



Groupe 3 FrOGG

16/12/2024

Participants

Agnès Daudignon
Christine Lefebvre
Dominique Penther
Elise Chapiro
Lauren Veronese
Carine Gervais
Hadjer Lazga
Giulia Tueur
Estelle Balducci
Hippolyte Guérineau
Jacqueline Schoumans
Pauline Roynard
Jean-Baptiste Gaillard
Marie-France Gagnon
Isabelle Raymond-Bouchard
Baptiste Gaillard
Jasmine Chauzeix

Ordre du jour

- Bed file lymphomes : Pauline corrige le noms de certains gènes et finalise le Bed File
- Bed file myélomes (isabelle, Carine, Agnès, Baptiste et Hippolyte) : dernière réunion en janvier
- Bed file LLC, à finaliser

Tous ces Bed files seront à intégrer dans l'espace FrOGG de l'onglet GFCH (lien hypertexte vers le Bed, dans un .pdf)

- Cas de SLP-B avec t(8;22) : Christine
- Discordance statut TP53 (LLC) : Giulia
- Apport de la cartographie pour établir le statut TP53 (myélome) : Agnès

Cas de SLP-B avec $t(8;22)$

Christine Lefebvre

SLP-B
S23-6834

Bilan sanguin

 NUMERATION

Leucocytes	H 41,0	G/l	(4,1 - 9,9)
Erythrocytes	4,72	T/l	(4,28 - 5,57)
Hémoglobine	143	g/l	(134 - 167)
Hématocrite	0,44	l/l	(0,39 - 0,49)
VMC	94,1	fl	(82,1 - 97,0)
TCMH	30	pg	(27 - 33)
CCMH	B 322	g/l	(324 - 363)
IDR	13,6	%	(11,0 - 14,2)
Plaquettes	220	G/l	(161 - 393)
VMP	11,3	fl	(8,0 - 13,0)
Erythroblastes	0,0	G/l	

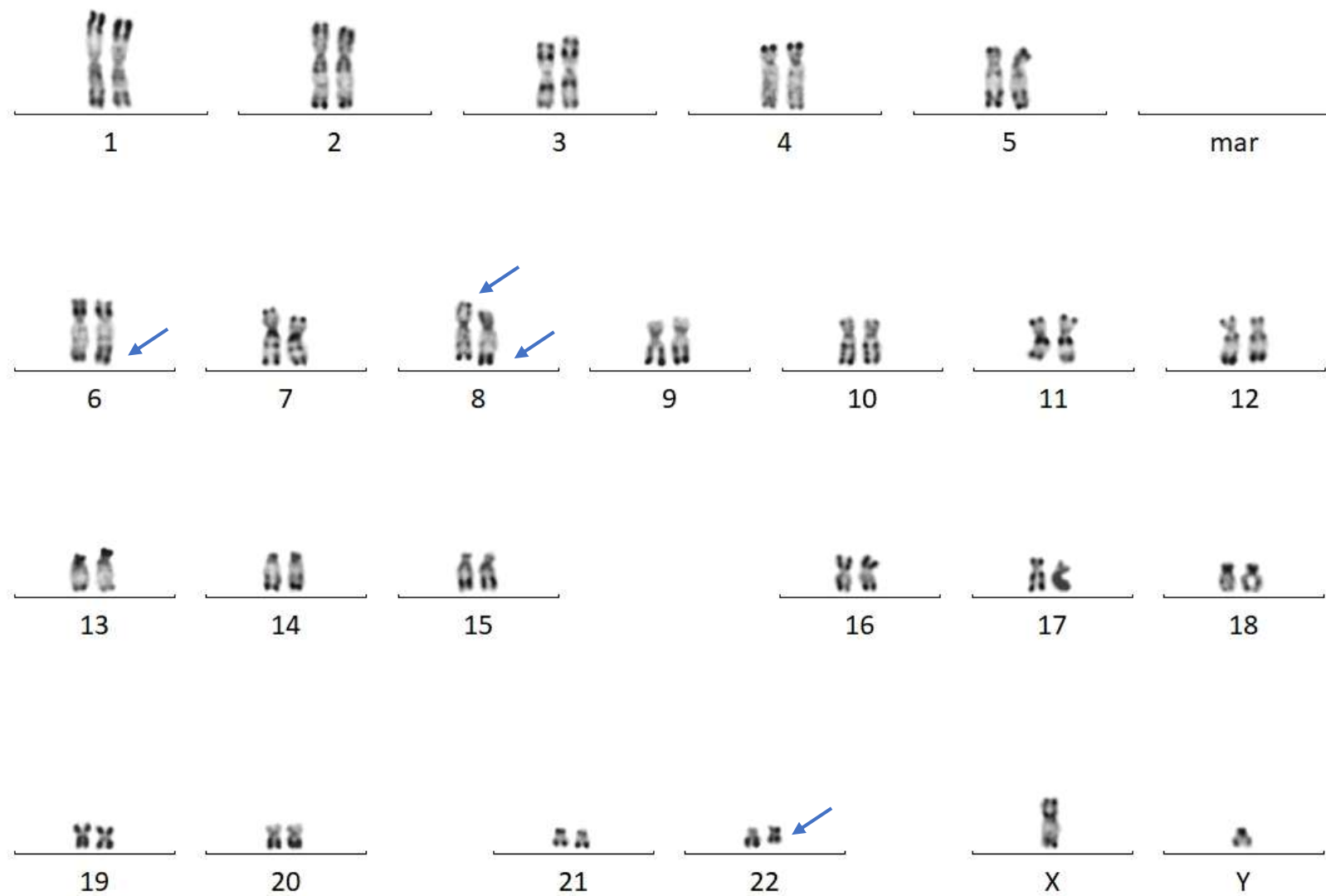
 FORMULE

PN %	21,7	%	
PN G/l	H 8,9	G/l	(1,8 - 6,1)
PE %	1,0	%	
PE G/l	0,4	G/l	(0,1 - 0,6)
PB %	0,5	%	
PB G/l	H 0,2	G/l	(0,0 - 0,1)
Lympho %	74,9	%	
Lympho G/l	H 30,7	G/l	(1,2 - 3,6)
Monocytes %	1,9	%	
Mono G/l	H 0,8	G/l	(0,2 - 0,7)
TOTAL	100,0		

Présence d'une population homogène de lymphocytes B (restriction isotypique des chaînes légères d'Ig de type **lambda**).

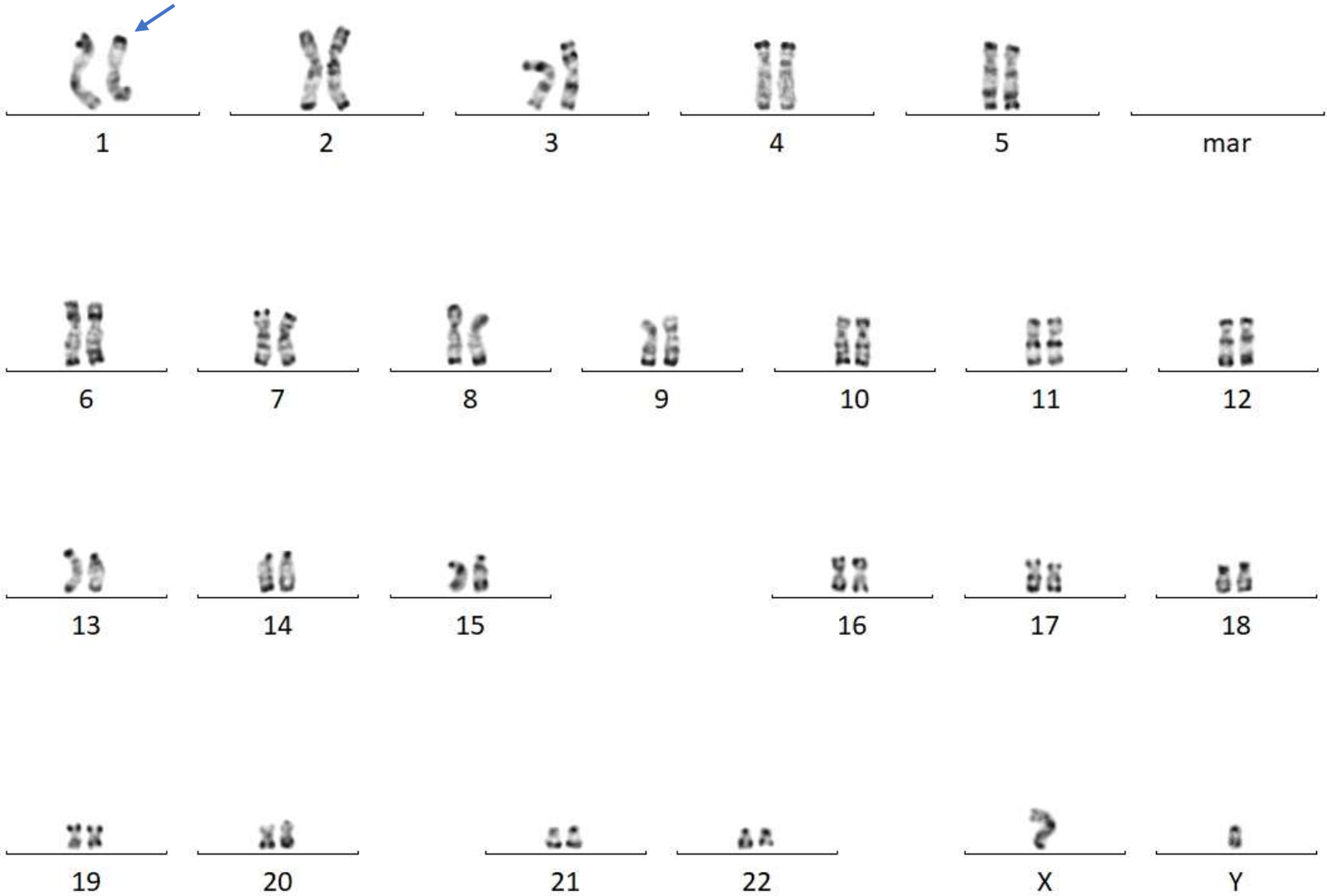
Ces cellules sont de petite taille en CMF, IgML, CD5+, CD23+/-, CD10-, CD43- CD200- CD180 très faiblement +, CD20+ phénotype compatible avec un diagnostic de LNH-B.

