iamp21)
 - Conséquences :
 - ❖ perte de suppresseurs
 - ❖ amplification d'oncogène
 - ❖ formation de gènes de fusion