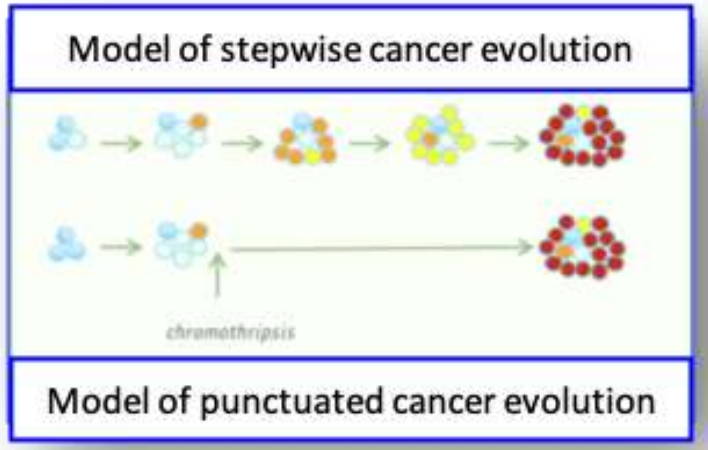
CHROMOANAGENESIS

Les coulisses d’un chaos

GFCH - 15/06/2023

Jean-Baptiste GAILLARD

CHROMOANAGENESIS



Décrit en 2011 et comprend :

- Chromothripsis
- Chromoanasynthesis
- Chromoplexy

Nouveau modèle de développement tumoral :

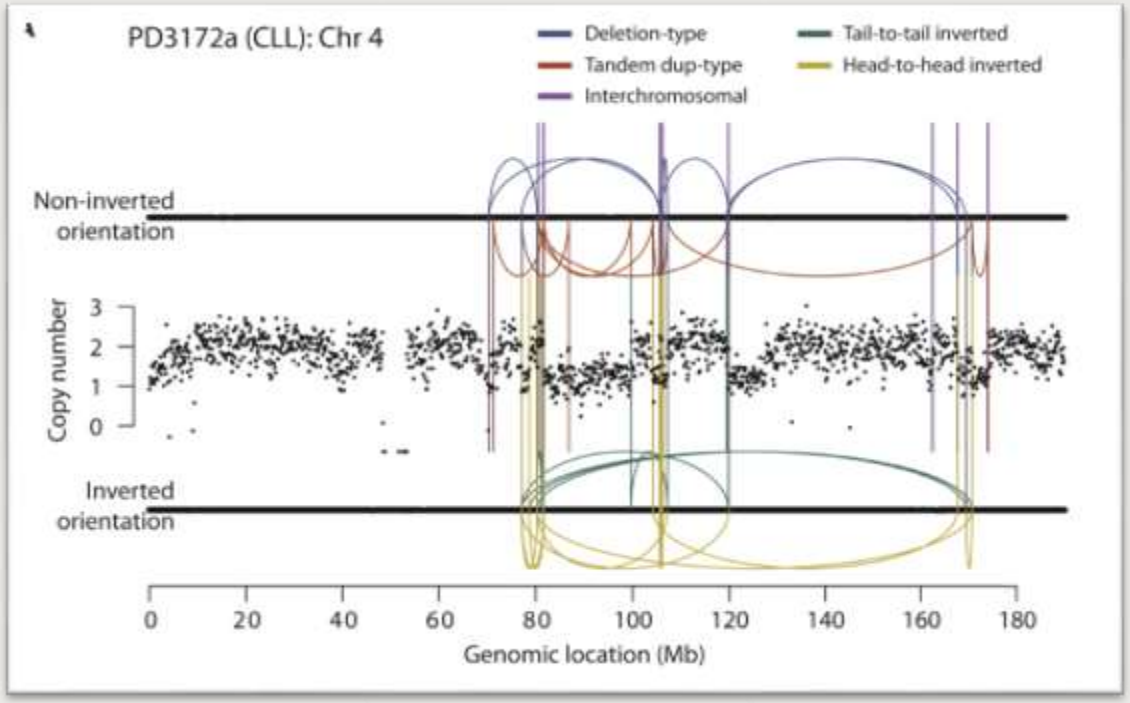
Evènement cataclysmique

Acquisition de nombreuses anomalies en une ou quelques étapes

Contrastant avec l'acquisition graduelle au cours du temps

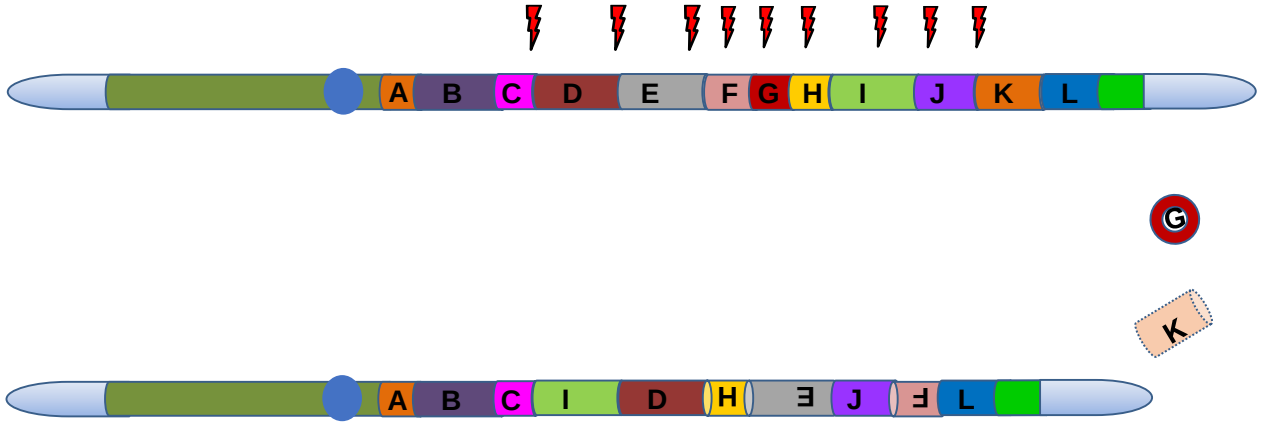
CHROMOTHRIPSIS

- “chromo” for chromosome and “thripsis” for shattering into pieces
- Décrit initialement en 2011 dans une LLC