S23-6834
DSP30+IL2
72h

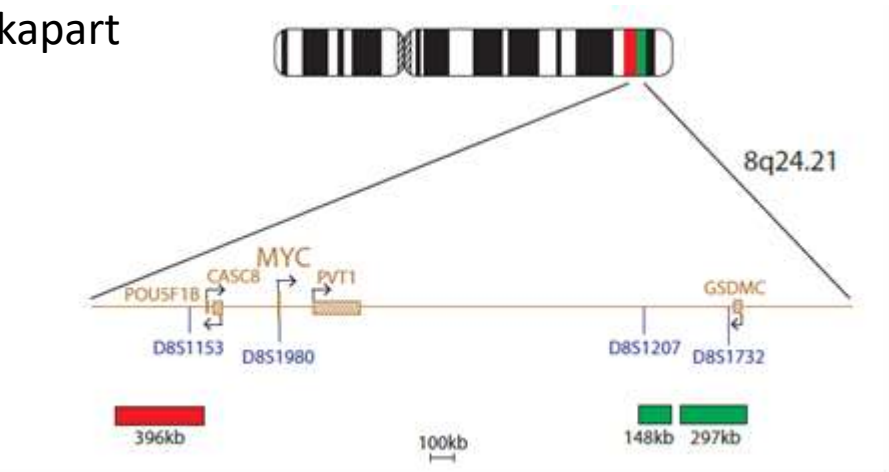


S23-6834
DSP30+IL2
72h

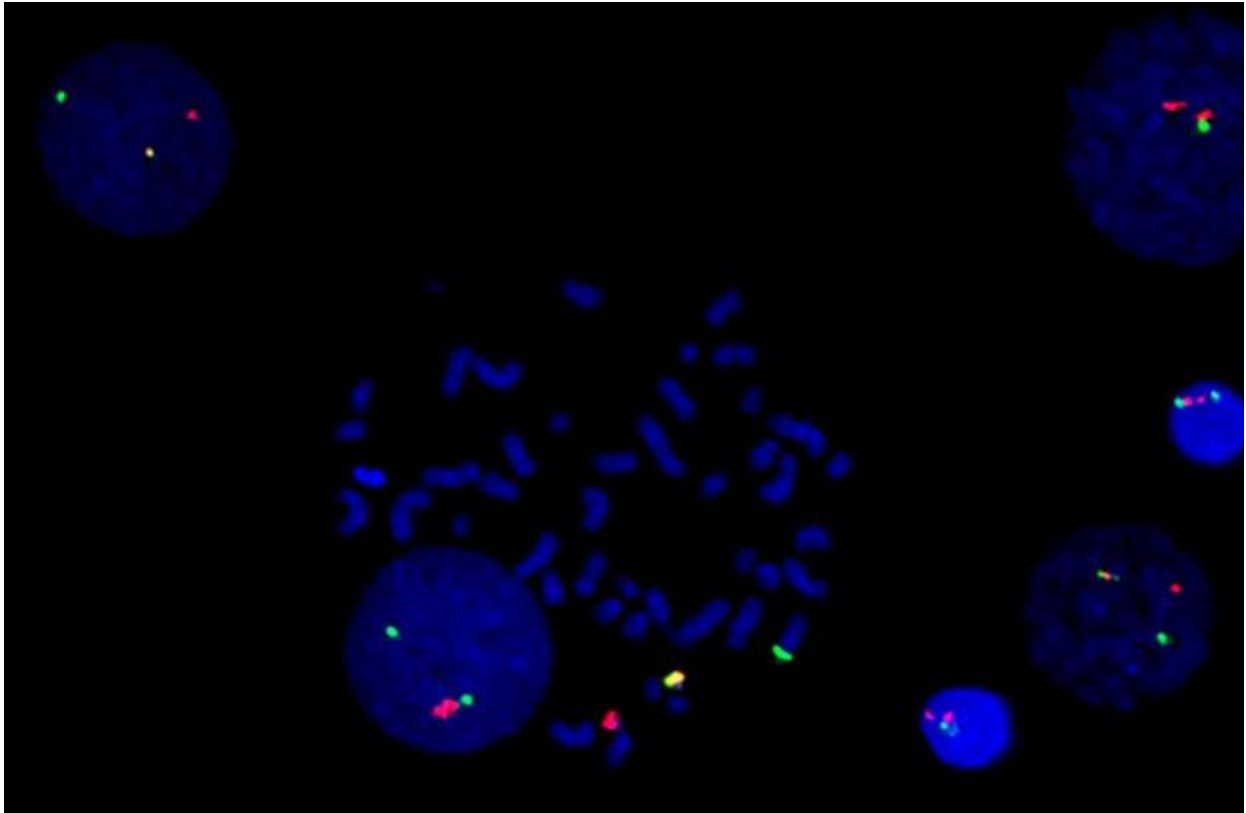
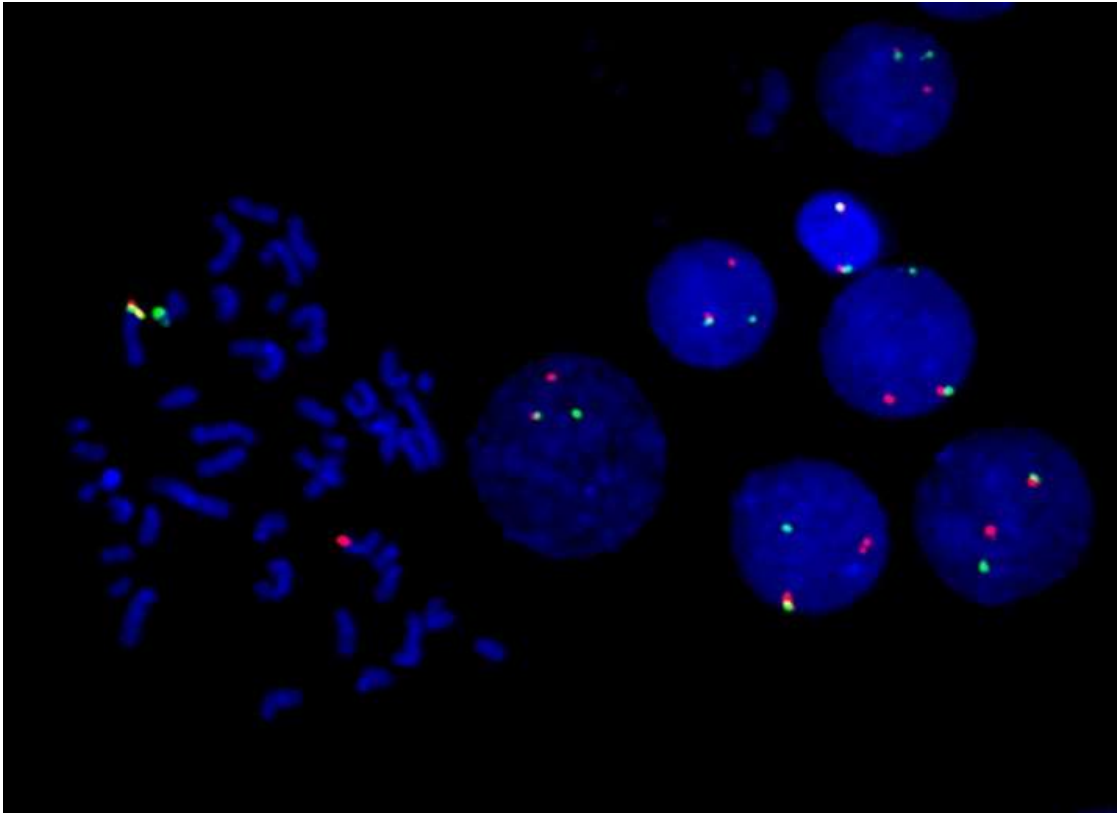
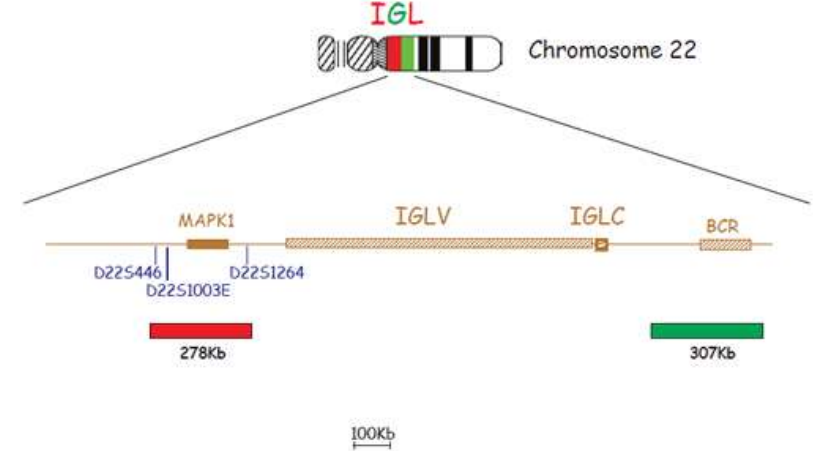
Évolution clonale



MYC breakapart



IGL breakapart



46,XY,der(6)t(?1;6)(q23;q32),add(8)(p12),t(8;22)(q24;q11)[16]/
 46,sl,del(1)(p34p36)[4]/
 46,sl,add(18)(p11)[2]
 .ish
 der(6)t(1;6)(q23;q32)(wcp6+,wcp1+)[8],t(8;22)(5'MYC+,3'IGL+;5'IGL+,3'MYC+)[9]
 .nuc ish(SEC63,MYB)x2[200],(D17Z1,TP53)x2[200]

Recherche de mutations par séquençage à haut débit : NGS Lymphoïde (panel restreint)

Résultats

Gènes	Chr.	Séquence de référence	Exons	Variant nucléotide	Variant protéine	Fréquence allélique (%)
SF3B1	chr 2	NM_012433	exon 15	c.2098A>G	p.(Lys700Glu)	45

Conclusion

Présence d'un variant faux-sens classique SF3B1, isolé.

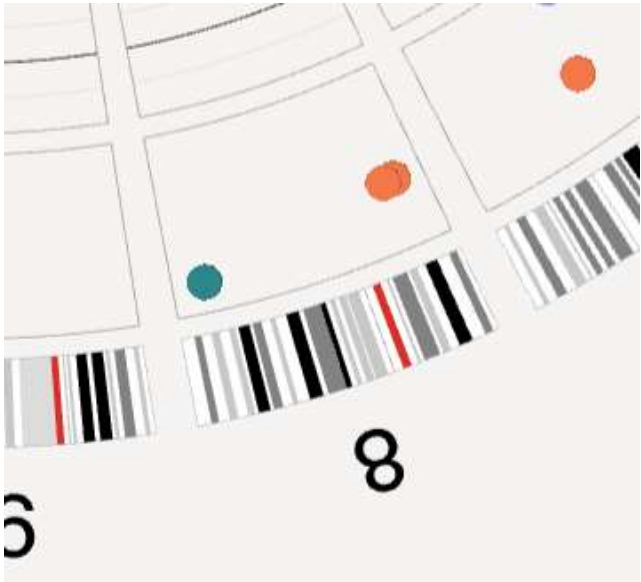
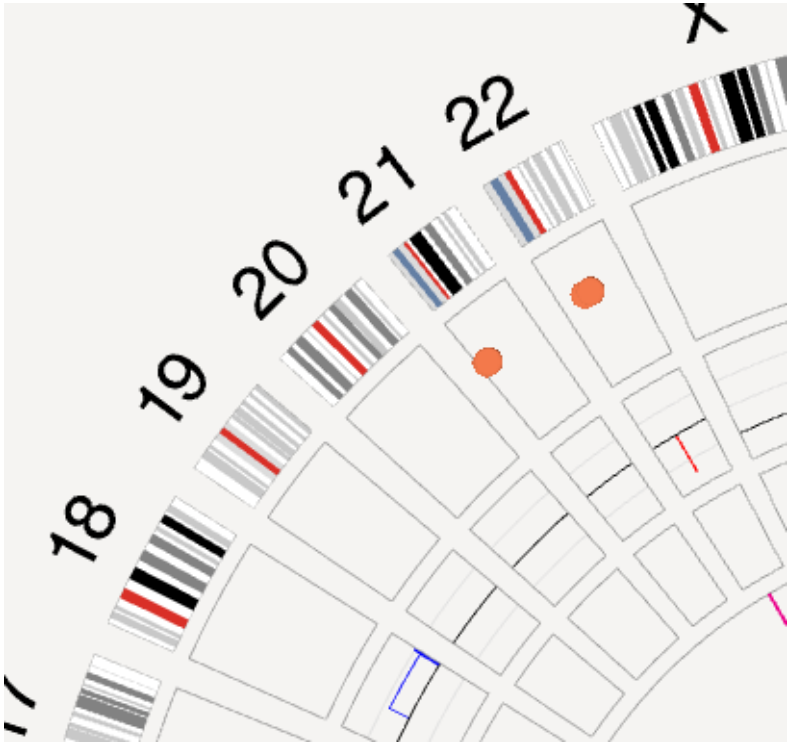
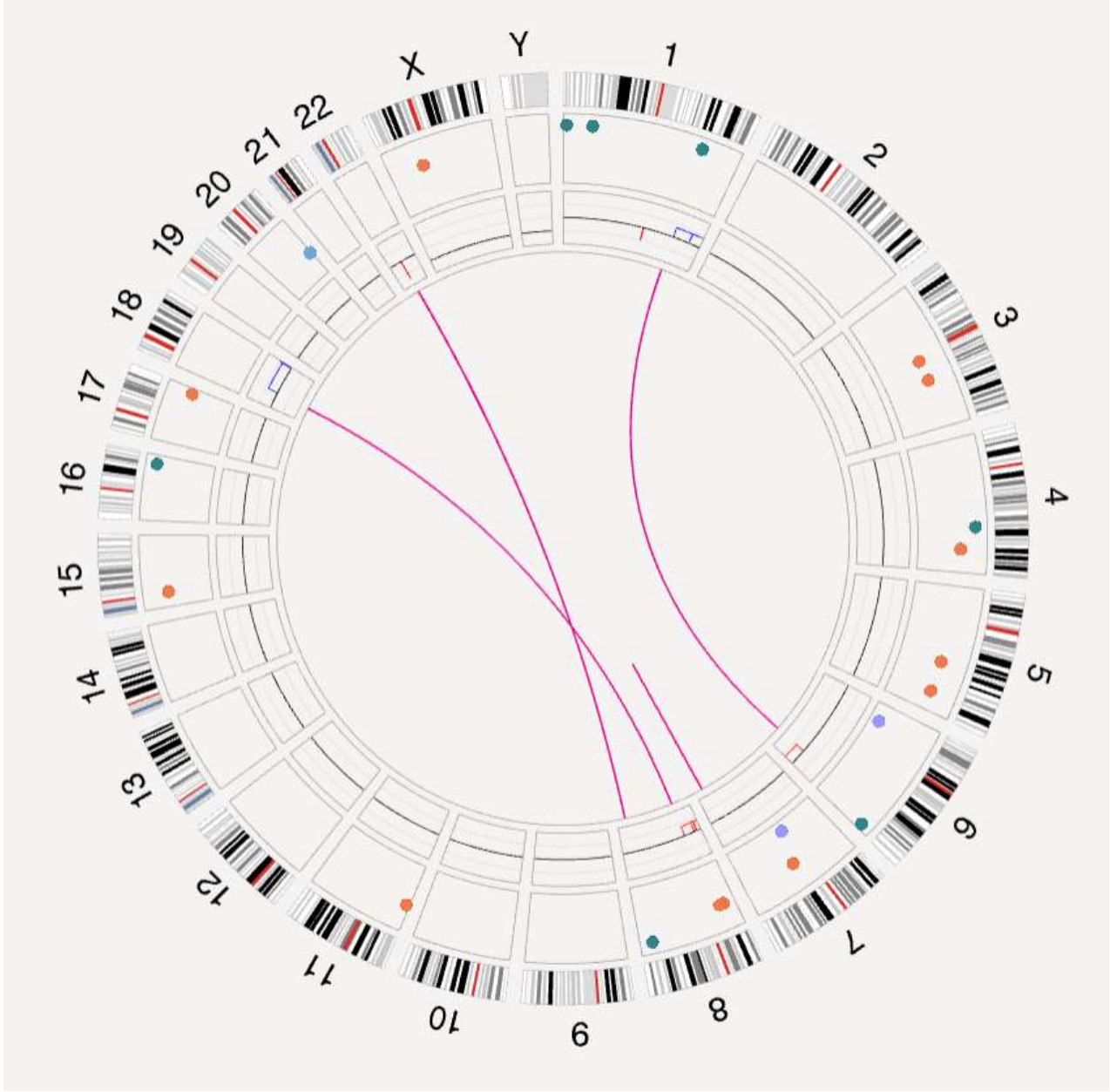
1. La t(8;22) en cartographie

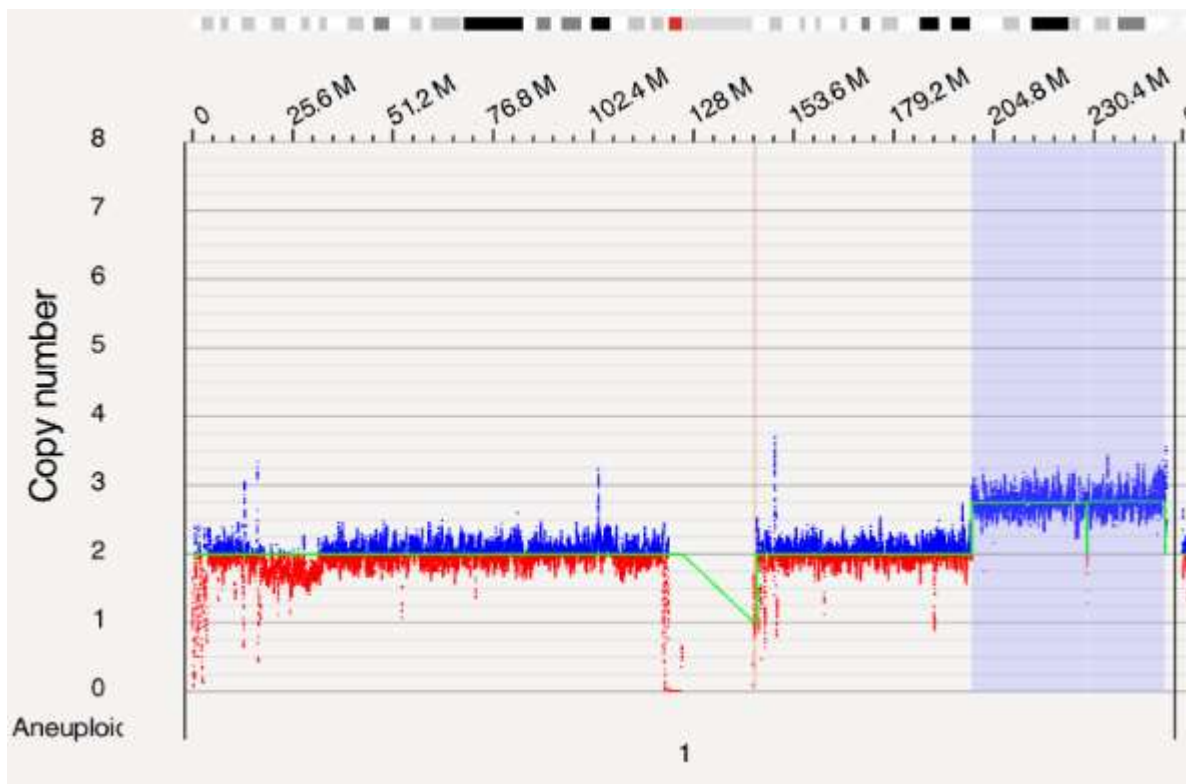
Ou comment douter au moment de conclure
sur les gènes réarrangés ...



