

ChromoALL : Etude des mécanismes chromosomiques du chromoanagenesis
dans les leucémies aiguës lymphoblastiques

GFCH - FroGG ChromoAGN : Hélène Guer mouche – Jean Baptiste Gaillard

Contexte de l'Étude

L'émergence et l'utilisation de technologies génomiques à haute résolution ont révélé des catégories inédites d'altérations chromosomiques massives et complexes. Parmi celles-ci, le chromoanagenesis (CAG) regroupe trois phénomènes distincts : le chromothripsis (CTH), le chromoanasythesis et le chromoplexie, caractérisés par des réarrangements structuraux multiples affectant un ou plusieurs chromosomes ou segments chromosomiques lors d'événements catastrophiques généralement uniques. Ces entités se distinguent par leurs aspects moléculaires, notamment les variations du nombre de copies (CNV) et les variants structuraux (SV) associés, ainsi que par les mécanismes de réparation de l'ADN impliqués.

Le phénomène de CTH est connu depuis longtemps dans les LAL avec l'exemple des *iAMP21*, représentant environ 2 % des cas de LAL pédiatriques, qui peuvent émerger soit sporadiquement, soit être liée à une prédisposition constitutionnelle telle que chez les patients porteurs de *der(15;21)*. Dans les deux cas, la présence de chromosomes dicentriques, qu'ils soient constitutionnels ou résultant de cycles de *breakage-fusion-bridge* (BFB), constitue un bon substrat pour les événements de CAG (PMID: 24670643).

Deux grandes études, utilisant le séquençage génomique complet (WGS) ou le séquençage d'exome complet (WES), ont estimé la fréquence du CTH dans divers types de cancer mais ces études n'incluaient pas de LAL (PMID: 32385320, PMID: 32025003). Seules des études réalisées en CGH/SNP-array se sont intéressées uniquement aux événements de type CTH dans les LAL, avec des fréquences estimées entre 1 à 12% (PMID: 26872047), avec cependant des disparités en fonction du phénotype des blastes puisqu'un CTH peut être observé jusqu'à 30% des LAL-ETP (PMID: 35974102). Comme attendu, ces phénomènes de CTH sont responsables dans la plupart des cas d'évènements oncogéniques majeurs : fusion de *driver* et/ou CNV affectant des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs.

La cartographie optique du génome est une analyse pangénomique basée sur le barcoding spécifique du génome par l'enzyme DLE-1. L'alignement de ce génome à un génome de référence permet d'identifier avec précision non seulement les chromosomes mais également les régions chromosomiques impliquées dans les SV. D'autres part en fonction de la fréquence des régions lues, il est possible d'en déduire les CNV et d'observer leur lien avec les SV. La détection conjointe des SV et des CNV associés fait de la cartographie optique du génome une technique de choix pour l'analyse des entités du CAG.

Le sous-groupe ChromoAGN du FroGG s'est donné comme mission de définir et valider des critères permettant d'identifier et classer les phénomènes de CAG dans tout type d'hémopathie. L'étude que nous présentons ici vise à éprouver ces critères dans un contexte d'étude clinique dans les LAL, d'approfondir les mécanismes impliqués et d'analyser leurs impacts pronostiques.

Objectif Principal

L'objectif principal de l'étude est d'analyser en détail le paysage du CAG dans les LAL, en se concentrant sur les mécanismes sous-jacents, les chromosomes impliqués, et leur corrélation avec la classification OMS 2022.

Objectifs Secondaires

- Etablir l'impact pronostique associé à ces entités

En fonction du matériel disponible (cellules, ADN et ARN), des analyses complémentaires seront réalisées afin de :

- Identifier une signature moléculaire aux points de cassure, témoin du mécanisme de réparation mis en jeu
- Identifier une signature épigénétique de l'ADN
- Etudier les conséquences transcriptionnelles

Population Cible

Patients atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) au diagnostic ou à la rechute.

Critères d'Inclusion

Toute LAL présentant un profil de CAG en cartographie optique.

Mesures des Résultats

Critères de Jugements Principaux :

Fréquence des événements de CAG par chromosome et par mécanisme impliqué (chromothripsis, chromoanasyntèse, chromoplexie).

Répartition des cas de CAG dans les entités génétiques de l'OMS2022

Critères de Jugements Secondaires :

Fréquence des microhomologies de séquence aux points de cassure par séquençage *long-read* (nanopore)

Fréquence des marques de méthylation de l'ADN (5mC, 5hmC, 6mA, et BrdU) dans les régions impactées par le CAG et en dehors, évaluée lors du séquençage *long-read*

Modifications de l'expression des gènes par l'analyse du transcriptome en comparaison avec les données de cohortes disponibles.

Fréquence des ARN chimères identifiés par l'analyse du transcriptome.

Procédure d'inclusion :

L'étude nécessitant en priorité la réalisation d'une analyse par cartographie optique du génome (Bionano), nous vous demandons :

1/ Exporter les images (circo plot, whole genome) d'Access et envoyer par mail les images aux responsables de l'étude (avec une image représentative du caryotype si possible)

2/Si les responsables de l'étude valident la pré-inclusion par retour de mail, compléter le document excel « Fiche de synthèse ChromoALL» (onglets « CTX or CAS » ou « CPX » ainsi que l'onglet « inclusion ChromoALL »)

3/Exporter les fichiers listant les variants (« annotated structural variants » et « annotated copy number variants ») pour chaque pipeline **et les ajouter comme onglet dans le document excel « Fiche de synthèse ChromoALL »**

L'ensemble de ces données sont à envoyer par mail aux responsables de l'étude. Les cas seront validés en réunion virtuelle du groupe de travail FroGG pour inclusion finale. Les cytogénéticiens ne faisant pas partie du groupe de travail seront bien évidemment conviés à la réunion de révision.

RESPONSABLES DE L'ETUDE

Hélène Guermouche-Flament

helene.guermouche@chu-lille.fr

Tel : 06 85 39 46 25/03 20 44 40 18

Fax : 03 20 44 68 04

Institut de Génétique Médicale

Hôpital Jeanne de Flandres,

CHU de Lille

2, Av. Oscar Lambret

59037, LILLE Cedex

Jean Baptiste Gaillard

jb-gaillard@chu-montpellier.fr

Tel : 04 67 33 68 67/04 67 33 58 51

Fax : 04 67 33 68 68

Unité de Génétique Chromosomique

Hôpital Arnaud de Villeneuve

CHU Montpellier

371, avenue du Doyen Gaston Giraud

34295, MONTPELLIER Cedex 5

Merci pour votre collaboration !