Stephens PJ, Cell, 2011

Cassures double-brin

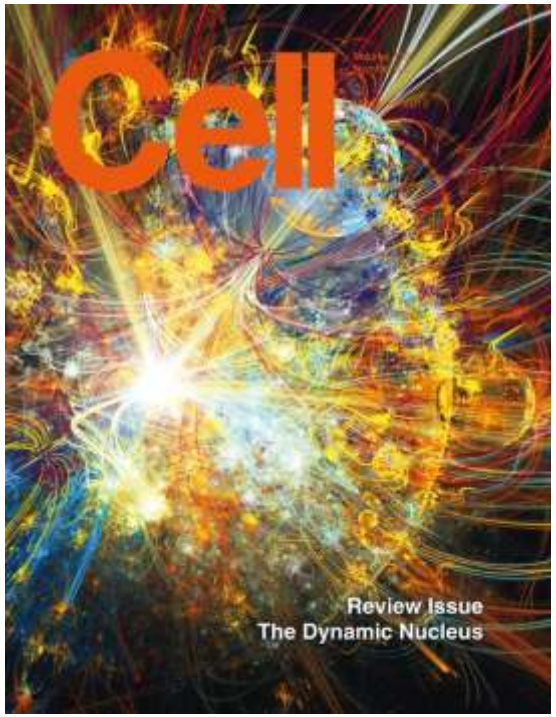


Fragmentation chromosomique et réarrangement alétaoires non ordonnés par NHEJ

KORBEL JO, 2013, CELL

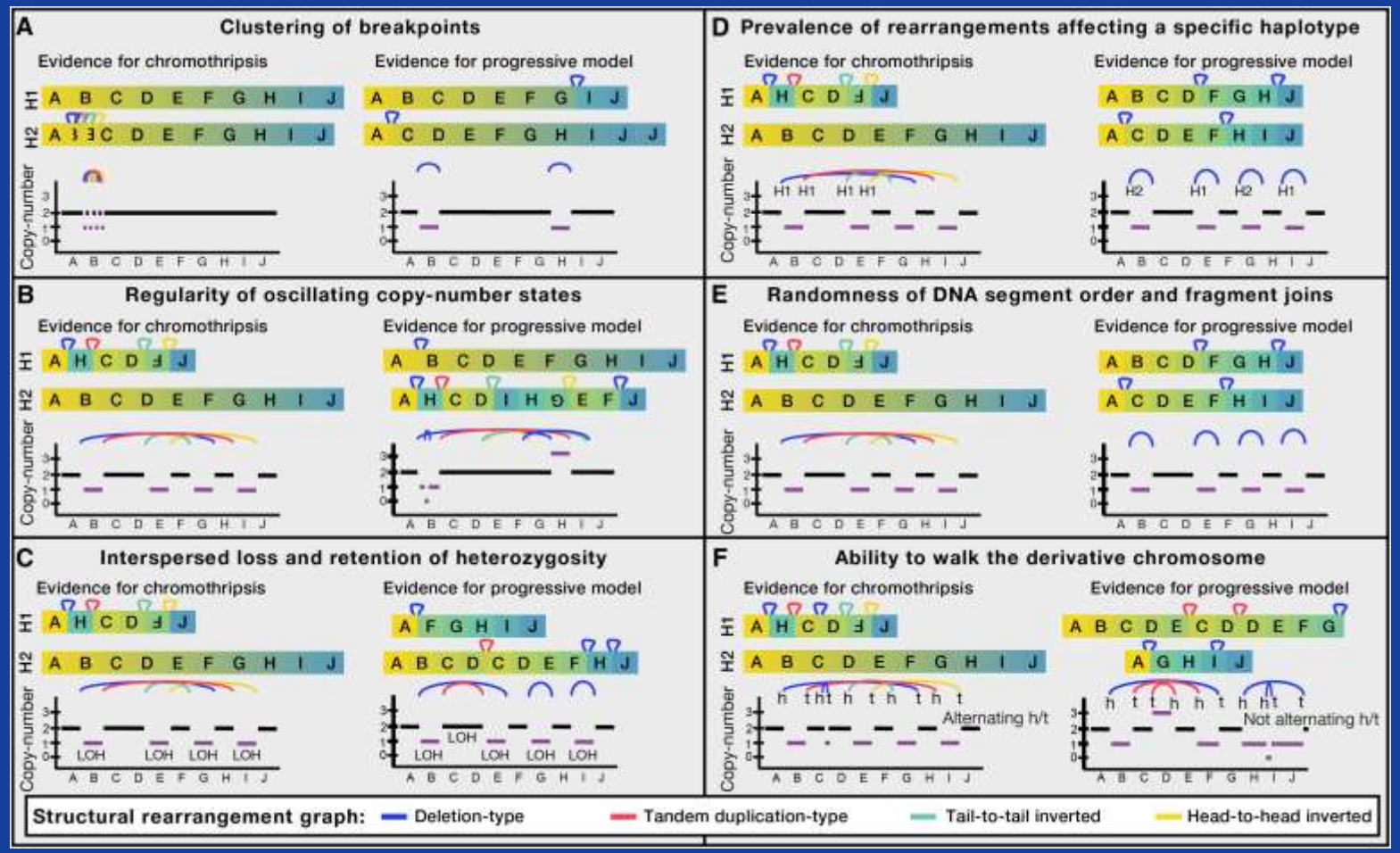
CRITÈRES POUR LE CHROMOTHRIPSIS

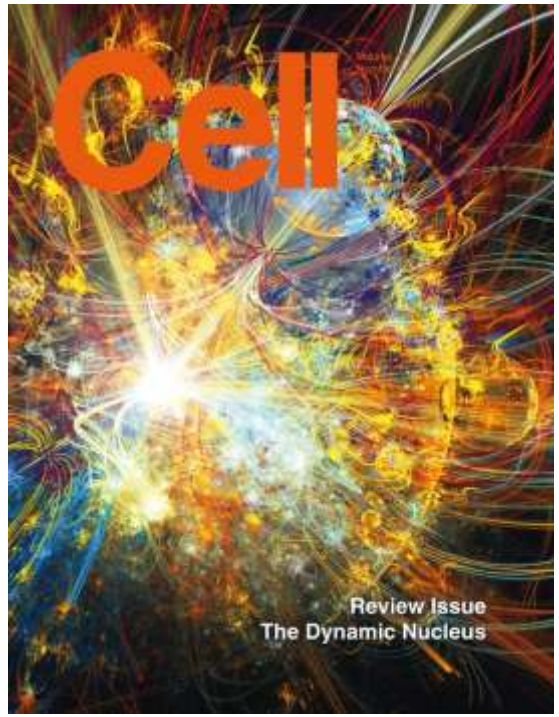
1. Clusterisation des points de cassure
2. Variation du nombre de copies sur 2 états
3. Alternance de régions avec perte et rétention d'hétérozygotie
4. Prédominance des rérrangements sur un seul haplotype
5. Ordre et orientation alétaoire des fragments
6. Marche de proche en proche sur le chromosome remanié



KORBEL JO, 2013, CELL

CRITÈRES POUR LE CHROMOTHRIPSIS





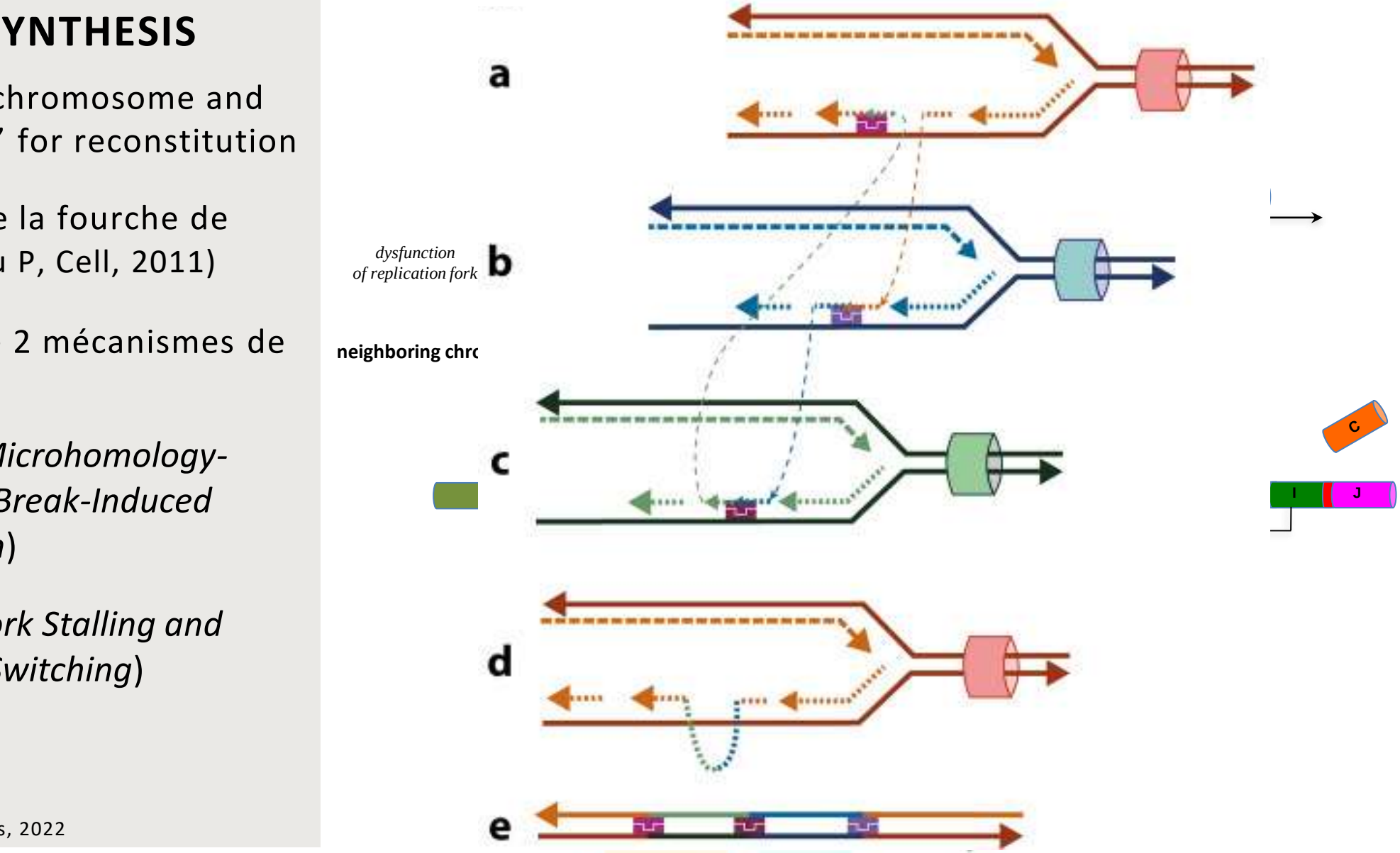
CHROMOANASYNTHESIS

- “chromo” for chromosome and “anasynthesis” for reconstitution
- Dysfonction de la fourche de replication (Liu P, Cell, 2011)
- Mise en jeu de 2 mécanismes de reparation :

  MMBIR (*Microhomology-Mediated Break-Induced Replication*)

  FoSTEs (*Fork Stalling and Template Switching*)