S23-6834

RVA





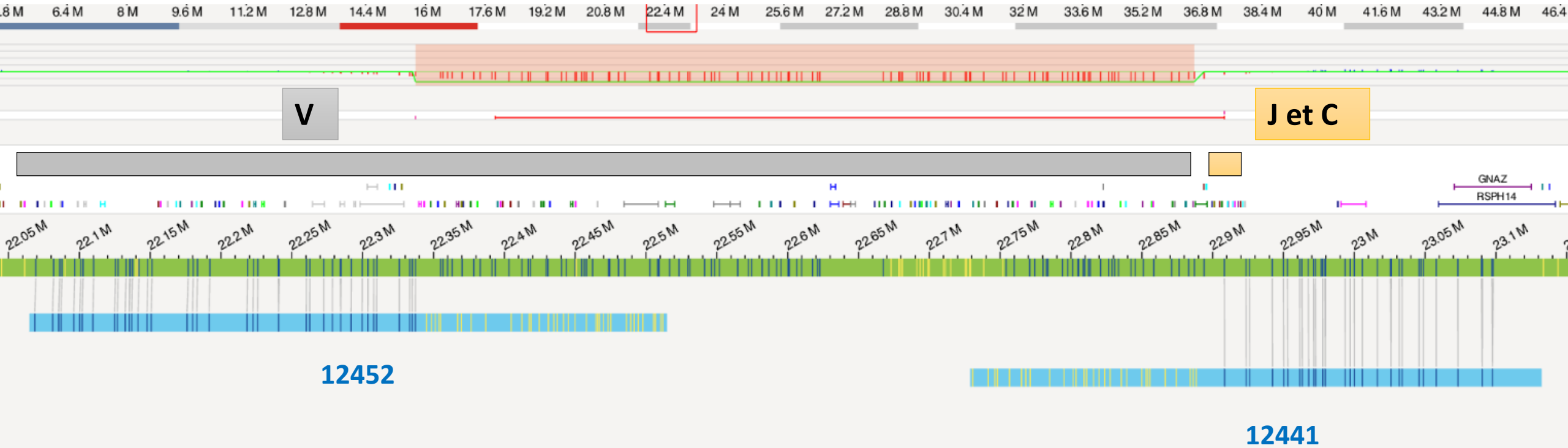
Délétion 1p dévoilée / filtre CNV = All



Map 9461 : recombinaison VJ

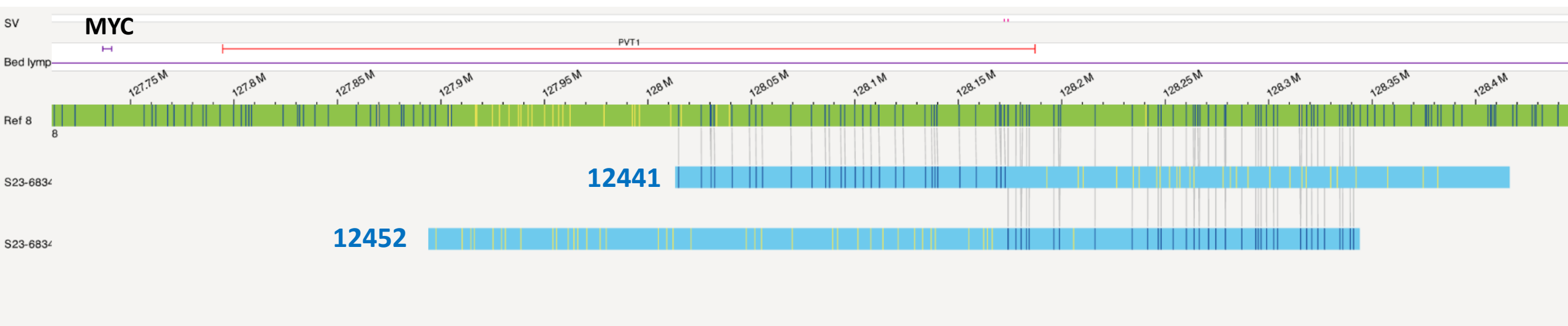
Locus 22q11 : IGL

Maps 12452, 12441 : translocations

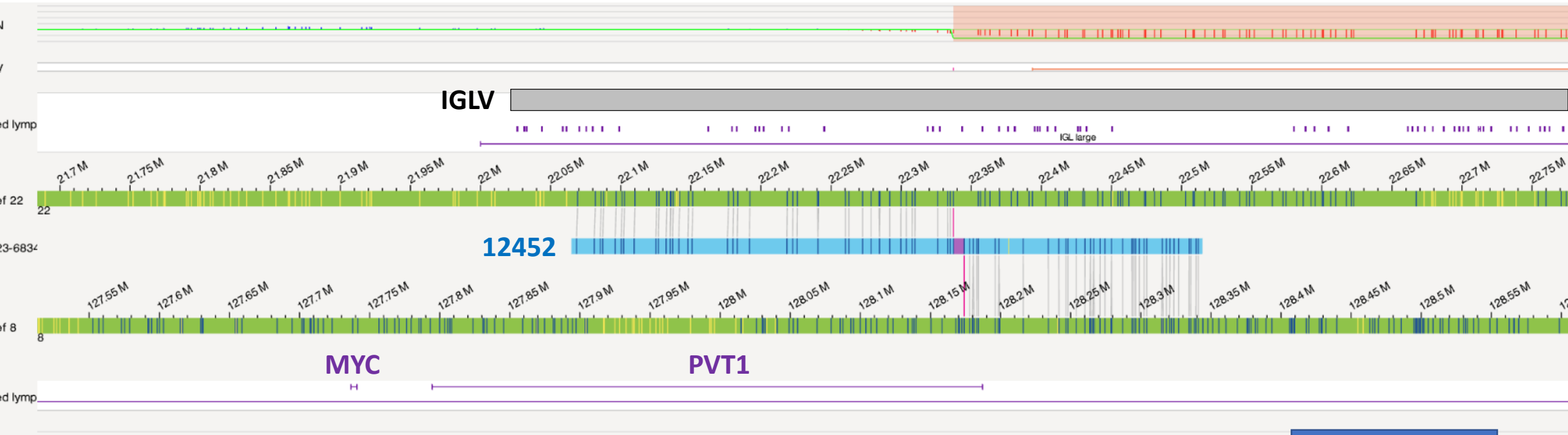


SV Annotation		Match	CNV Annotation		Feature							
		Type +	RefcontigID1	RefcontigID2	RefStartPos...	RefEndPos ...	Confide...	VAF	Size (bp)	P		
+		translocation_interchr	22	8	22 908 320	128 172 258	0,99	0,310	-1			
		translocation_interchr	22	8	22 337 319	128 174 081	0,99	0,250	-1			

Cartes optiques en 8q24.21



Map 12452 = carte optique visible de la jonction sur le der(22)t(8;22)



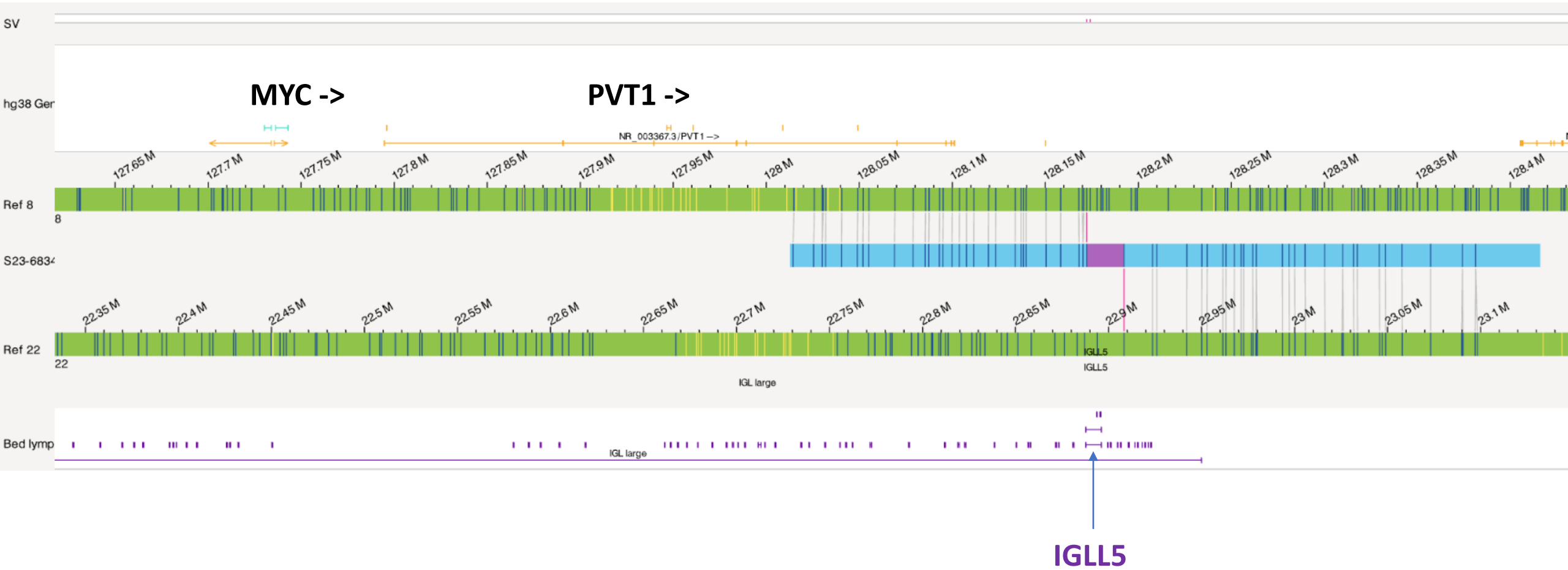
Si on retenait cette translocation :

IGLV::?? LINC00824

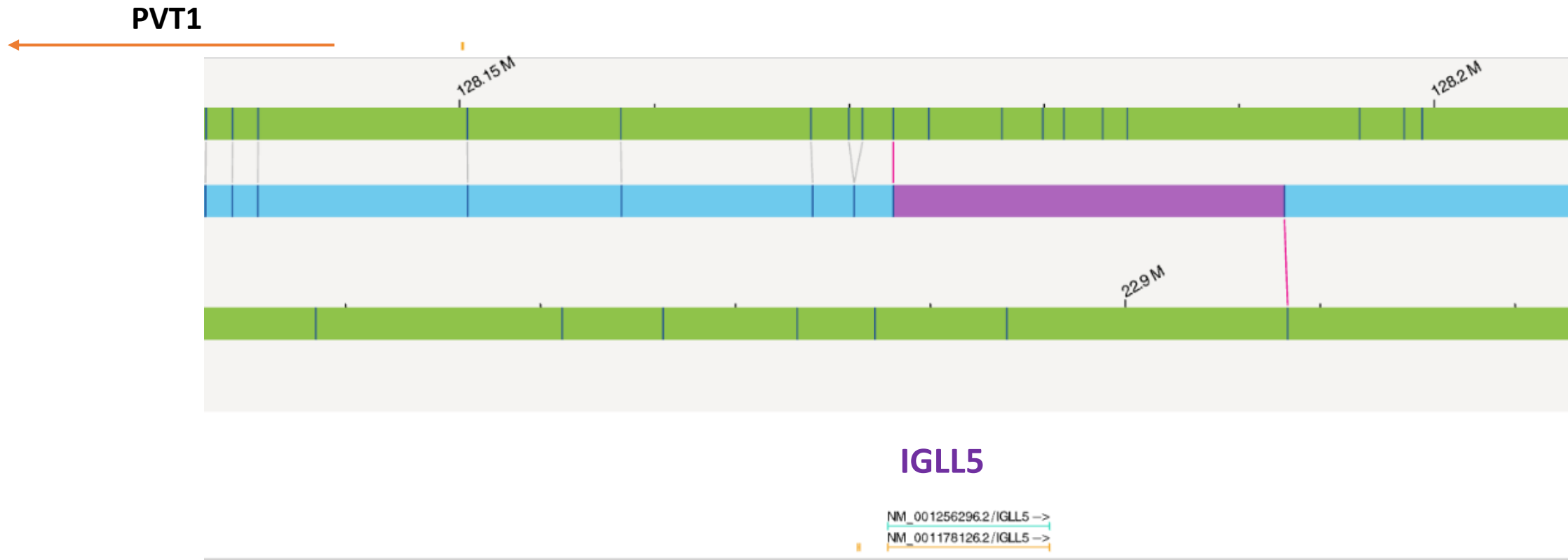
Bof → non

Map 12441 = carte optique visible de la jonction sur le der(8)t(8;22)

Incertitude du point de cassure



Map 12441
der(8)t(8;22)



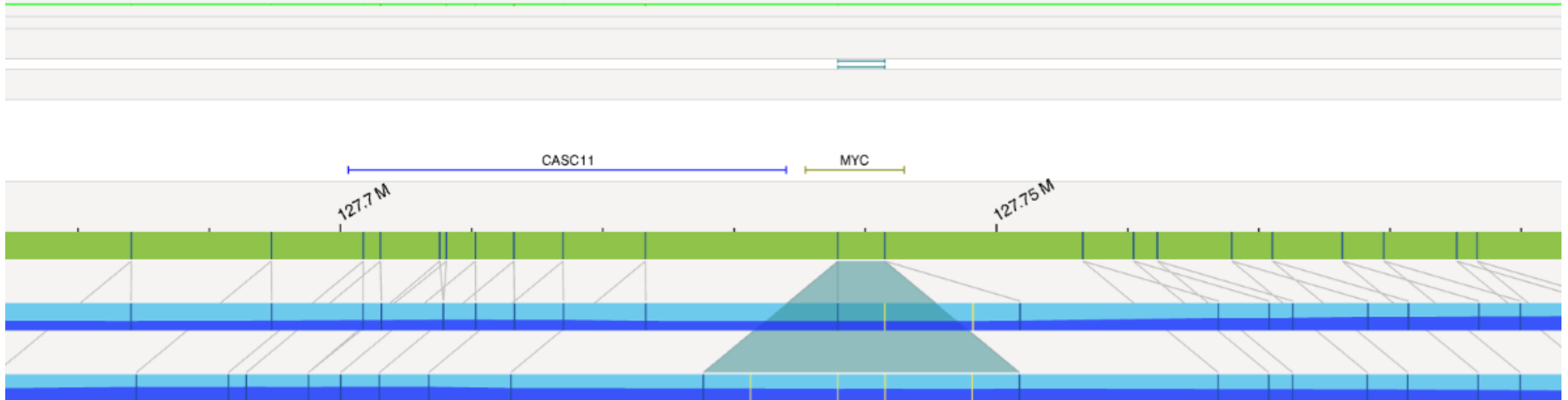
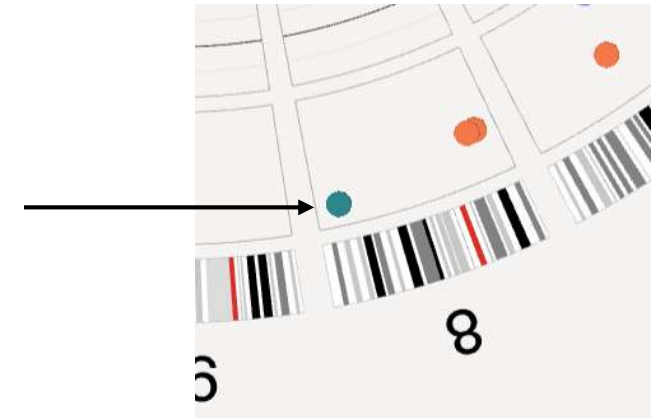
Hypothèses à discuter : réarrangement IGLL5::*PVT1* ? Ou IGL::*PVT1* ? Ou IGL::*MYC*
! Sens des gènes

Zoom en 8q24, 127750000

MYC : 2 labels

Insertion ?

Plutôt duplication ou triplication de *MYC* !



Impossible de dire si cette dup/trp se situe sur le 8 transloqué ou pas (cartes optiques distinctes et éloignées)

2. La « délétion » 22q11 en cartographie

Ou comment réviser la physiologie du Ly B



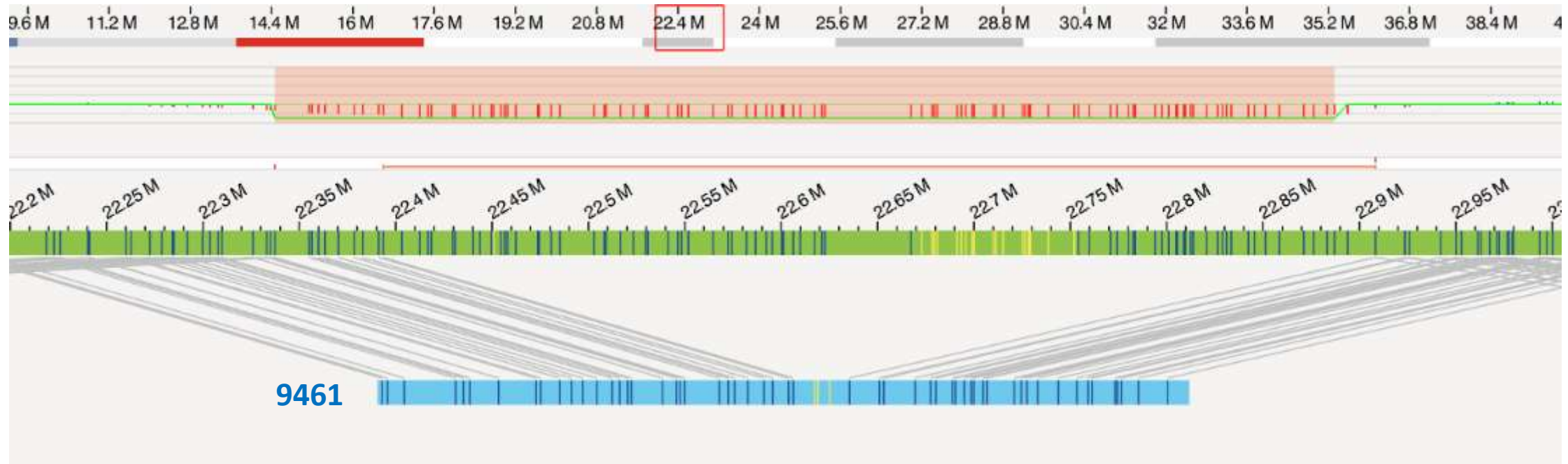
Map 9461 = Recombinaison VJ

La recombinaison VJ correspond aux bornes de la délétion proposée → marqueur de clonalité

Délétion :

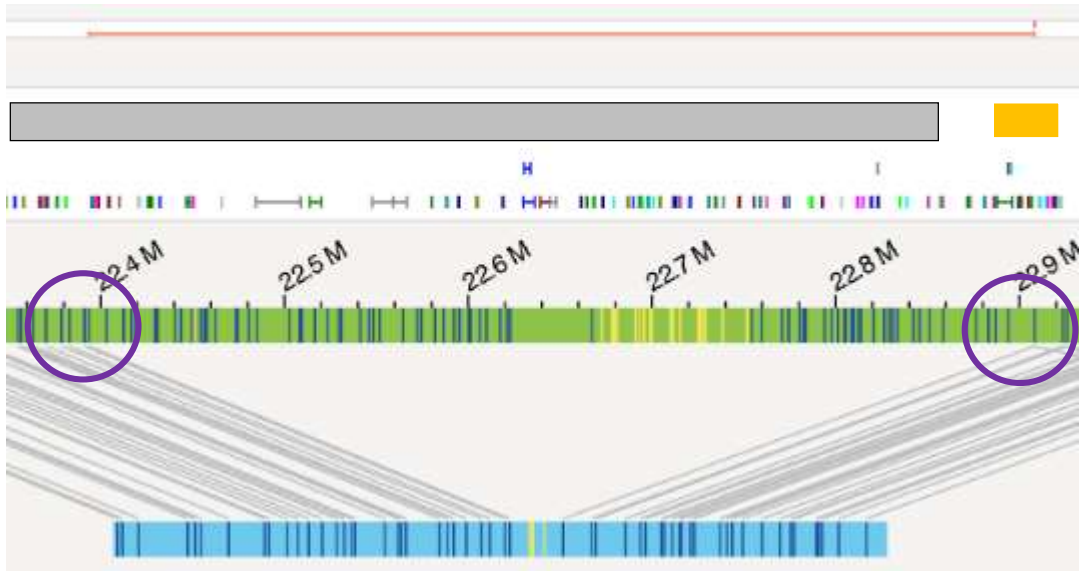
SV del : VAF = 0,54

Fractional copy number = 0,5 (si on regarde vite et en plein milieu de la del)



V

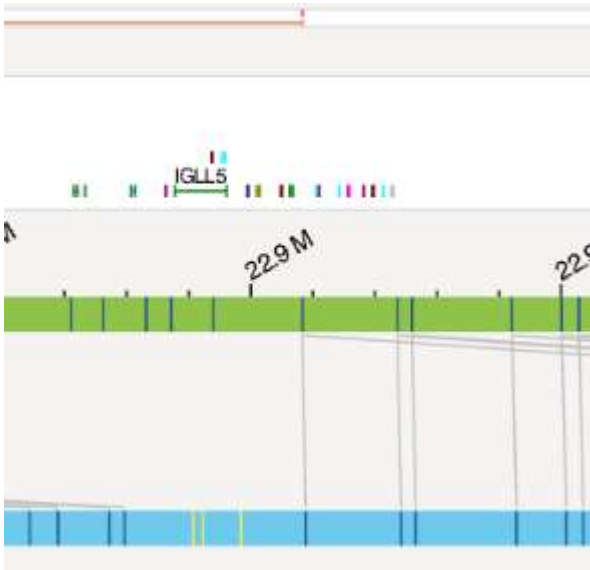
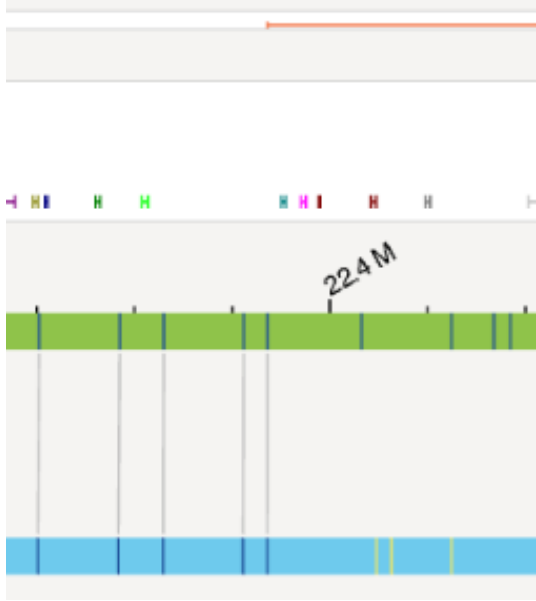
J et C



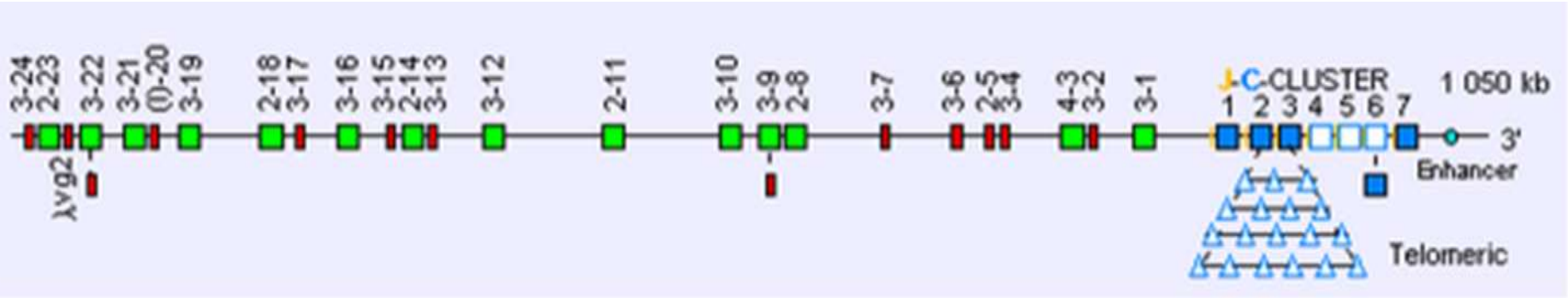
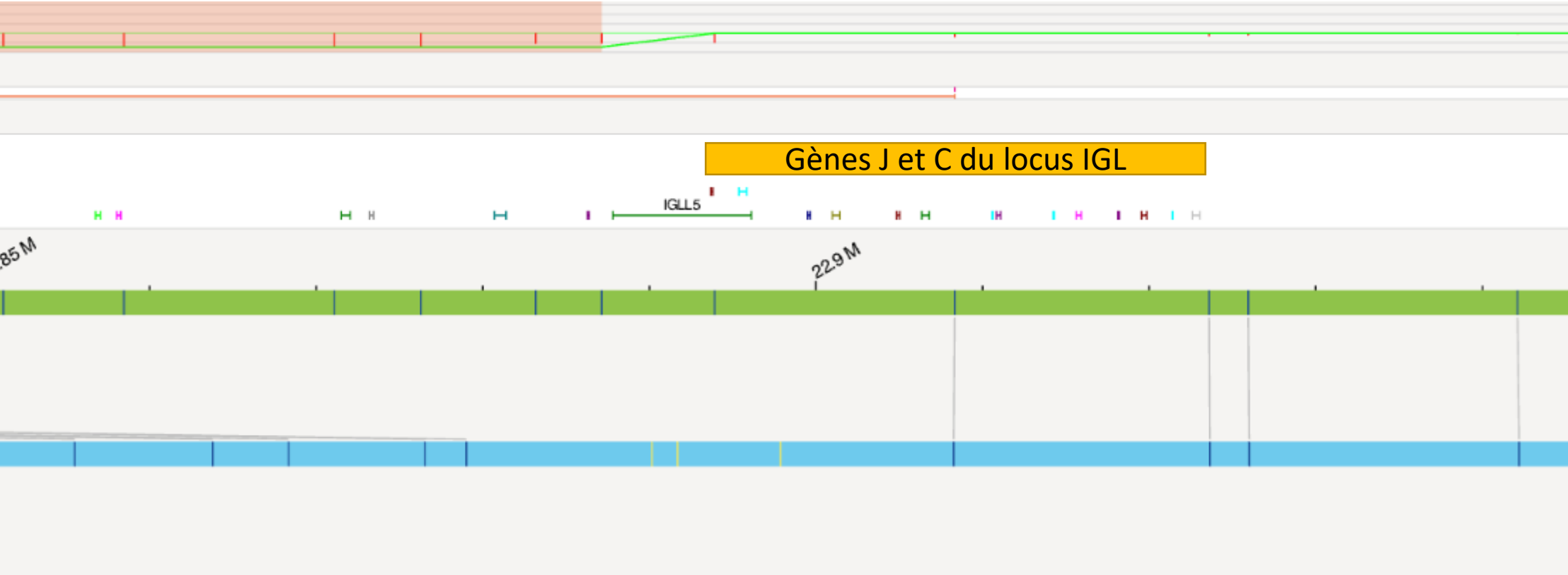
IGLV4-73

IGLC3 et J3

Recombinaison VJ

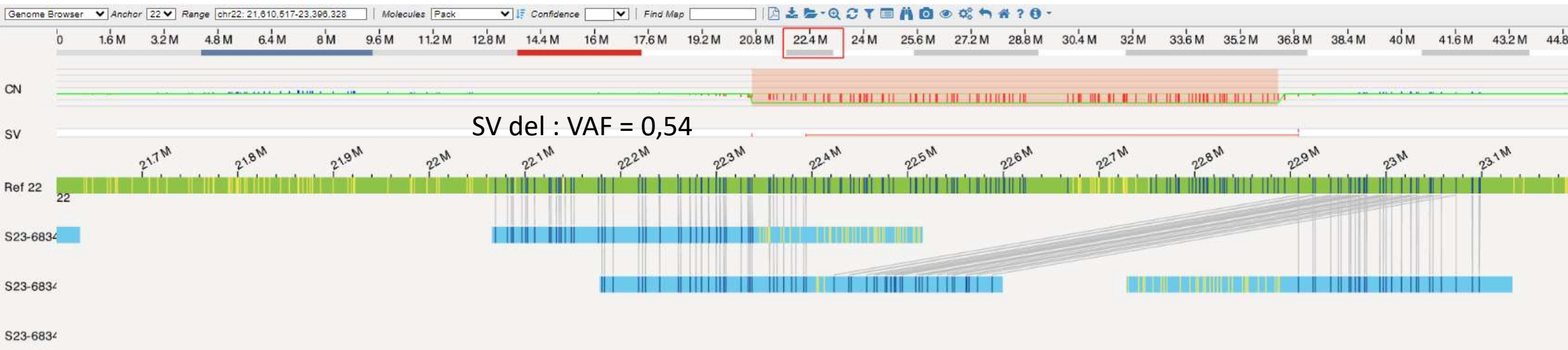


Recombinaison VJ : zoom sur le cluster des gènes C et J, entremêlés (autour du ruler 22.9)



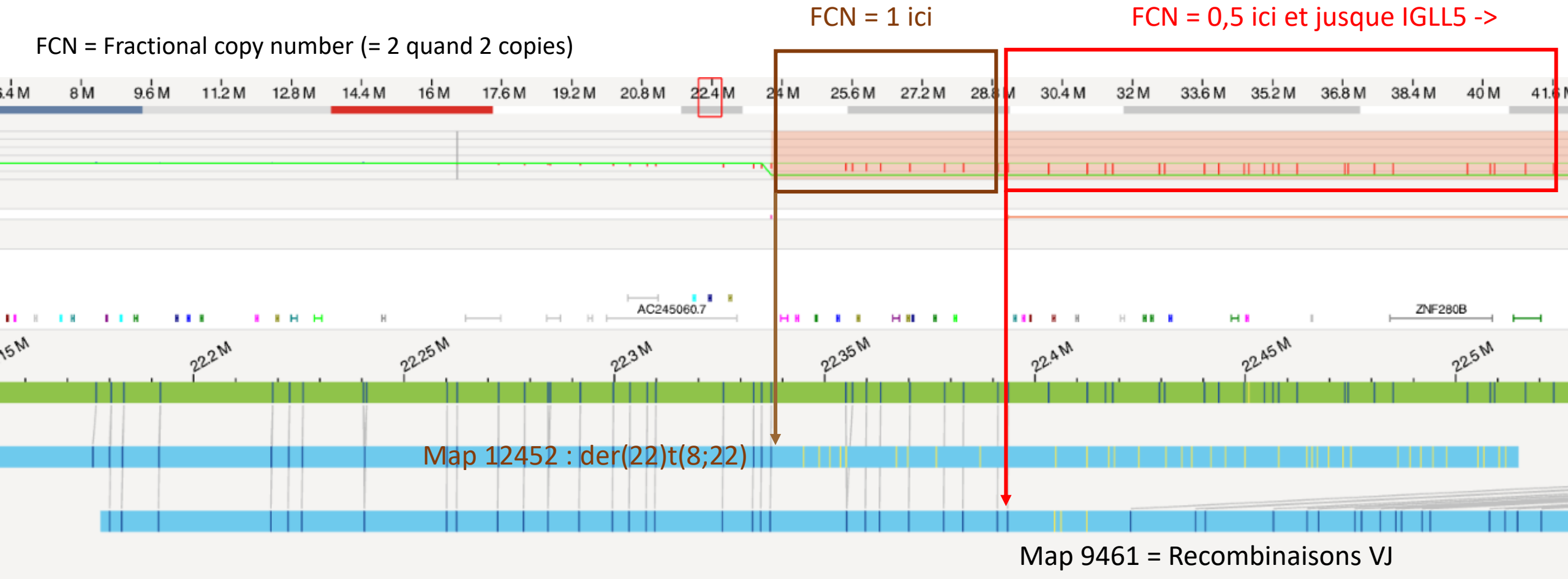
Recombinaison VJ → « délétion » 22q11

Le fournisseur nous dit : « SV meilleur que CNV pour les bornes » ?