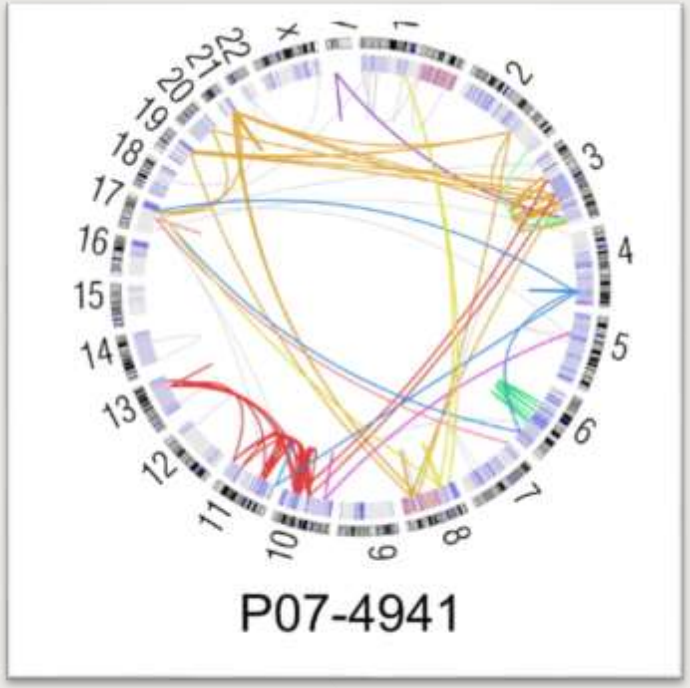
Burssed B, Molecular Cytogenetics, 2022



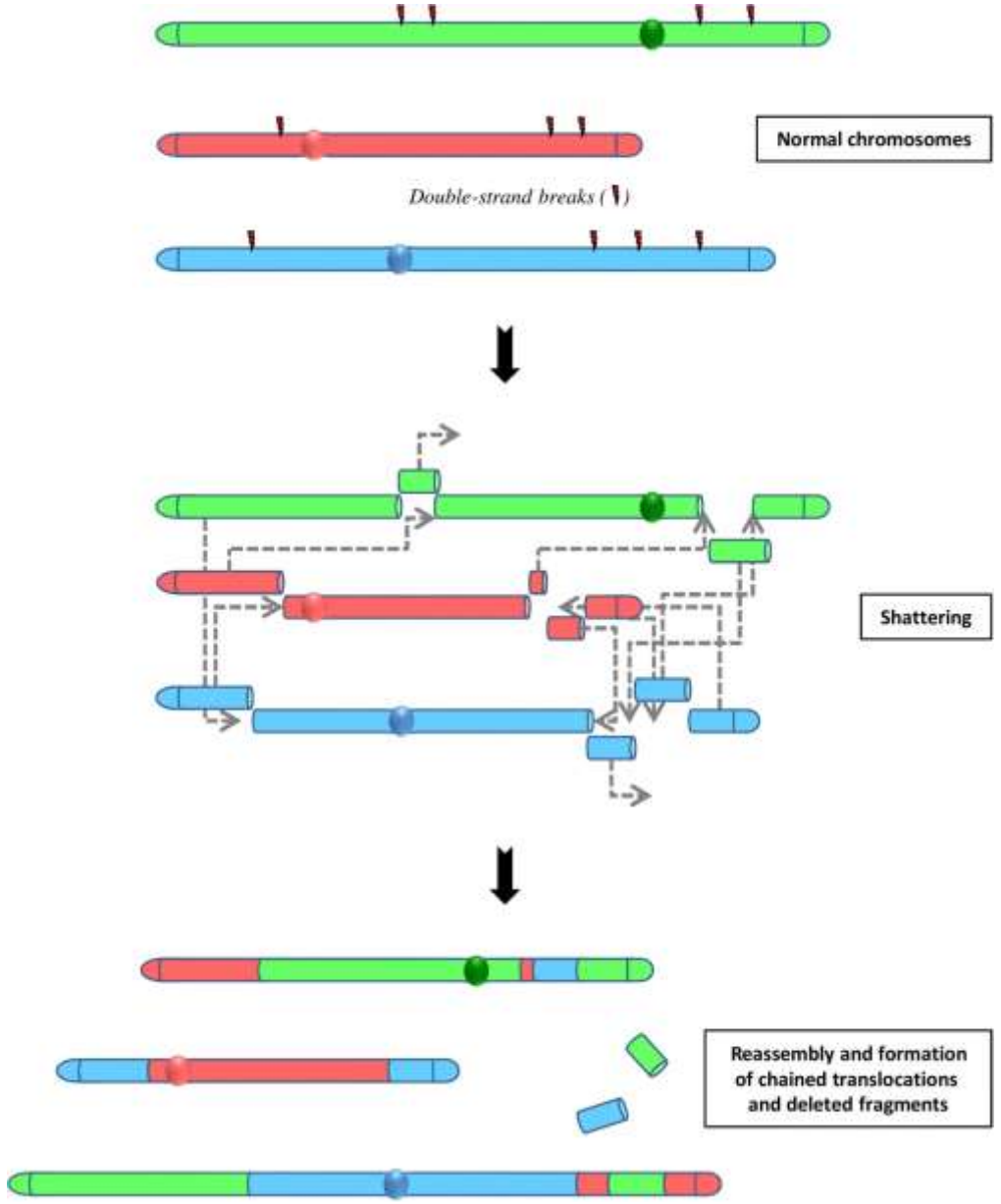
Pellestor F, Human reproduction, 2018

CHROMOPLEXY

- “chromo” for chromosome and “plexy” for restructuring
- Décrit intialement dans le cancer de la prostate (Baca P, Cell, 2013)

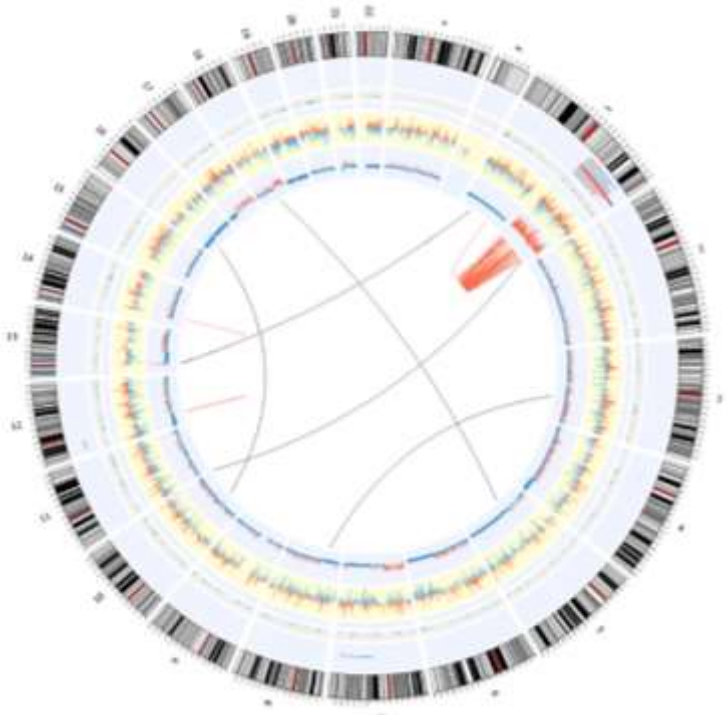


Baca P, Cell, 2013



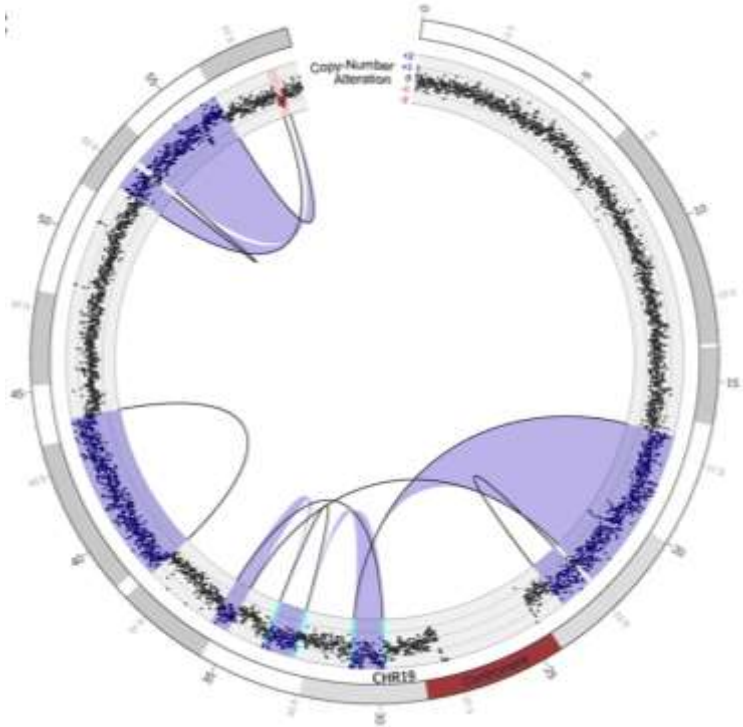
Pellestor F, Molecular Cytogenetics, 2019

	Chromothripsis	Chromoanasynthesis	Chromoplexy
Nombre d'évènements	Unique	Unique ou multiple	Multiple
Nombre de chromosomes impliqués	Faible (1-4)	Faible (souvent 1)	Multiple (>5)
Anomalies observées	Anomalies équilibrées, délétions	Anomalies équilibrées, délétions, duplications/triplications	Anomalies équilibrées, +/- délétions
Points de cassure	+++	+ (5-25) avec microhomologie	+ (5-25)
Mécanisme de réaparation	NHEJ	MMBIR/FoSTes	NHEJ/alt-NHEJ



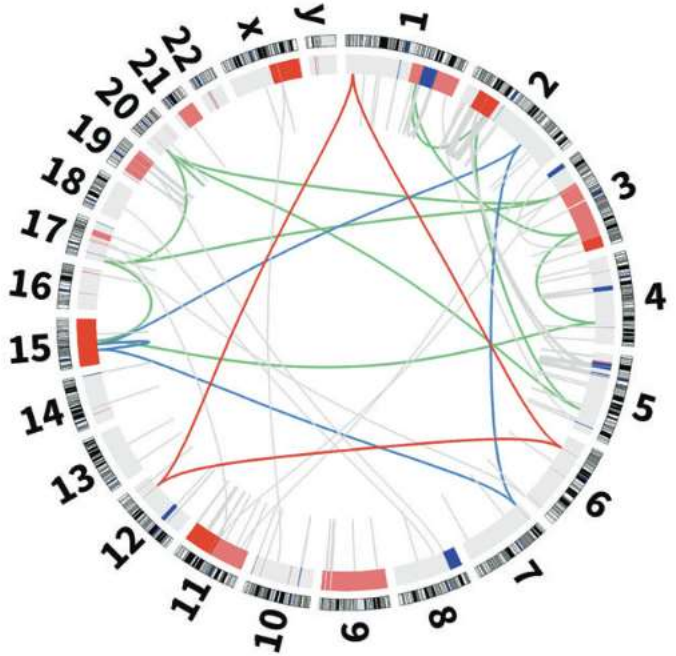
Chromothripsis
Carcinome Hépato Cellulaire