Recombinaison VJ → « délétion » 22q11

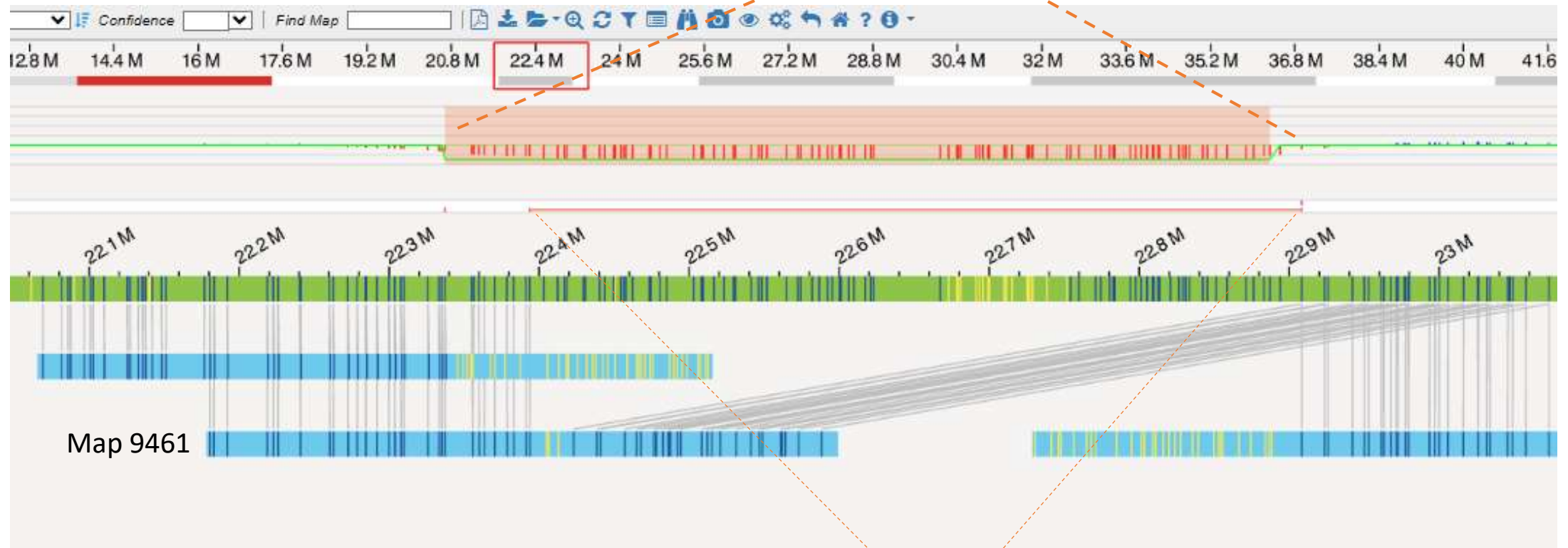
FCN = Fractional copy number (= 2 quand 2 copies)



Donc 2 « délétions » = recombinaisons VJ

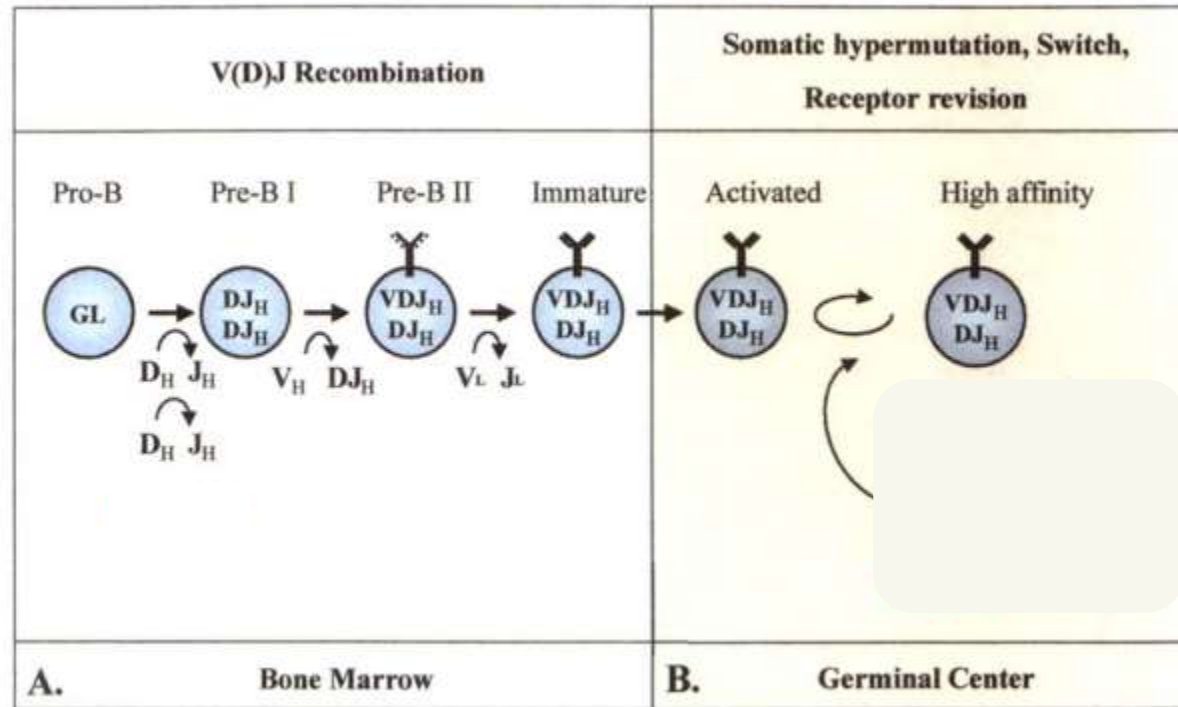
« Délétion » 22q11 : discussion

Recombinaison VJ du 1er allèle : qui serait non productif et serait la cible de la t(8;22)



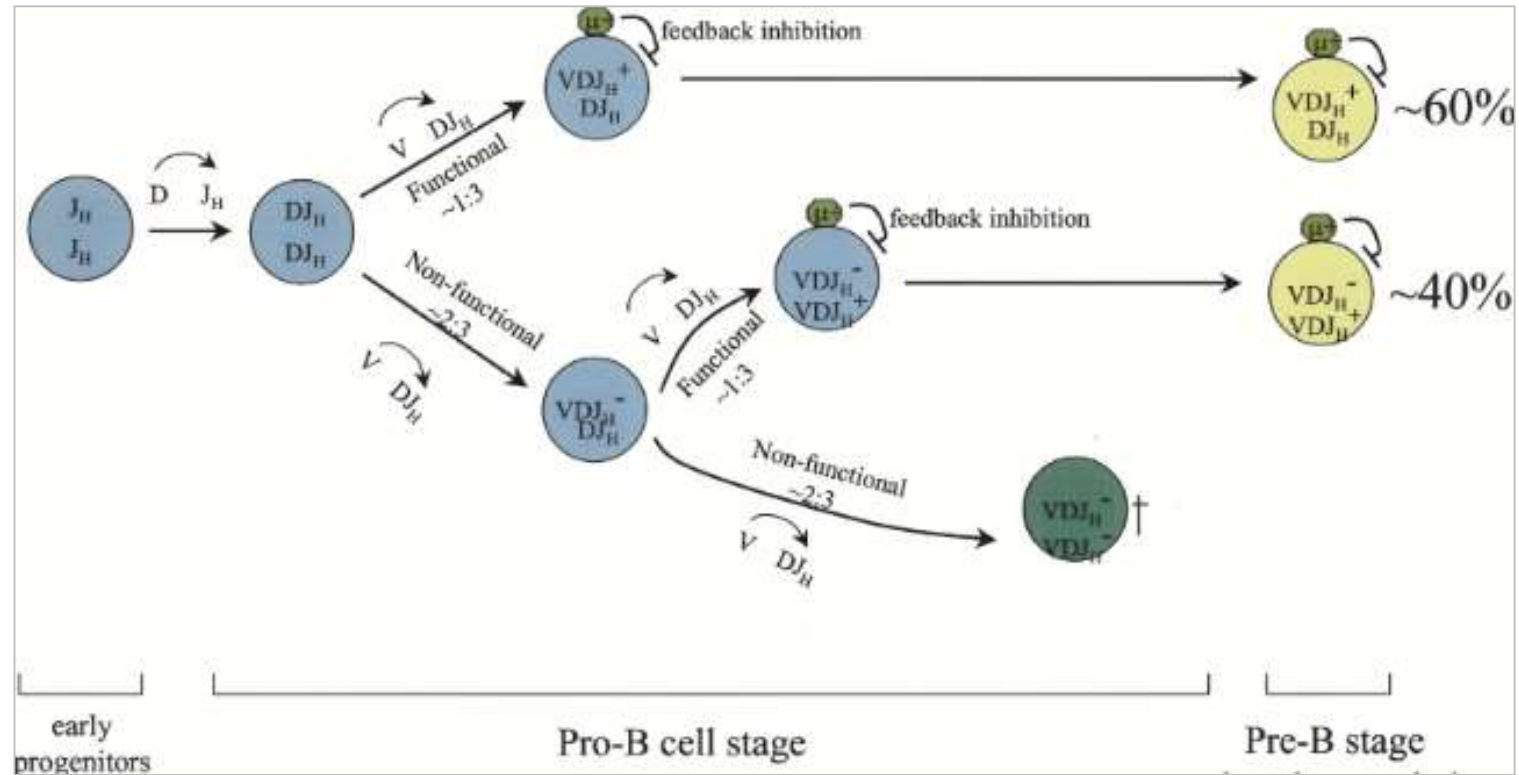
Recombinaison VJ du 2è allèle : probablement fonctionnel = productif

Chronologie des recombinaisons



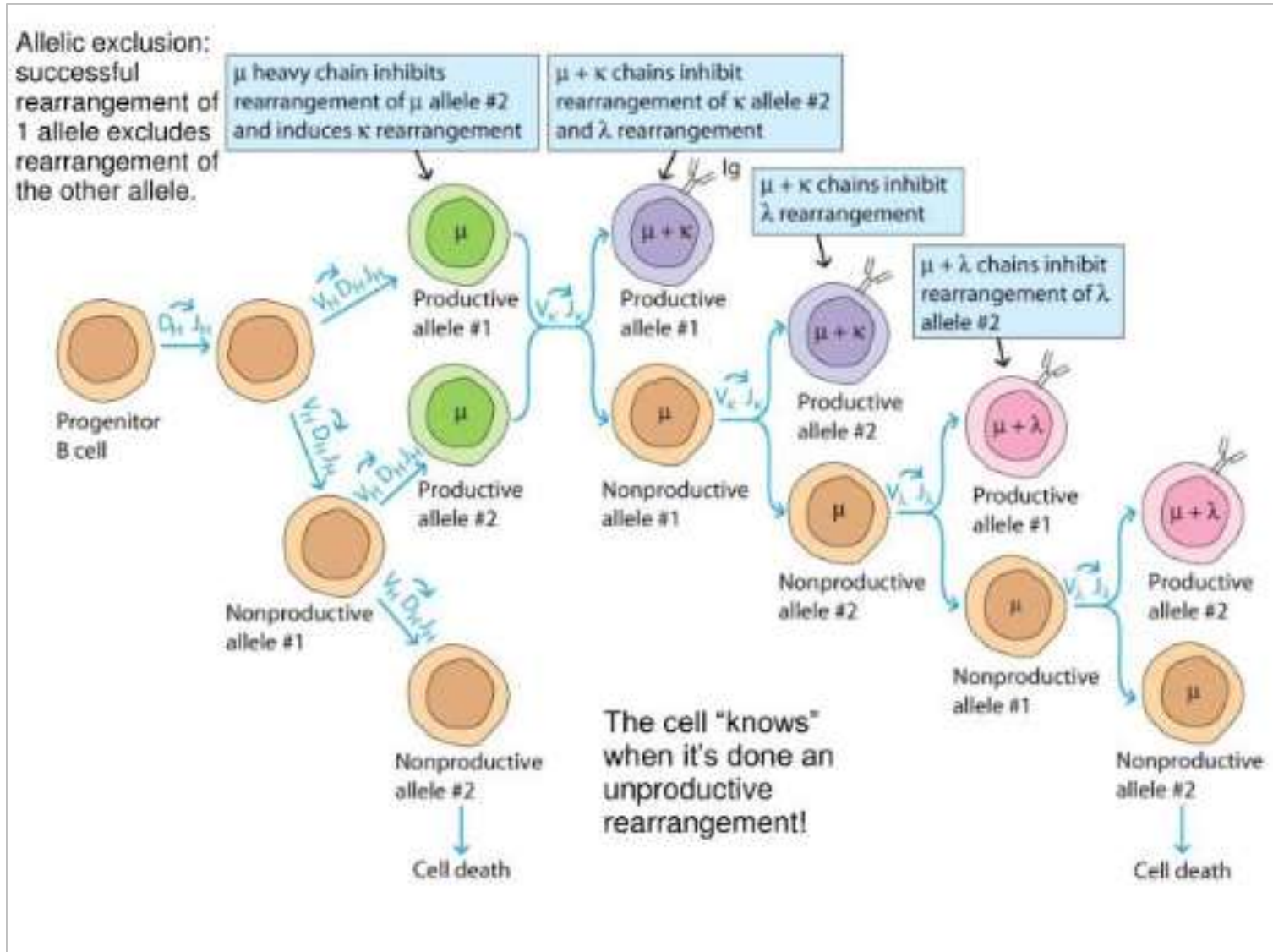
First, DH segments are rearranged to JH segments and on both alleles at the preB-I stage of differentiation.

Chronologie des recombinaisons



First, DH segments are rearranged to JH segments **and on both alleles** at the preB-I stage of differentiation.