Fernandez-Banet J, Genomics, 2014



Chromoanasynthesis

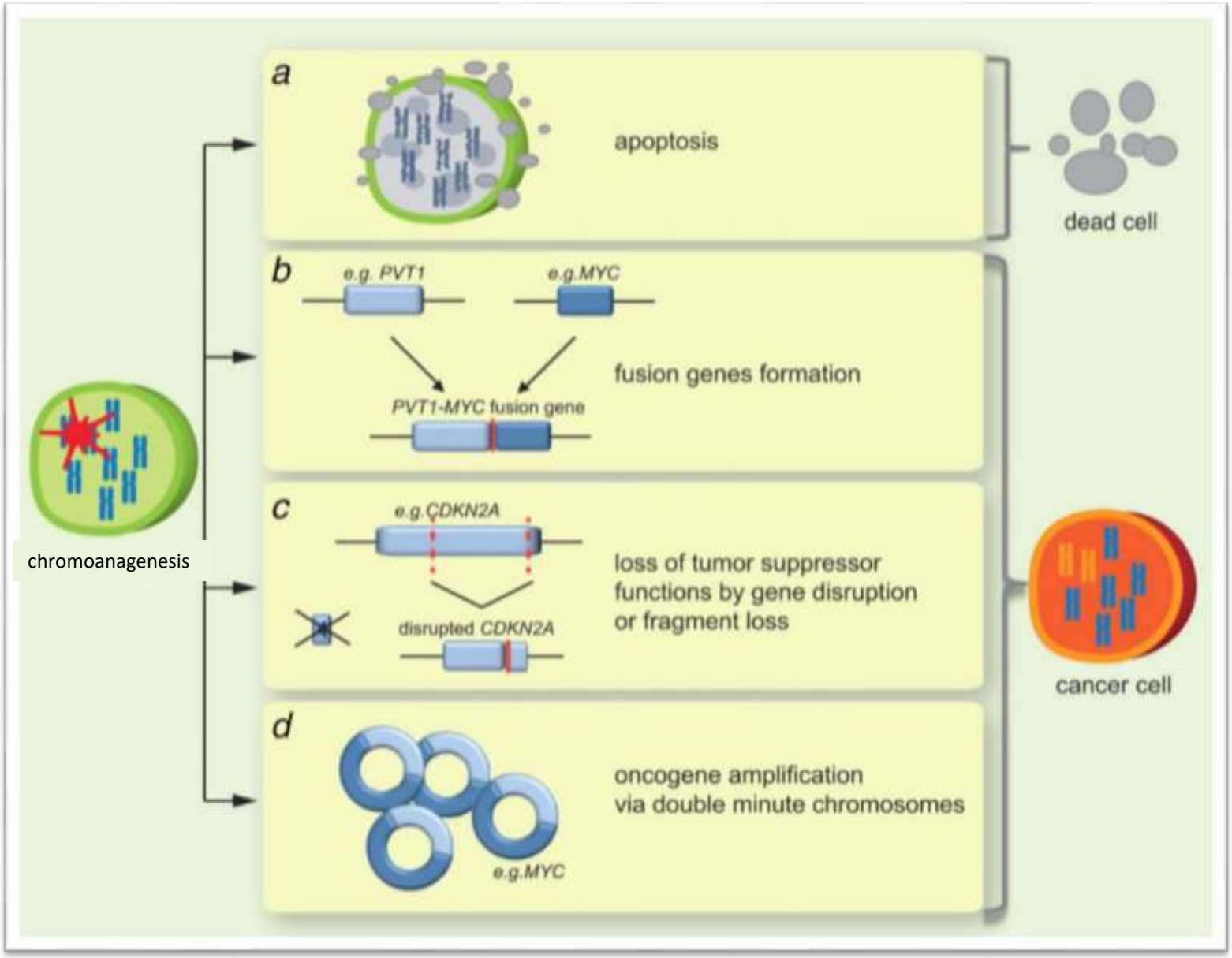
Collins RL, Genome Biology, 2013



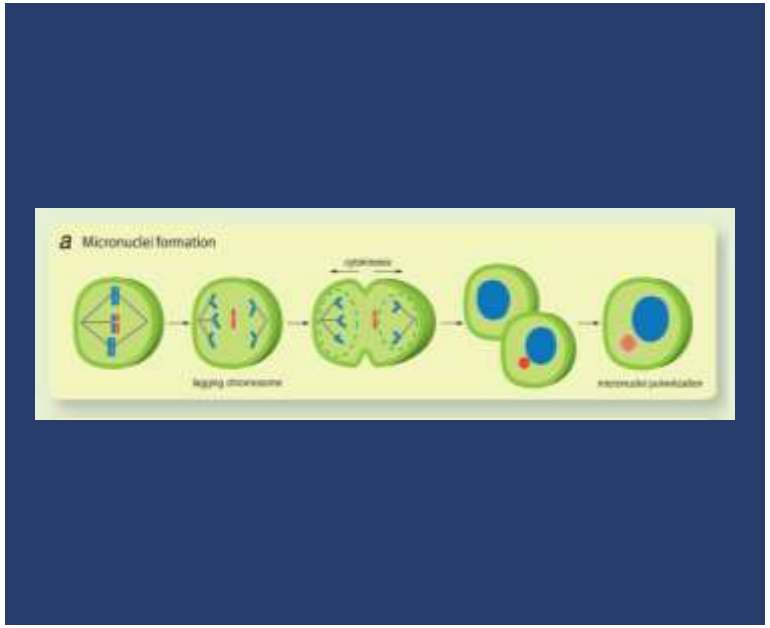
Chromoplexy
Myélome multiple

Ashby C, Blood Cancer Journal, 2022

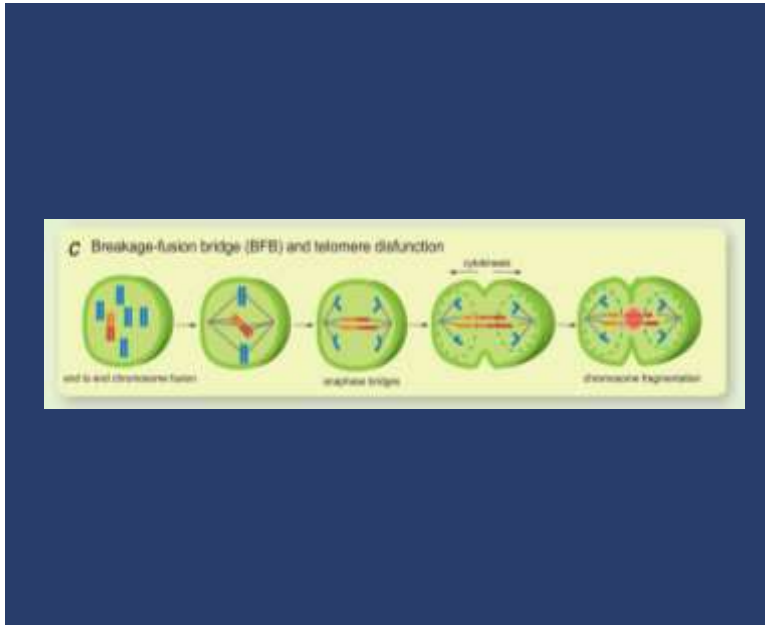
Conséquences du Chromoanagenesis (CAG)