Chronologie des recombinaisons : IGH puis IGK puis éventuellement IGL



Ce que nous apporte ce cas de t(8;22)

t(8;22)(q24;q11)

- Dérivé oncogénique sur le der(8)t(8;22)
- ? Réarrangement IGLL5::*PVT1* ou IGLL5::*MYC* ou IGL::*MYC* ??
- Difficile de conclure sans analyse complémentaire
- La FISH MYC montre un réarrangement de *MYC*, il est donc raisonnable et compréhensible de répondre réarrangement IGL::*MYC*

Recombinaisons VJ du locus IGL

La « délétion » 22q11 est grossièrement vue et détectée comme biallélique :

- Ce n'est pas une vraie délétion mais un reflet de la recombinaison VJ des 2 allèles donc un marqueur de clonalité
- Elle n'est biallélique que pour la partie « commune » recombinée
- Pour rappel : les loci IG, TCR peuvent recombiner leurs 2 allèles : **en règle générale** :
 - Un allèle recombiné est productif
 - L'autre allèle, s'il est recombiné, est non productif (principe d'exclusion allélique)

Propositions :

Il serait intéressant de colliger les autres cas de translocation t(8;22)
IGL::MYC ou IGL5::PVT1 pour mieux caractériser les points de cassure
(Burkitt ou SLP-B)

Il serait également intéressant de colliger les cas avec réarrangement
IGL::autre partenaire

The PVT1 gene locus was determined as a cluster of T(8;22) and T(2;8) variant MYC-activating chromosomal translocation breakpoints, localized 400 kb downstream of MYC.

Human PVT1 genomic locus is localized 54 kb downstream of proto-oncogene MYC (Fig. 1). These two genes have some interactions, including feedback regulation, and they synergistically drive tumorigenesis as **the oncogenic function of MYC relies on the expression of PVT1**.

The PVT1 locus contains at least 12 exons, which gives rise to multiple alternatively spliced non-protein coding transcripts, and encodes at least 52 ncRNA variants with oncogenic functions, including 26 circular and 26 linear RNA isoforms and 6 miRNAs: miR-1208, miR-1207-5p, miR-1207-3p, miR-1205, and miR-12047 (Fig. 1).

Recent studies have identified several functioning models of PVT1, such as protein stability regulation for important oncogenes especially MYC oncogene and competing endogenous RNA activity.

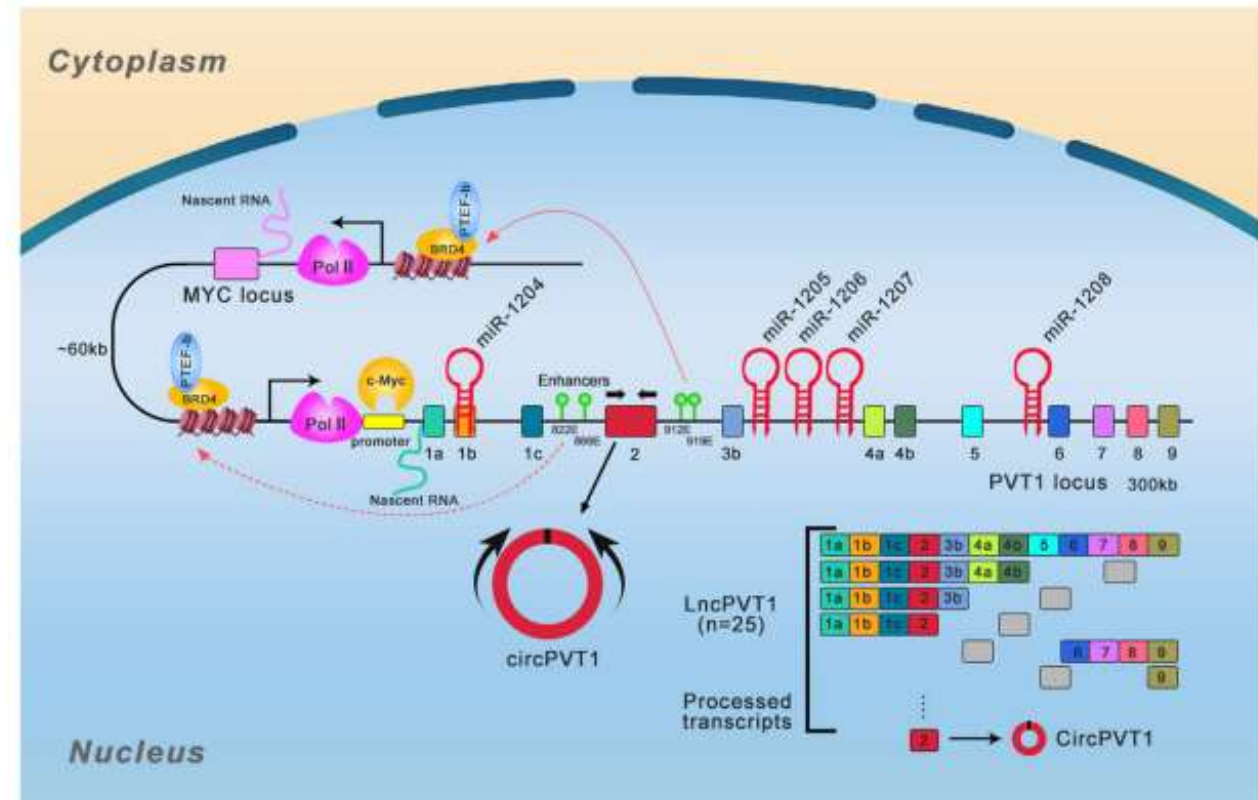


Figure 1 Schematic view of human *PVT1* gene locus and alternative splicing. *PVT1* located in the region of 8q24.21 harboring *MYC/PVT1* loci and *PVT1*-encoded five miRNAs and probable mode of biogenesis of circPVT1. The positive feedback and promoter-enhancer competition between *PVT1* and *MYC* were shown. The rectangles represent the exons.

PVT1 is a well-known fusion partner, and PVT1 fusion transcripts are powerful driver in cancers. Most PVT1 fusions are characterized by amplification of genomic locus (8q24.2).

PVT1::MYC fusion is described in diffuse large B cell lymphoma, Burkitt Lymphoma, Multiple myeloma : PVT1::WWOX, PVT1::NBEA

In a study on acute myelogenous leukemia, the genomic junctions of PVT1-NSMCE2 were found to be located within intron 1 of PVT1 and in a region upstream of exon 1 of NSMCE2, and PVT1-NSMCE2 was also accompanied by amplification of 8q24.

....

Notably, all of these fusion genes contain PVT1 exon 1.

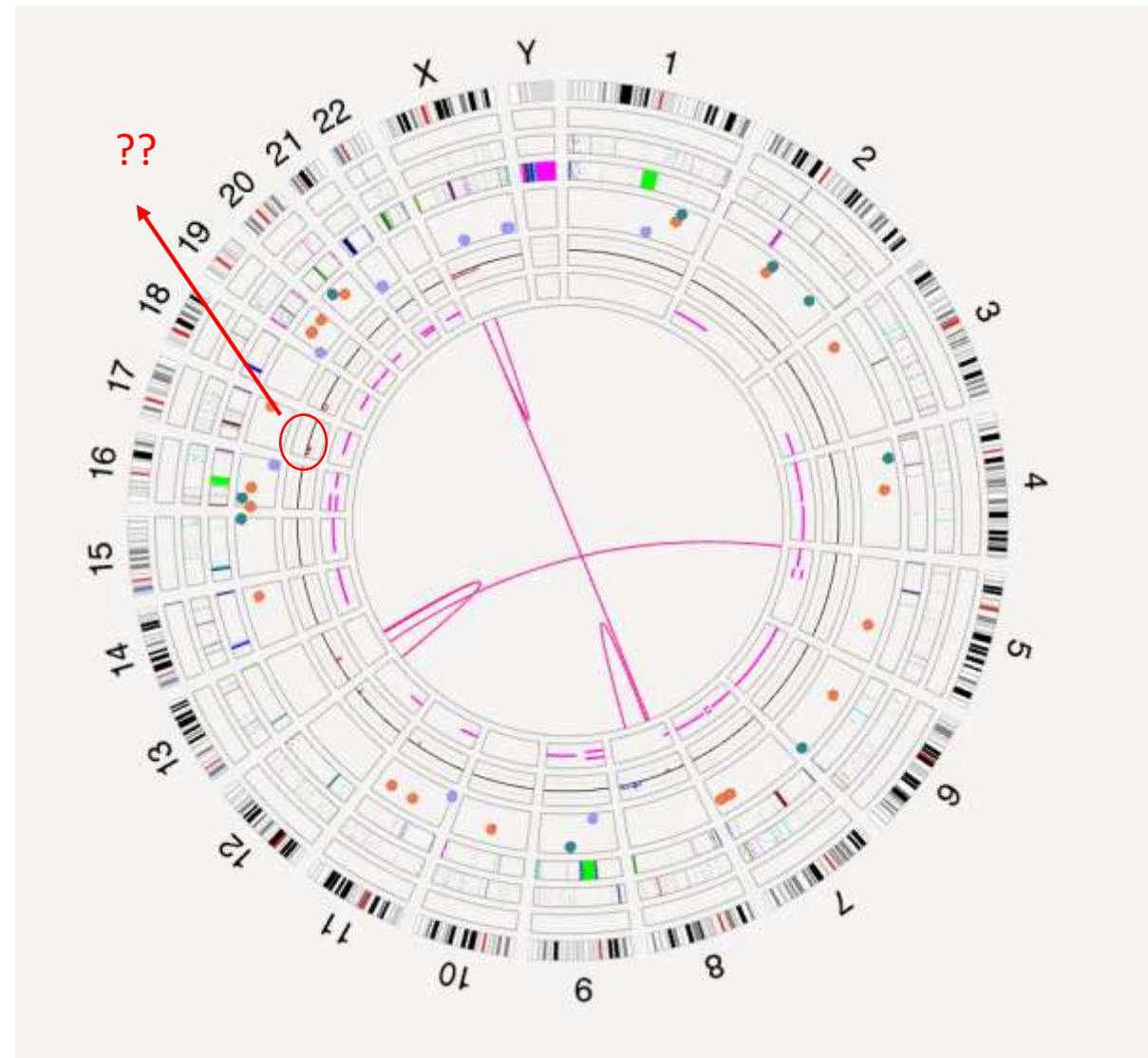
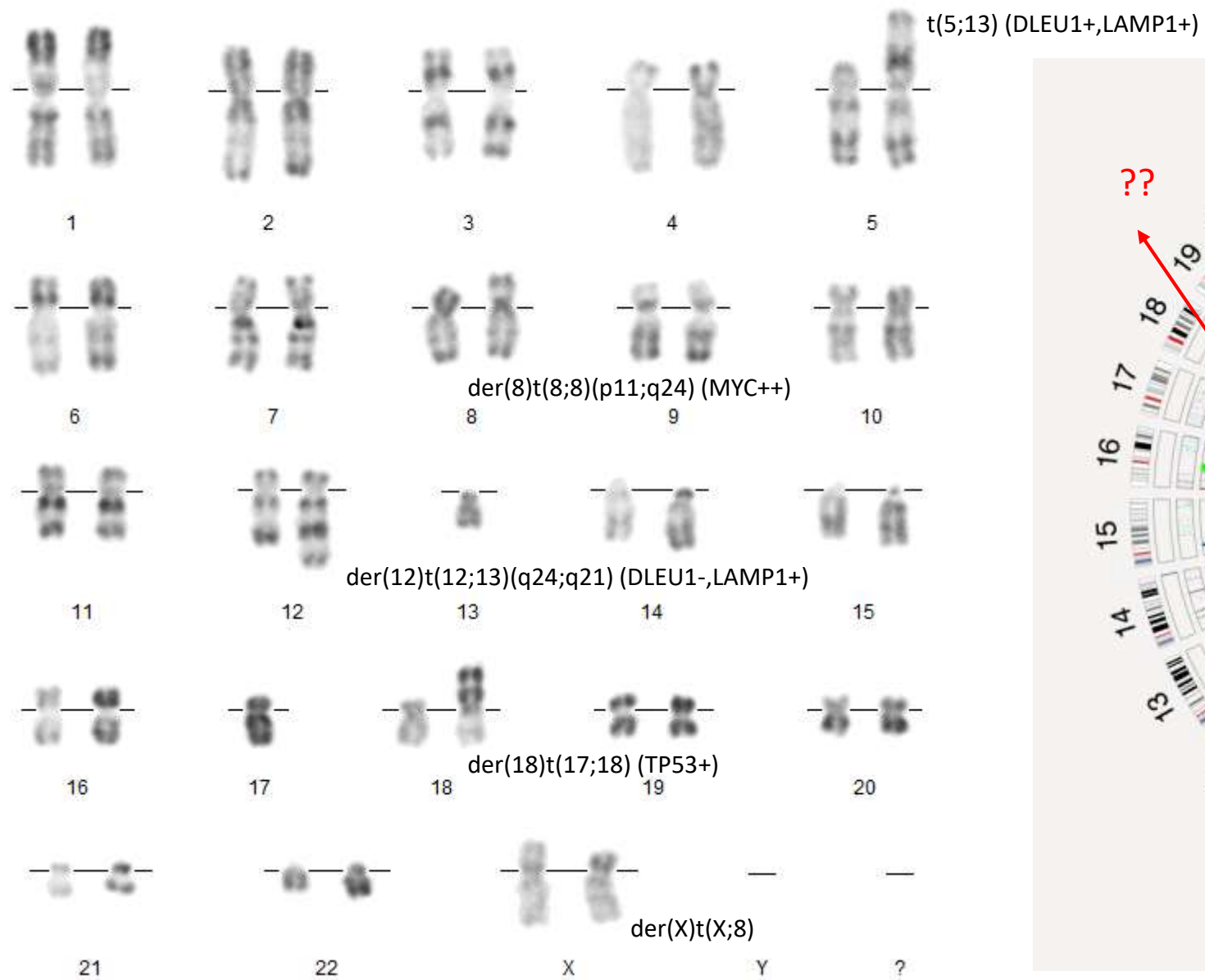
.....

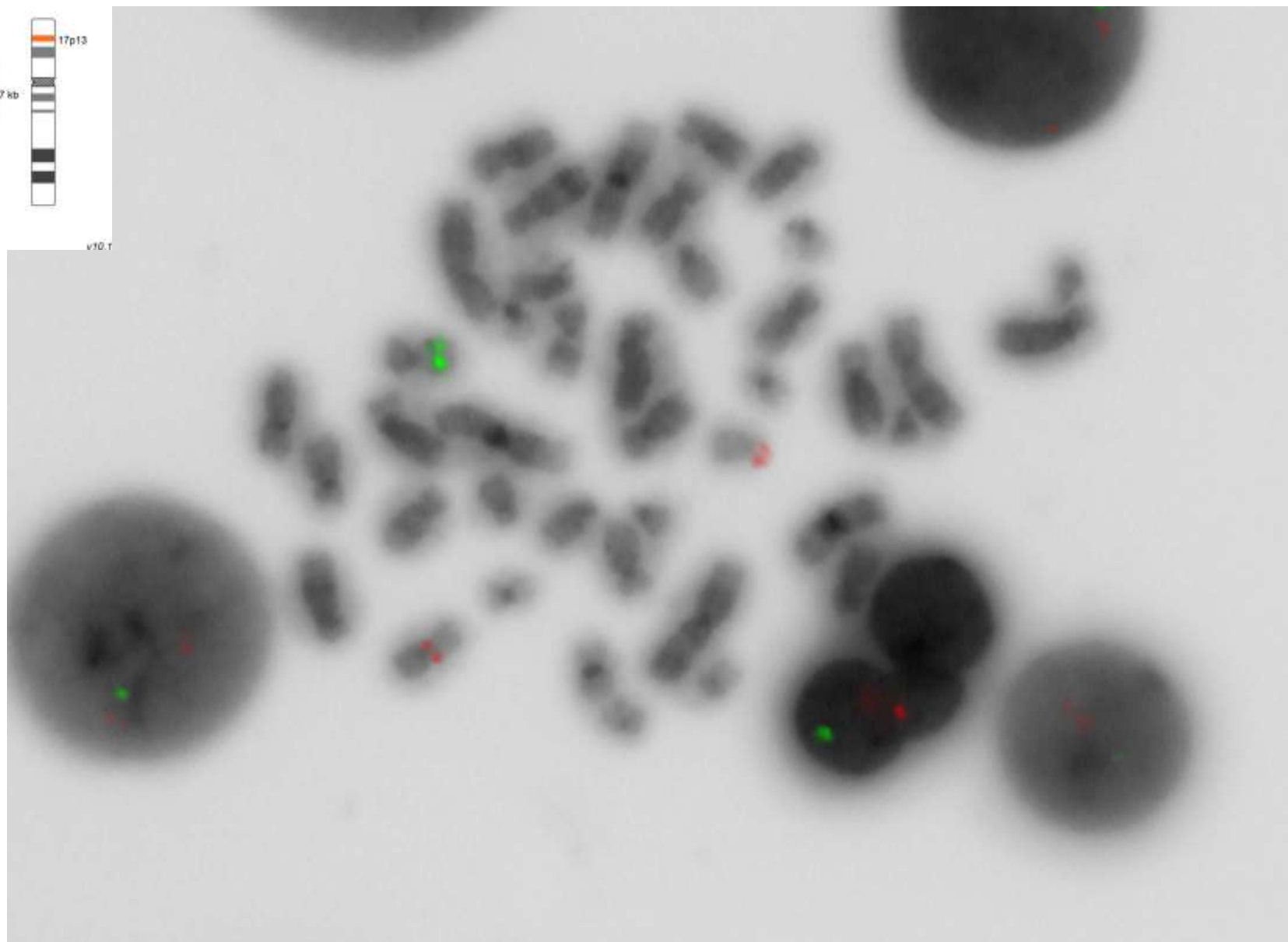
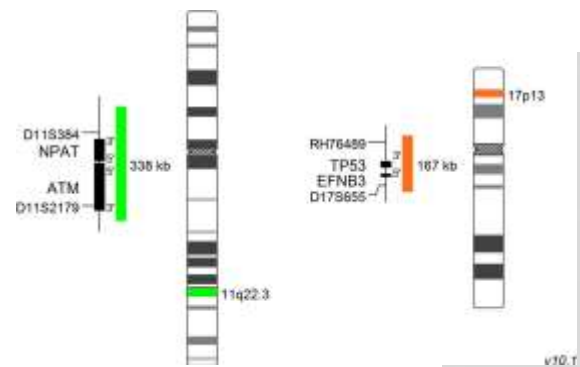
These studies suggest that PVT1 exon 1 is frequently involved in DNA rearrangement, and PVT1 can thereby act as a fusion partner in cancers, impact regulation of oncogenes and tumor suppressors, and promote tumorigenesis.

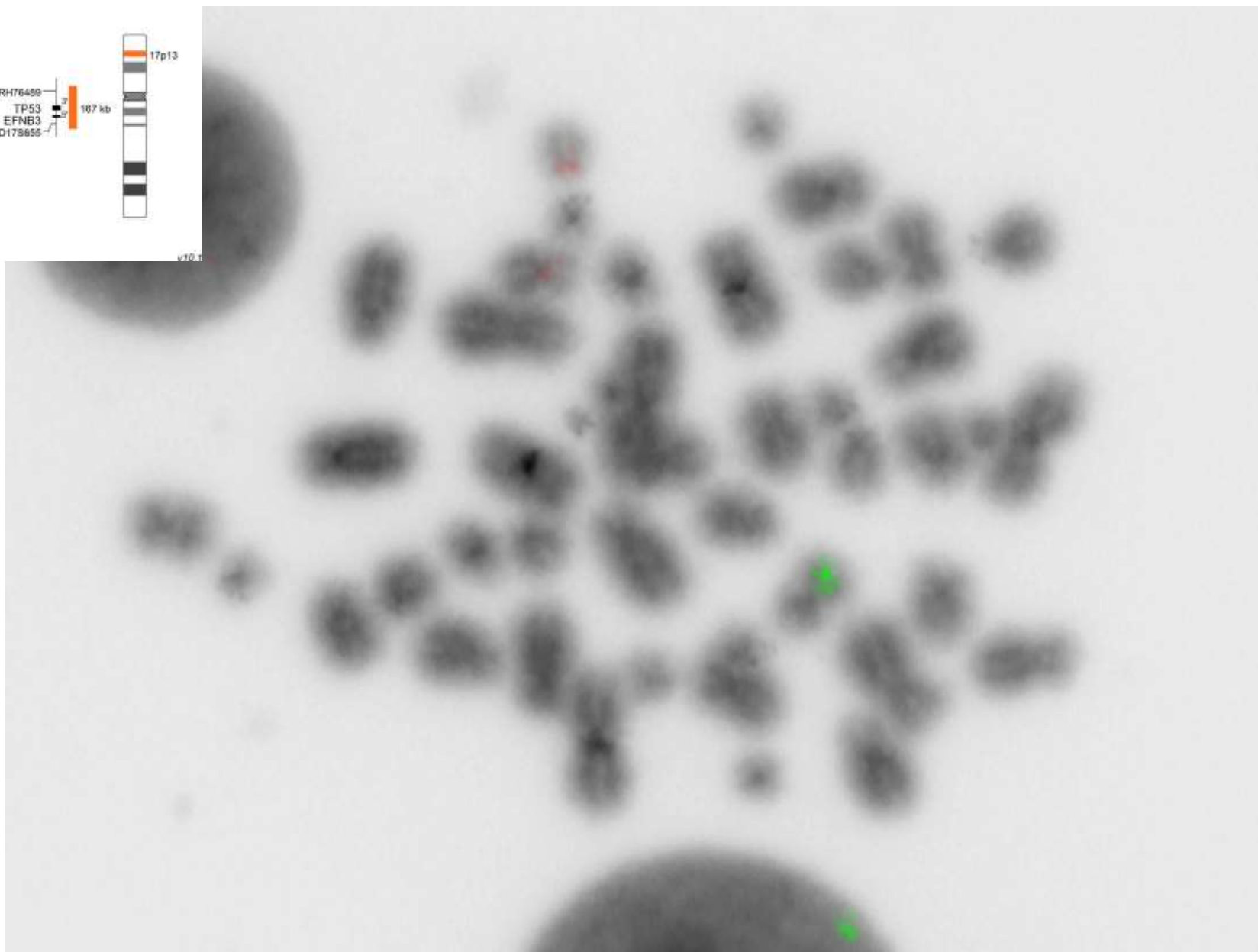
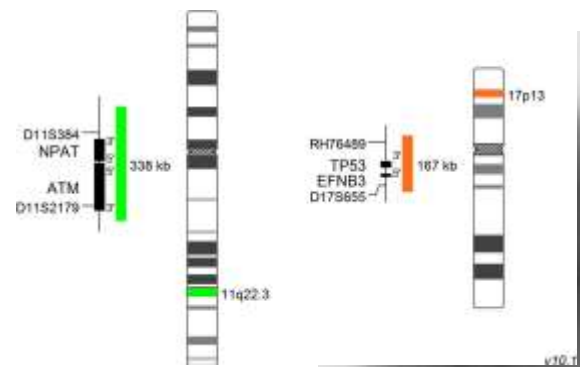
[Lire également Jin et al. PVT1 MYC interaction, Cell Mol Life Sci. 2019.PMID: 31309249](#)

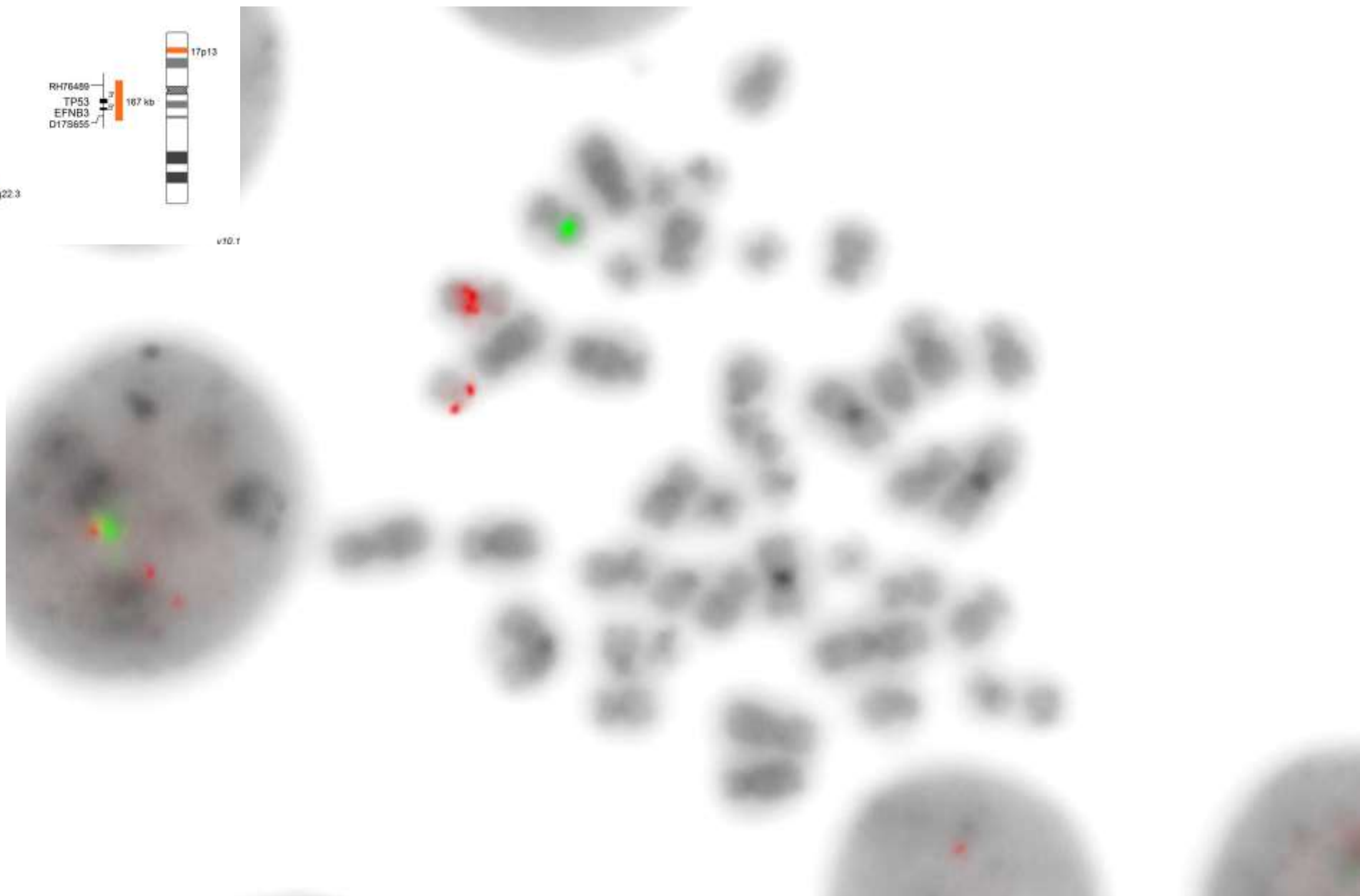
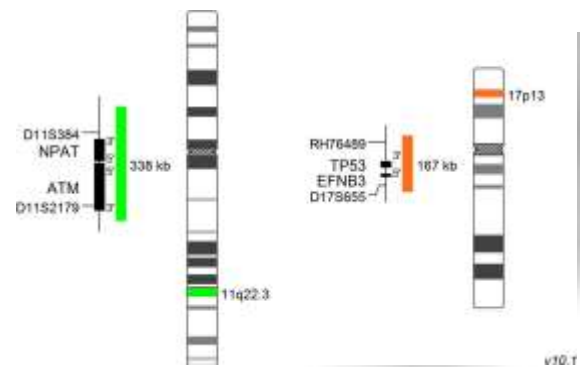
Cas présenté par Giulia Tueur

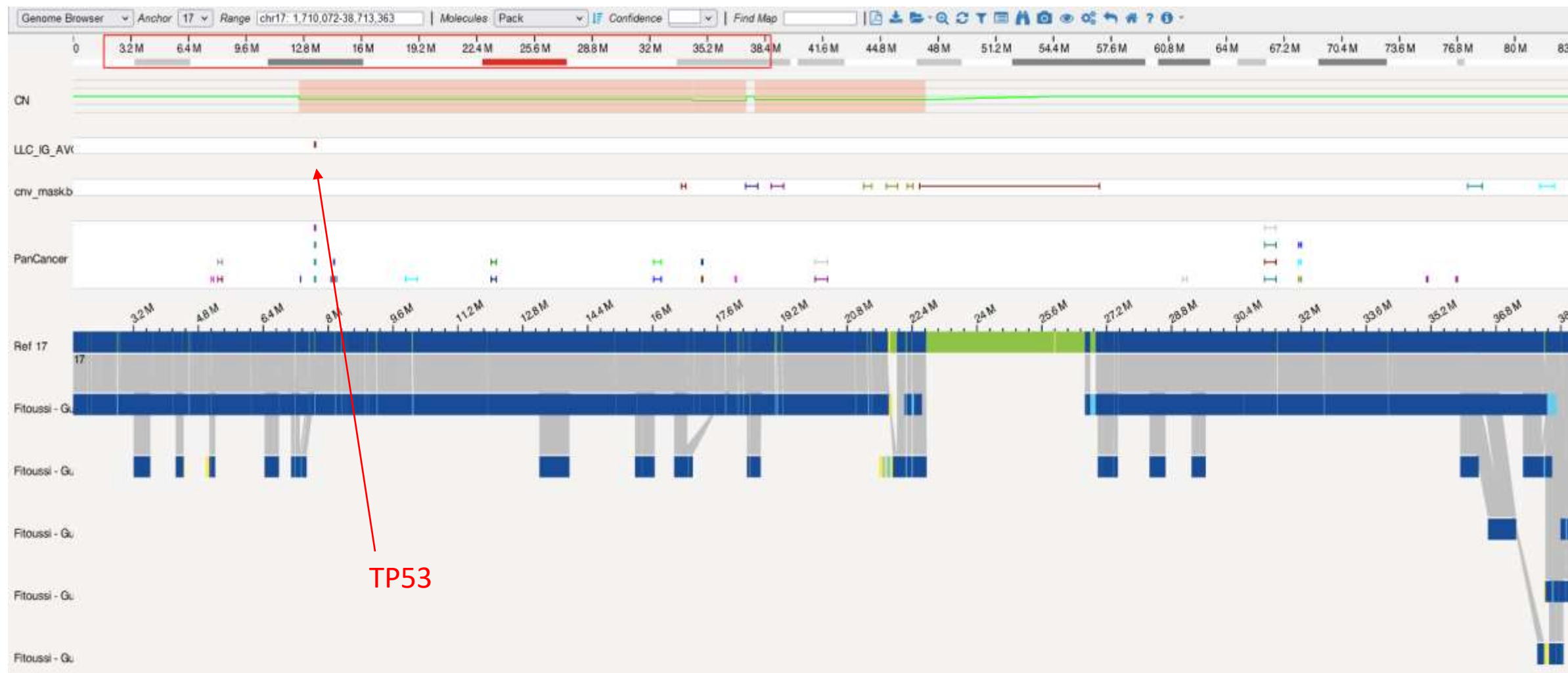
Discordance Bionano – FISH pour TP53
(LLC à caryotype complexe)