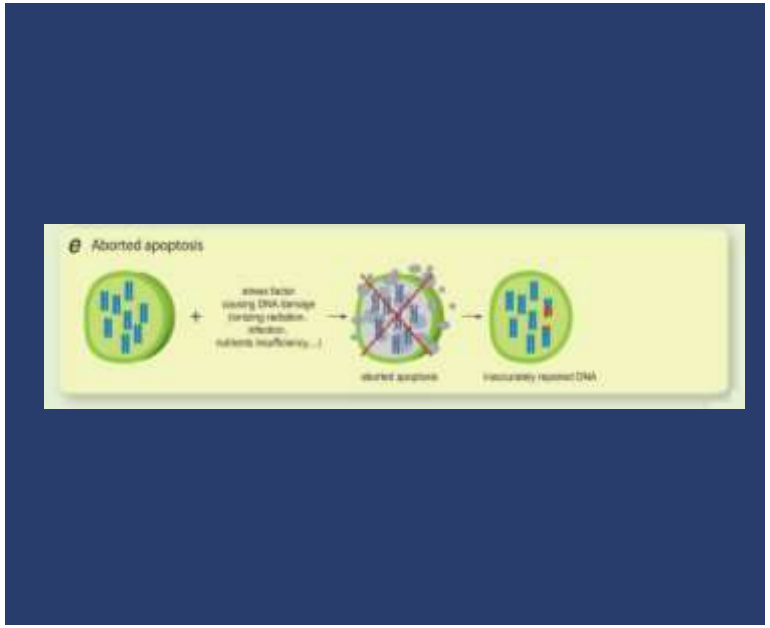
MECANISMES IMPLIQUES



MICRONUCLEI



CRISE TELEMOERIQUE



APOPTOSE AVORTEE

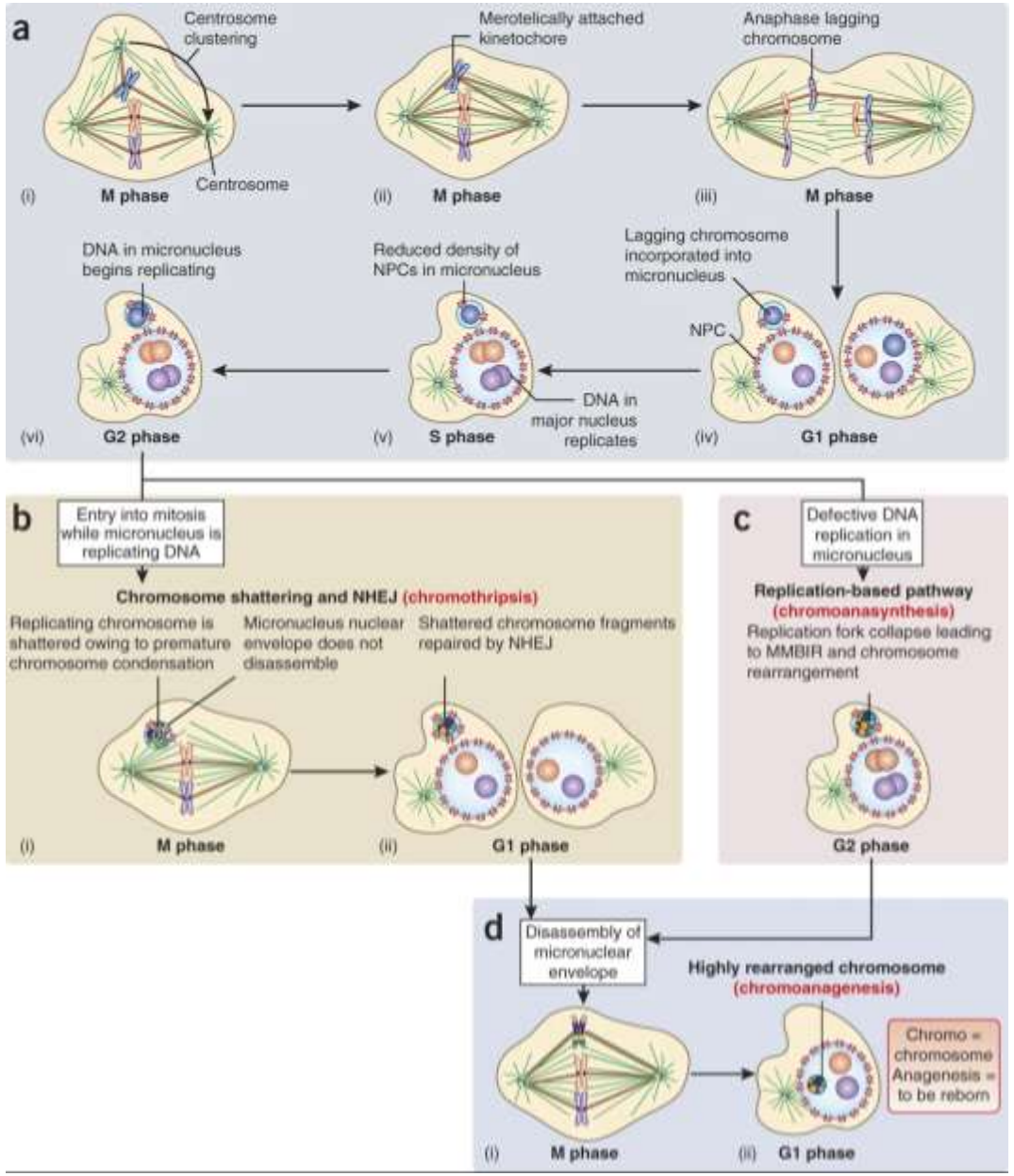
Micronuclei (MN)

- Hypothèse privilégiée permettant d'expliquer la nature limitée du CAG

- Origines :
  - Anomalie attachement fuseau mitotique-kinetochore: isolement d'un chromosome en anaphase
  - Cassure double brin : génération de fragment acentrique

Chromothripsis	Chromoanasynthesis
Rupture membrane du MN ↳ exposition à TREX1	**Réplication asynchrone** ↳ stress réplicatif
Condensation prématurée du chromosome ↳ pulvérisation	

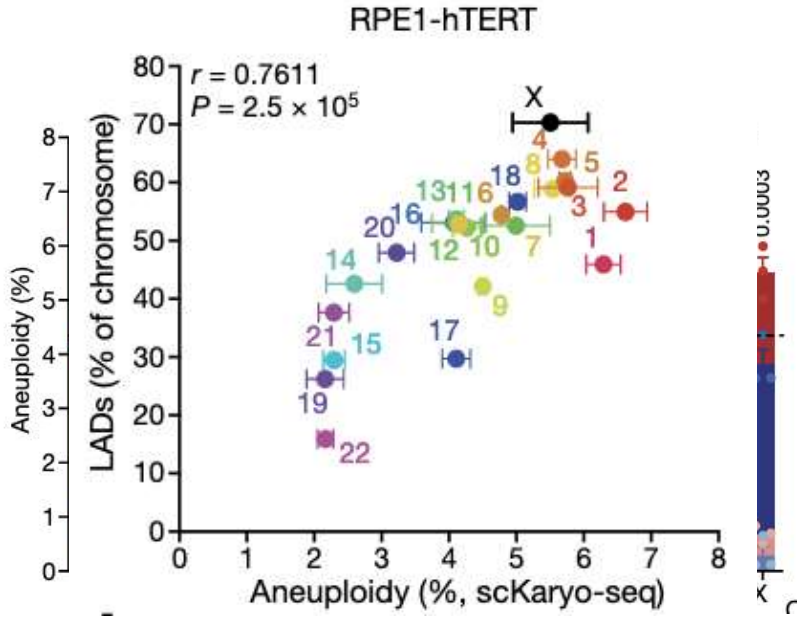
Mammel AE, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2022

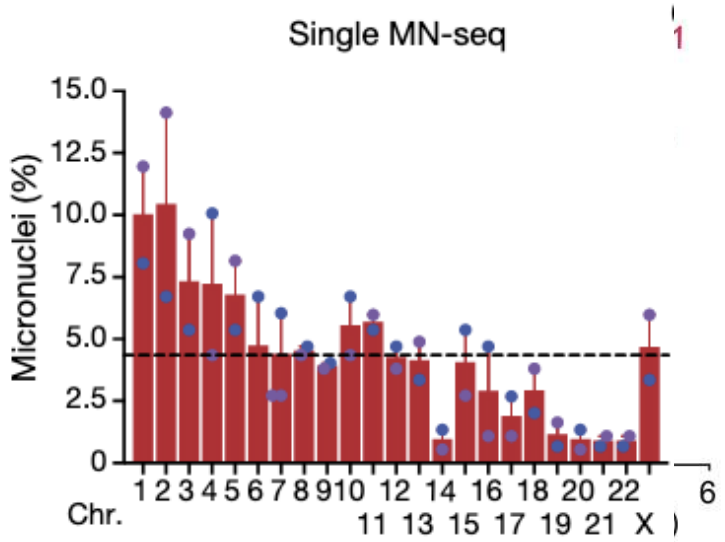


Hollad AJ, Nature Medicine, 2012

Micronuclei : phénomène lié au hasard?

- Mis-segregation préférentielle des “grands” chromosomes pendant la mitose
- Corrélation entre mis-ségréation et contenu des micronuclei
- Corrélation entre la probabilité d’aneuploïdie et la localisation au sein du noyau
- Corrélation entre la taille des chromosomes et la fréquence de chromothripsis



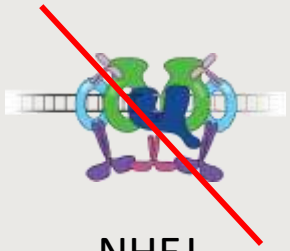


Klaasen SJ, Nature, 2022

Crise télomérique

- Reconnaissance aberrante par des mécanismes de réparation des extrémités télomériques -> fusion -> dicentrique

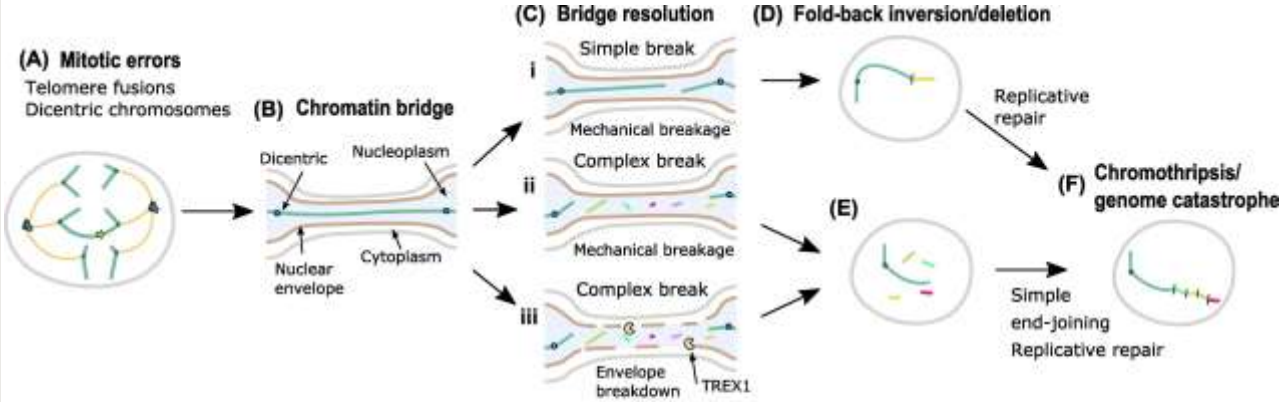
- 2 mécanismes de résolution
  - Force mécanique : simple ou complexe
  - Action de exonuclease TREX1



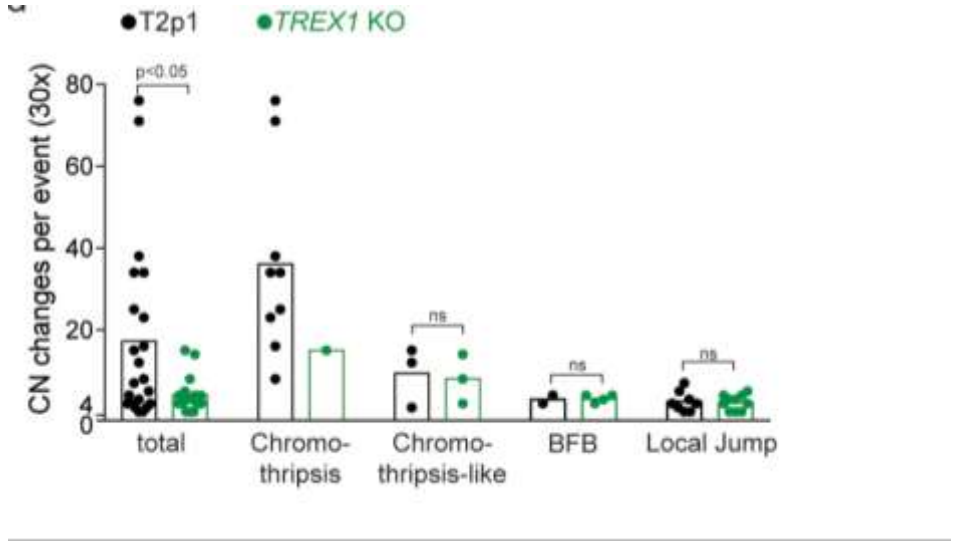
NHEJ

MMBIR

Cleal K, Genome Research, 2019



Cleal K, Trends in genetics, 2020



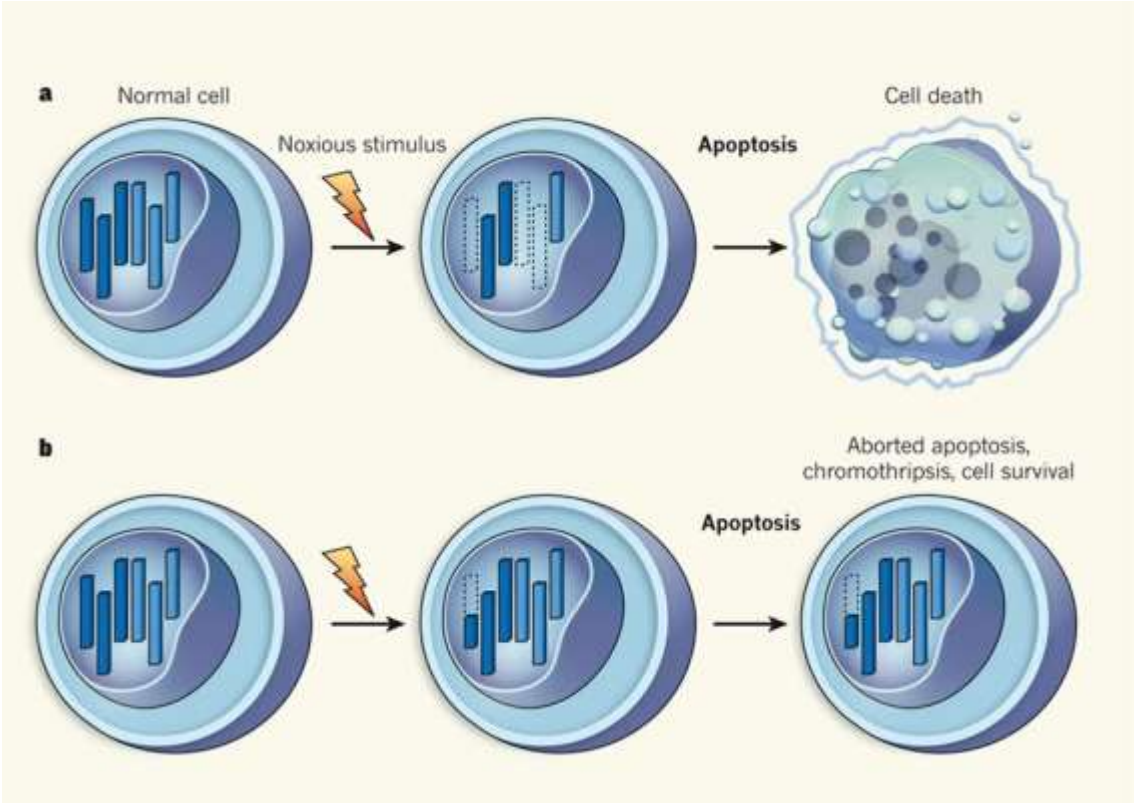
Maciejowski, Nature Genetics, 2020

Apoptose avortée

- Basée sur l'anastasie :
  - Capacité d'une cellule à inverser l'apoptose
  - Ligation des fragments d'ADN fragmentés

- 2 conditions:
  - Induction de l'apoptose par stress (chimiothérapie, radiation, hypoxie…)
  - Perte du signal d'apotose : $TP53^{-/-}$

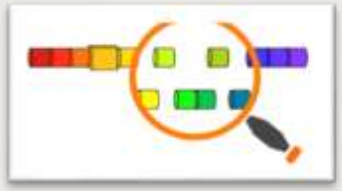
- Nature localisée des chromoanagenesis?
  - Anastasie pourrait survenir dans le micronoyau mais après…
  - Clivage ciblé ou dans les régions de l'ADN les plus exposées



Tubio JM, Nature, 2011

aCGH/SNP-array

- Basé sur l'identification de cluster de CNA
- Description de "profil chromothripsis" dans de nombreuses hémopathies
- Problème de consensus dans les critères utilisés pour la detection du CTH (Zavacka K, , 2021)
- Standardisation avec un outil bioinformatique : **CTLPScanner**

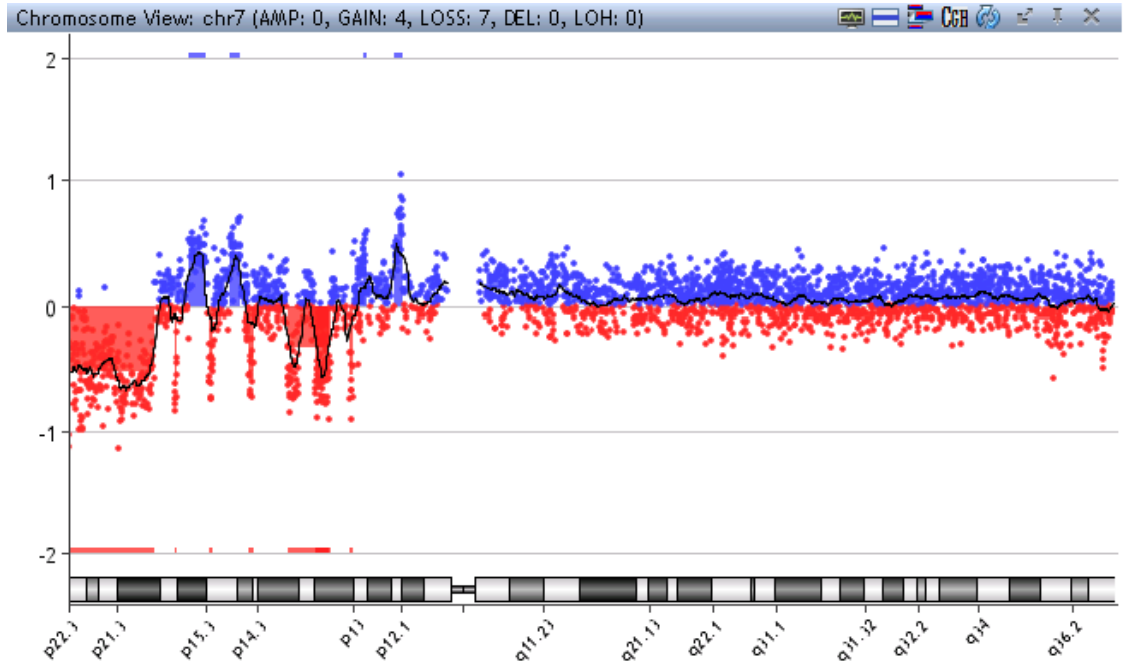


Nombre d'évènements

Taille minimale événement

Clusterisation des évènements

Yang J, Nucleic Acids Research, 2016



	SNP-array 5,4% Edelmann 2012	aCGH 4,4% Salaverria 2015	SNP-array 2,7% Parker 2016	aCGH/SNP-array 1,4% Leeksma 2021
CNA/chromosome	1,4-15,4%	1,3-72%	6,6-18,3%	1,3-1,8%

Zavacka J, Frontiers in Oncology, 2021

Whole Genome Sequencing

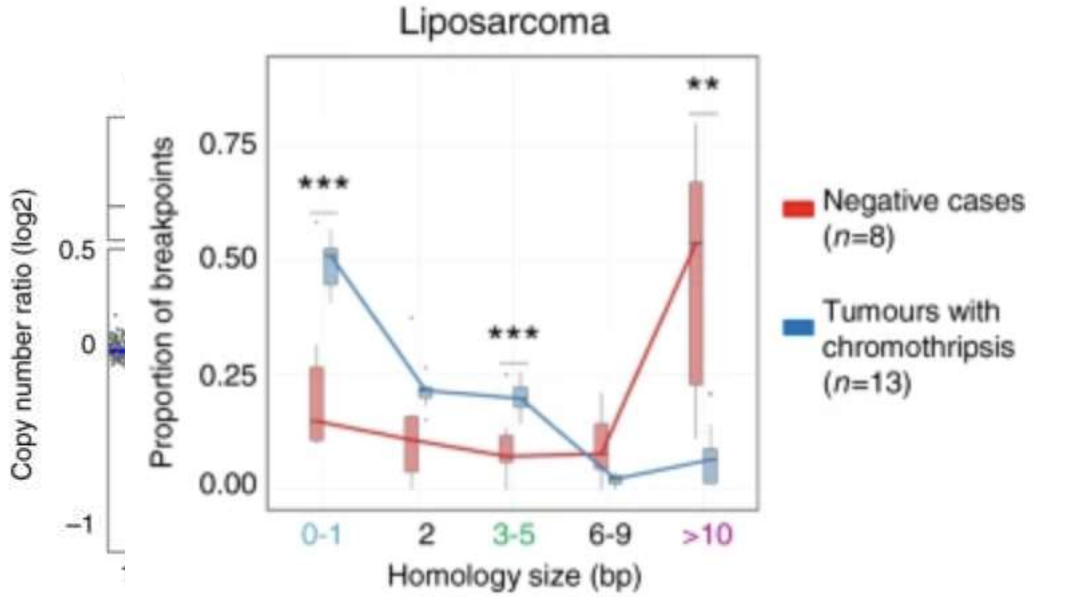
- Etude sur 316 WGS (dont 6 MMO)
- Identification des CNA et SV
- Identification precise des points de cassure