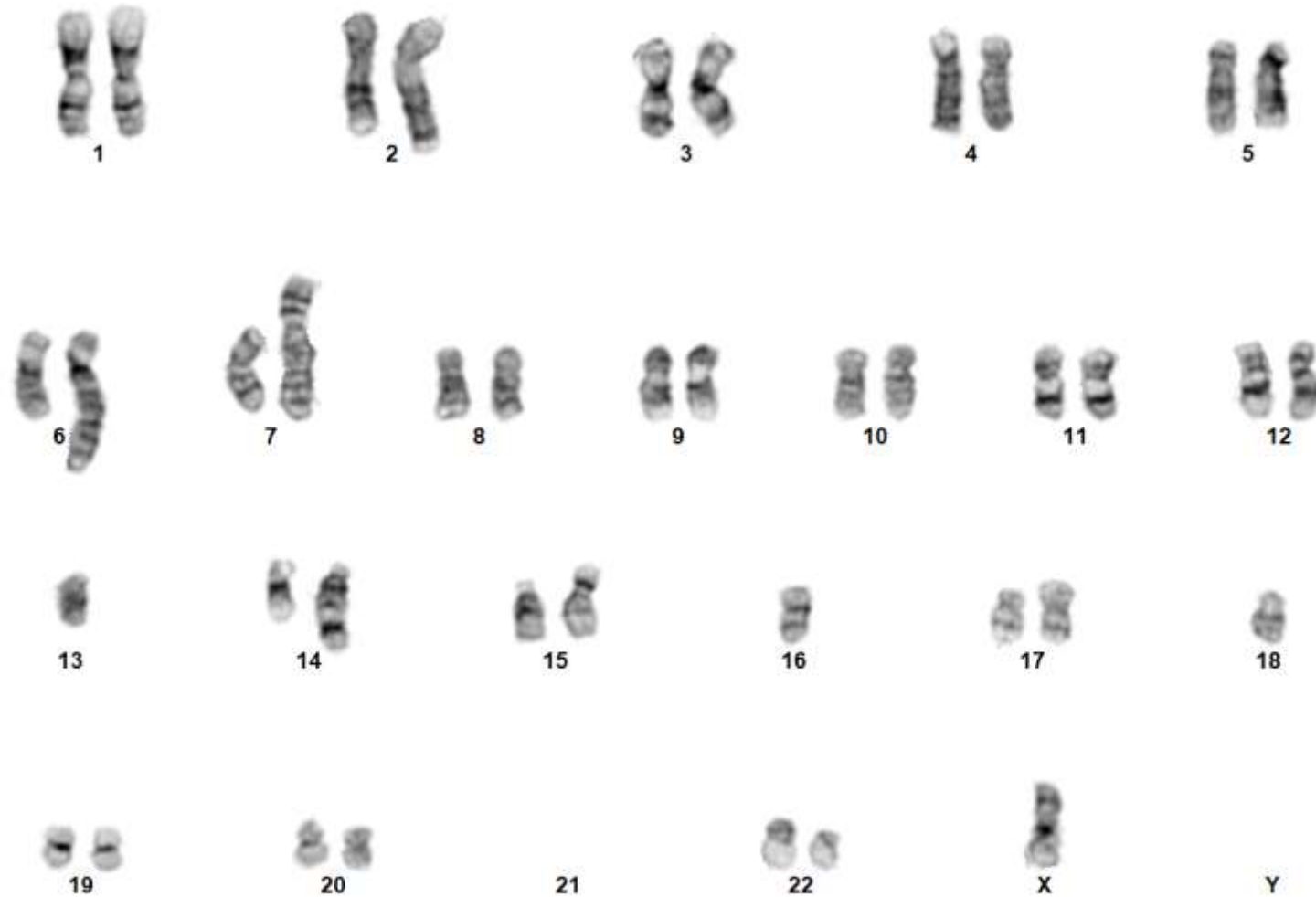


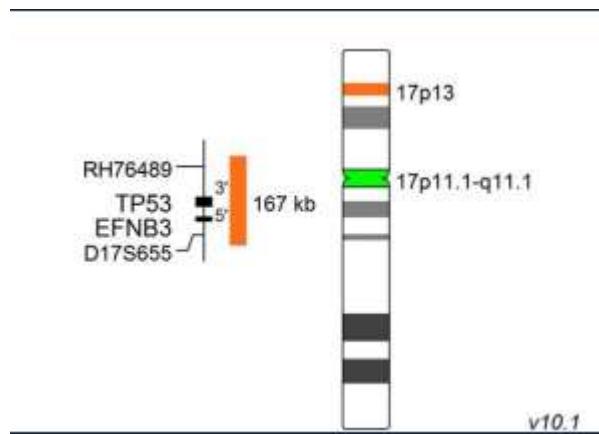
Cas présenté par Agnès Daudignon

Apport de la cartographie pour établir le statut TP53
(myélome)

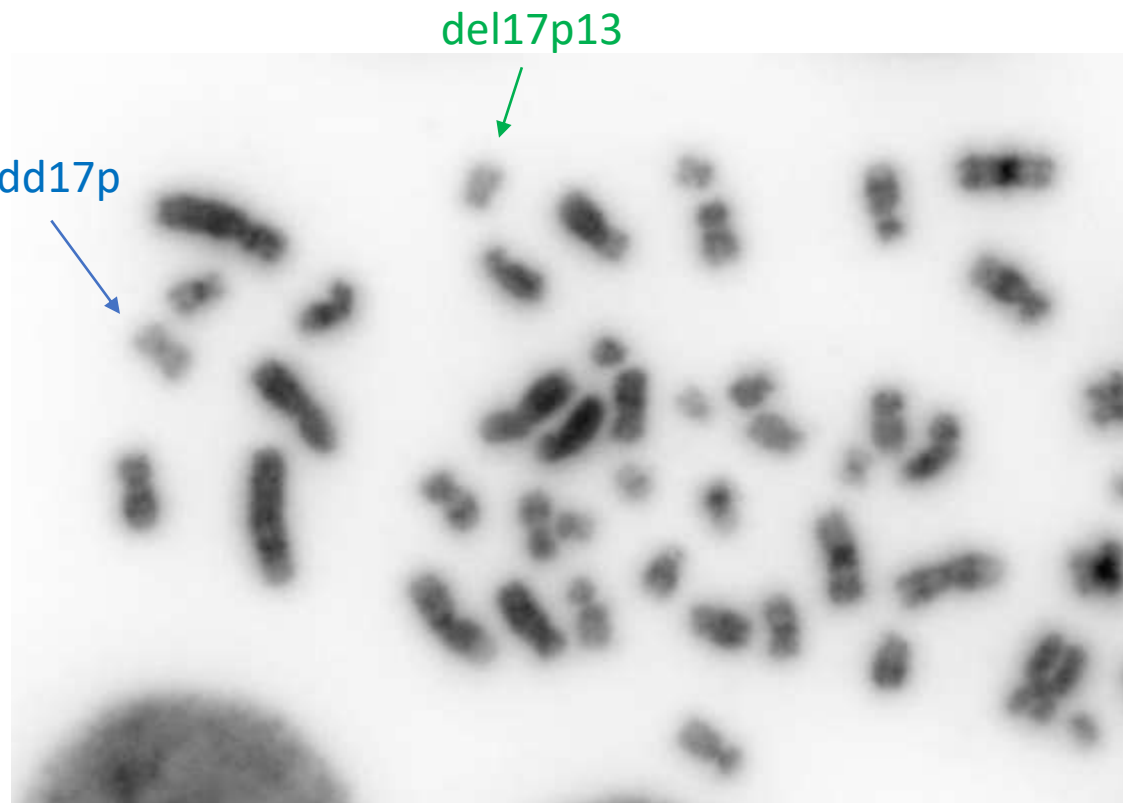
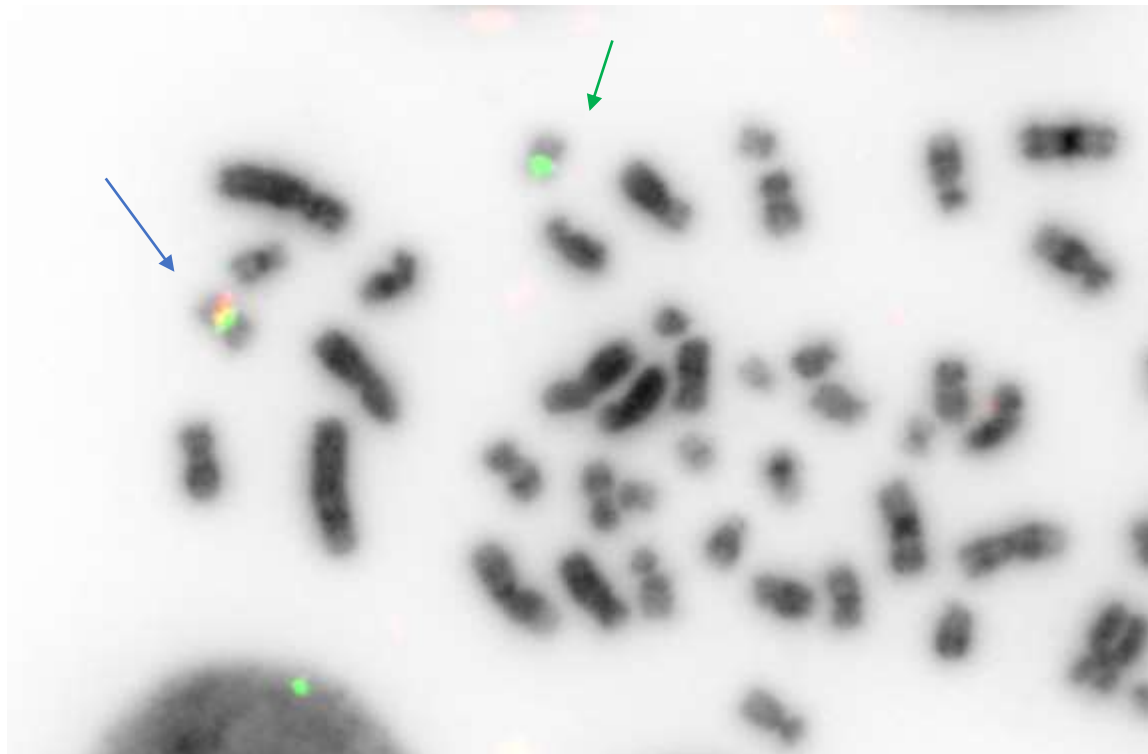
Délétion TP53 en OGM vs FISH normal

MM, moelle culture 72h

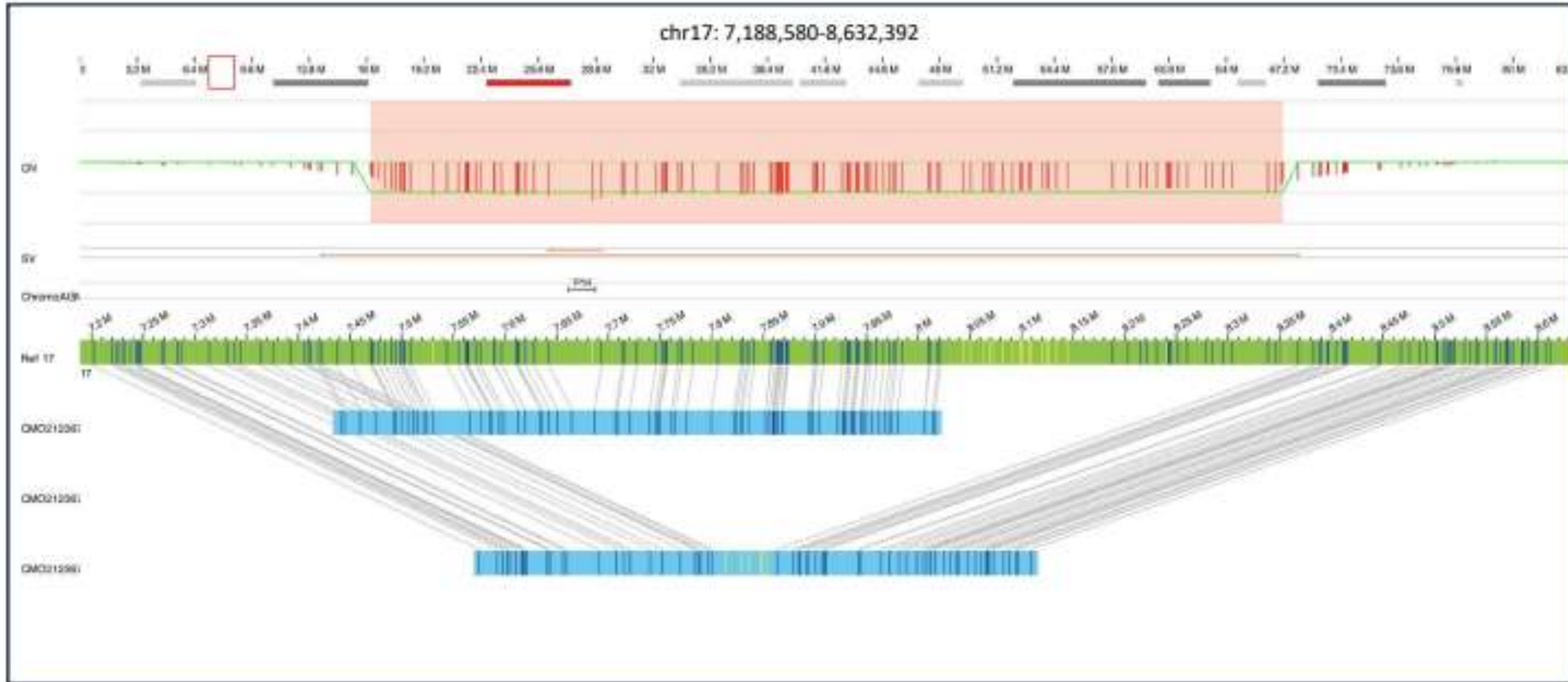




```
ish add(17)(p13)(TP53+,D17Z1+),del(17)(p13)(TP53-,D17Z1+)
nuc ish(TP53x1,D17Z1x2)88/100]
```



del17p13



1^{ère} délétion de 881kb VAF 0.49

2^{ème} délétion de 29kb VAF 0.99, compatible avec délétion bi-allélique confirmée par NGS.

Taille gène *TP53* : 9kb

Taille sonde : 167 kb

Taille seconde délétion : 29kb