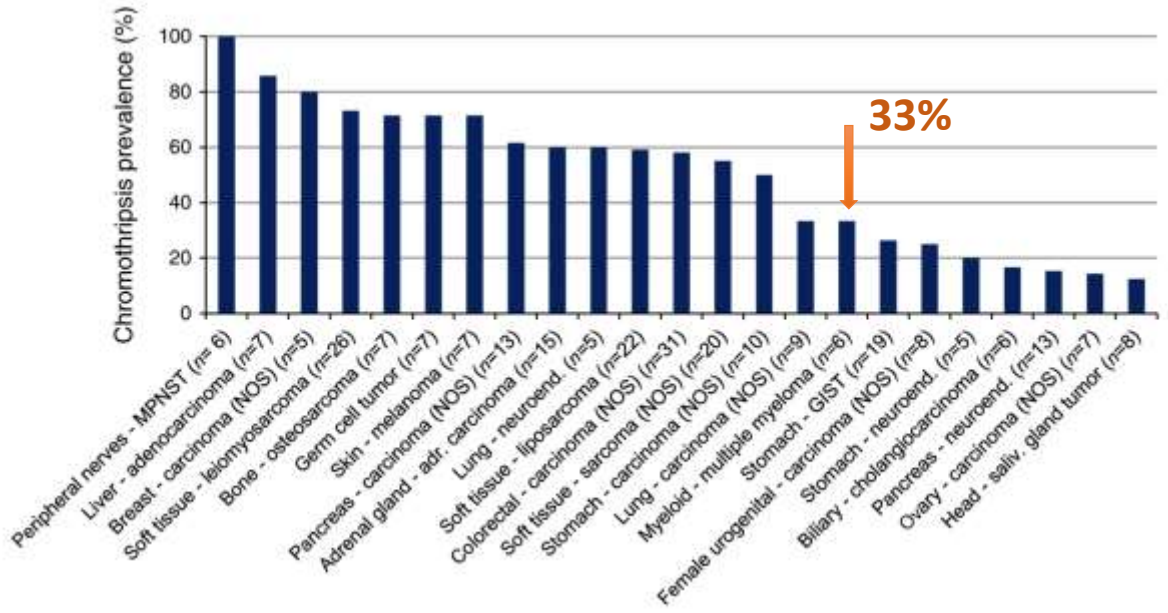
Chromothripsis scoring:

Repair process for double-strand breaks	Average number of base pairs of microhomology
Non-homologous end-joining (NHEJ)	0-1 bp*
Alternative end-joining (Alt-EJ)	3-5 bp*
Homologous recombination (HR)	>10 bp*

*For this repair process, this is the average number of base pairs of microhomology observed

ii. Number of oscillating copy-number states
2-3 -> canonical
>3 -> non-canonical

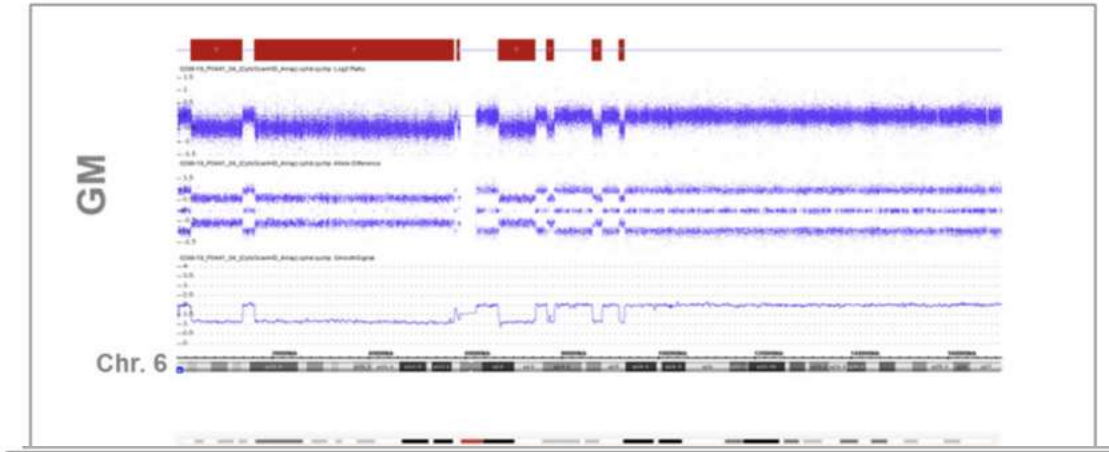


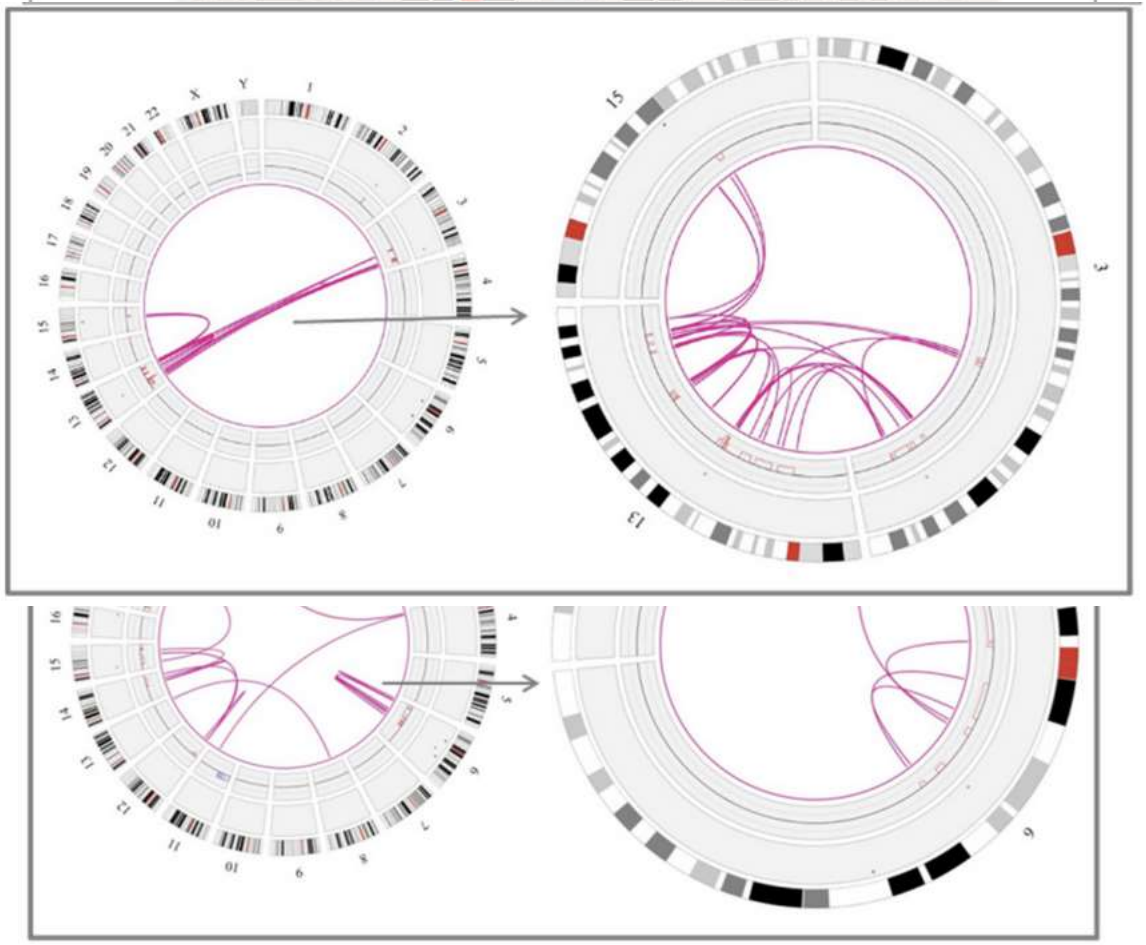


Voronina N, Nature Communications, 2020

Optical Genome Mapping

- Etude sur 9 LLC préalablement identifiées avec CTH en aCGH/SNP-array (7 changements dans le nombre de copies)
- 1/3 patients : SV associés au CTH intrachromosomiques
- 2/3 patients : SV associés au CTH interchromosomiques



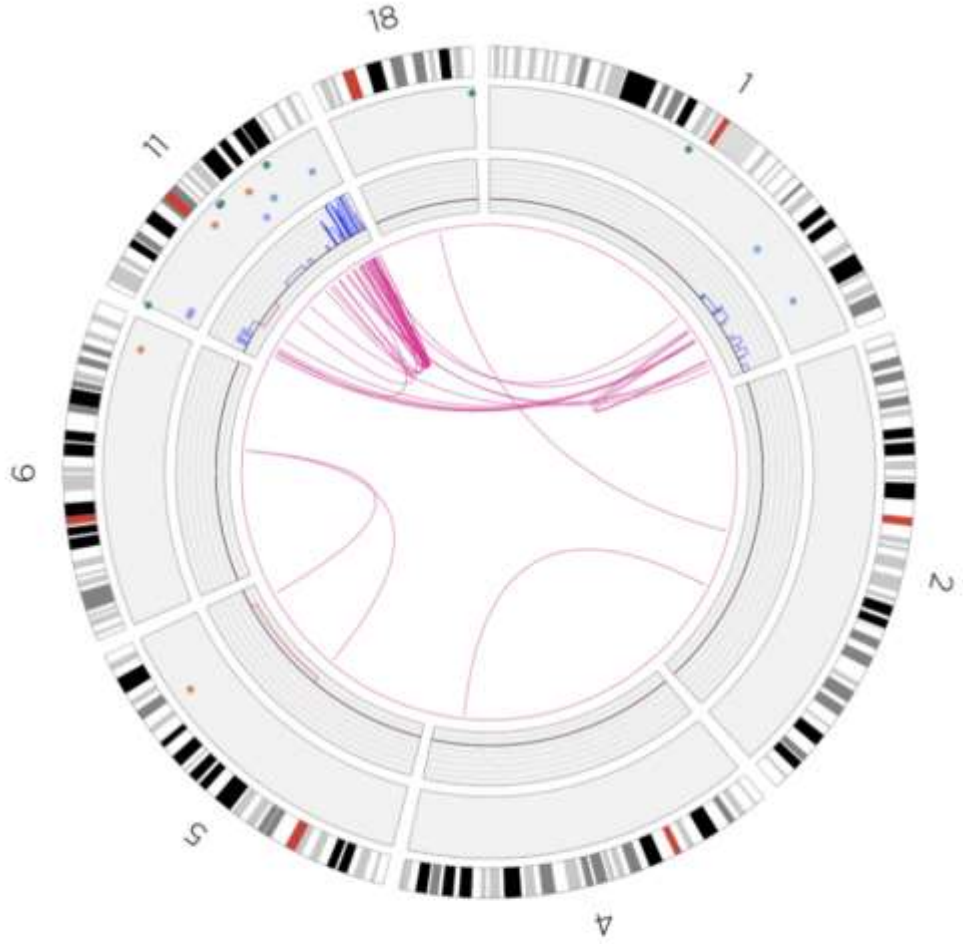


Ramos-Campoy S, Cancers, 2022

Optical Genome Mapping

- Etude sur 101 SMD

- Détection d’un chromoanagenesis dans 6% des cas

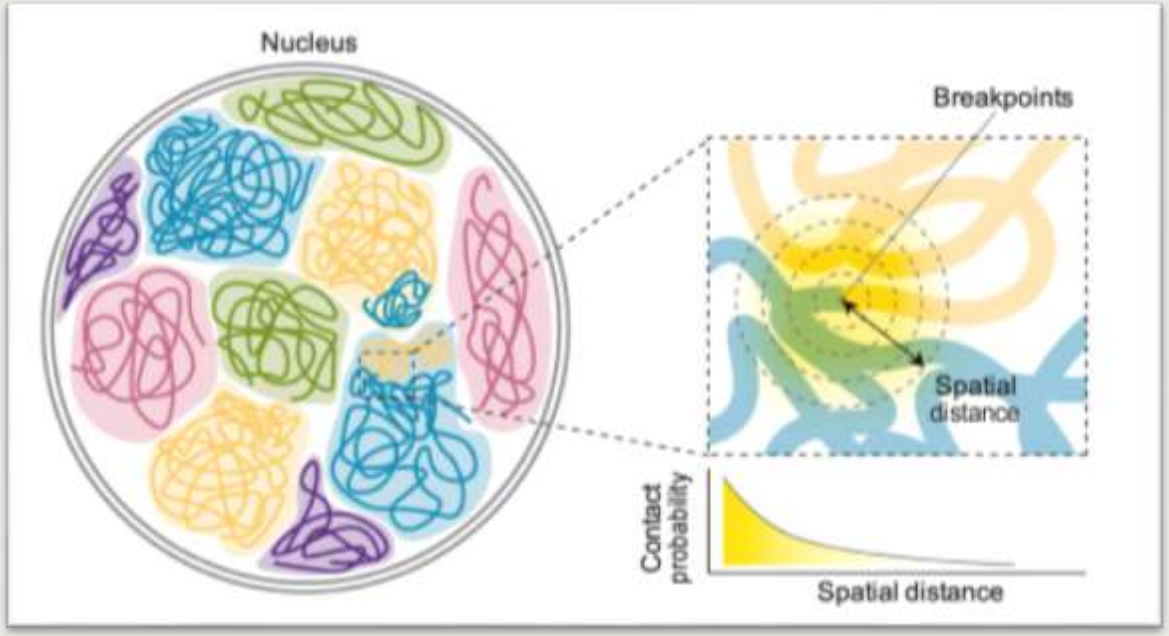


Chromoanagenesis

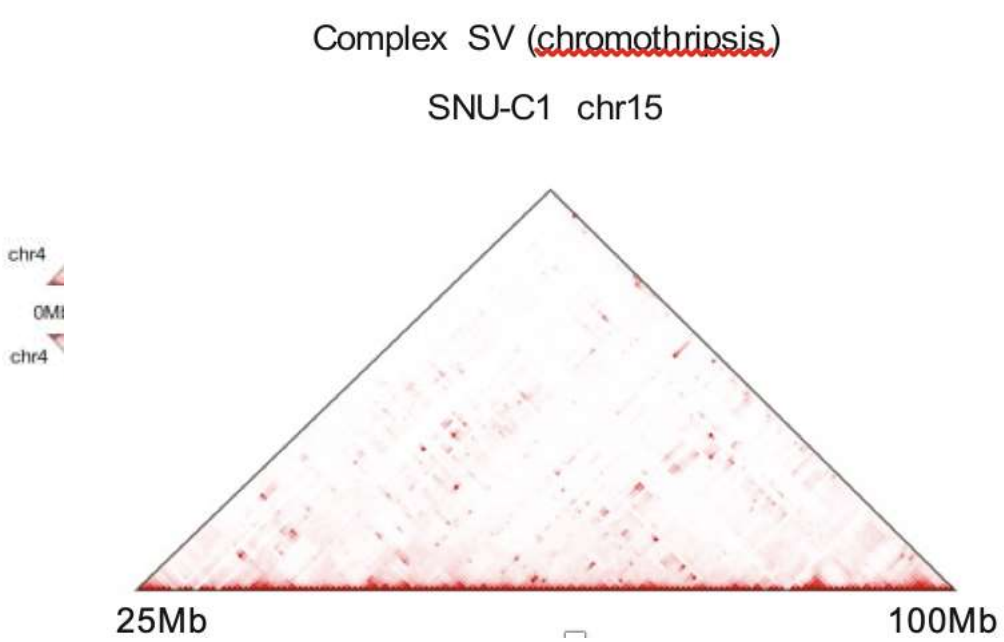
Yang H, Leukemia, 2022

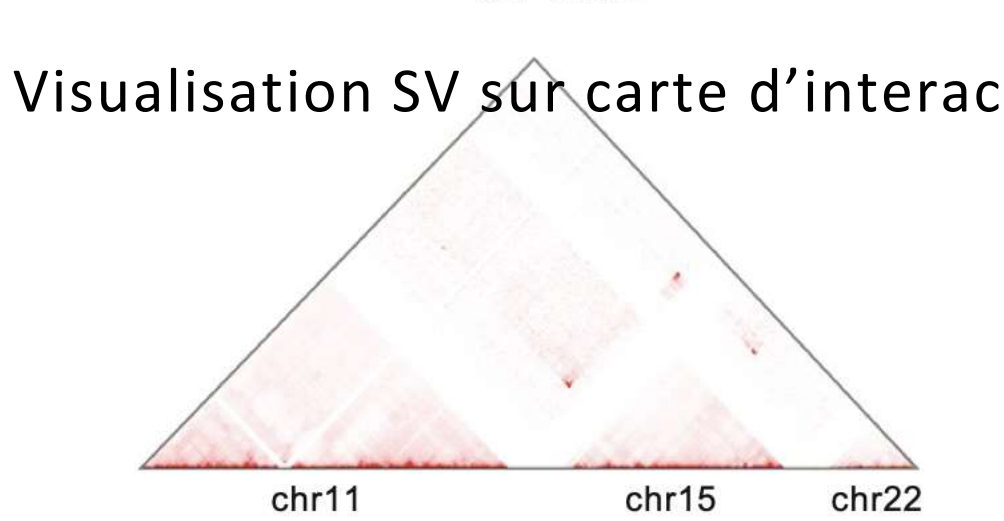
Séquençage Hi-C

- Basé sur l'étude de la conformation de la chromatine
- La probabilité de contact est d'autant plus élevée au point de cassure et diminue avec l'éloignement spatial



Kim K, Seminars in Cell & Developmental Biology, 2022





Visualisation SV sur carte d'interaction

	CGH/SNP array	OGM	WGS	Hi-C
CNA	✓	✓	✓	✓
SV	✗	✓	✓	✓
Points de cassure	✗	✗	✓	✓
Type de Chromoagenesis	**Chromothripsis** **Chromoanasynthesis** Chromoplexy	**Chromothripsis** **Chromoanasynthesis** **Chromoplexy**	**Chromothripsis** **Chromoanasynthesis** **Chromoplexy**	**Chromothripsis** **Chromoanasynthesis** **Chromoplexy**
Coût	✓	✓	✗	✗