



Détection des réarrangements *MYC* en OGM dans les hémopathies lymphoïdes

Journée Bionano
Paris le 13 novembre 2024

Pauline Roynard

Christine Lefebvre

Réarrangements *MYC* dans les hémopathies lymphoïdes

- Généralités
- *MYC* non-IG
 - t(8;12) *MYC::IRAG2*
- *MYC* impliqué dans un remaniement complexe
 - Cas t(5;8;9) dans DLBCL
- Remaniement cryptique impliquant *MYC* (5% des cas décrits dans la littérature)
 - Burkitt
 - Myélome (non-IG)
- Diagnostic différentiel des HGBL non *MYC*
 - HGBL avec aberration 11q
- Performance des pipelines pour l'identification des remaniements *MYC*
- A propos du bed file LNH-B du FrOGG

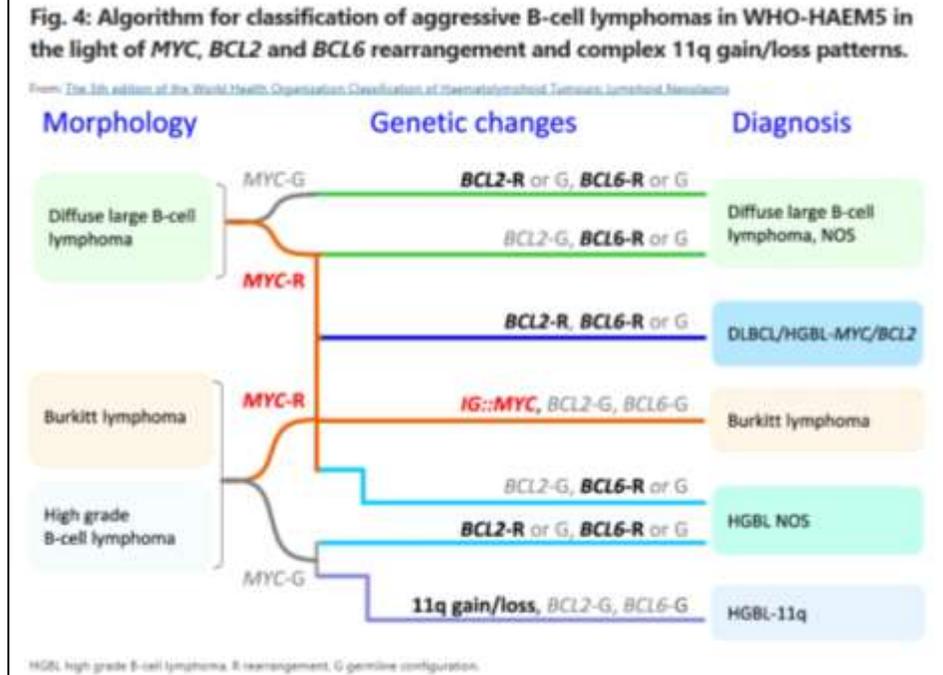
Réarrangements *MYC* dans les lymphomes B : généralités

- Gène *MYC* : ~7000 pb, 3 exons, 2 labels DLE-1 en cartographie



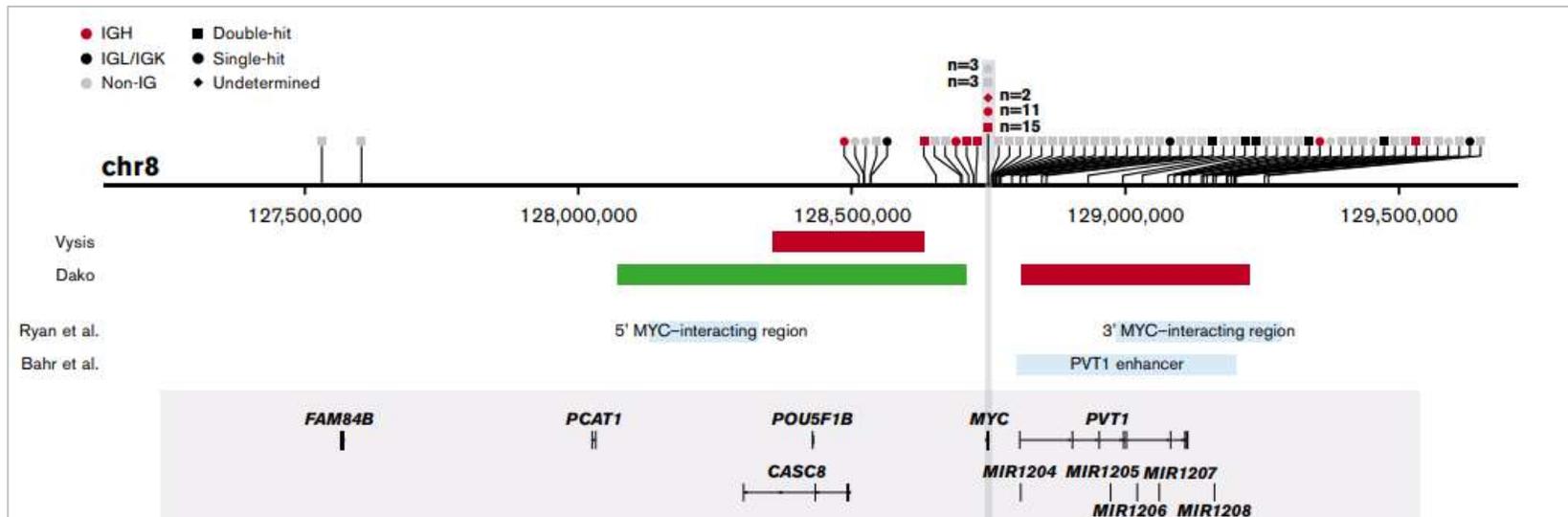
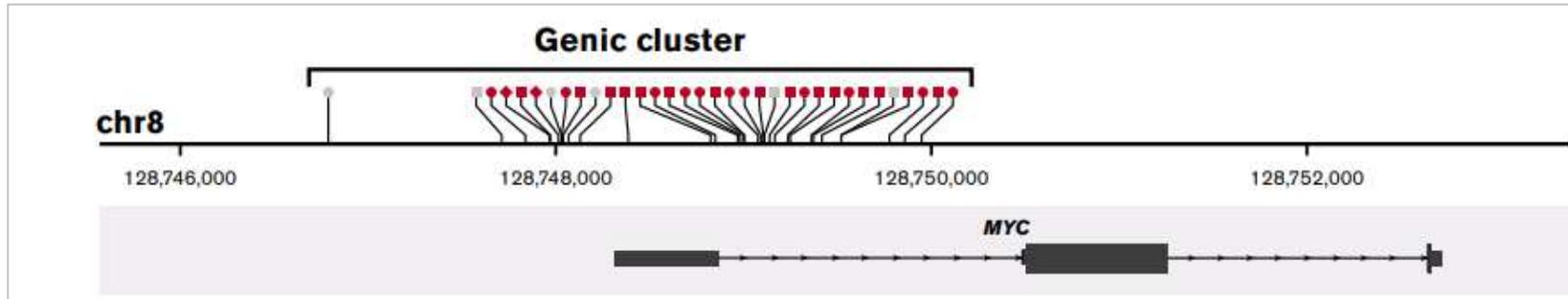
- Lymphome de haut grade : diagnostic différentiels multiples
- Impact diagnostic majeur des remaniements de *MYC* dans les LNH-B

→ retour d'expérience sur des cas représentatifs



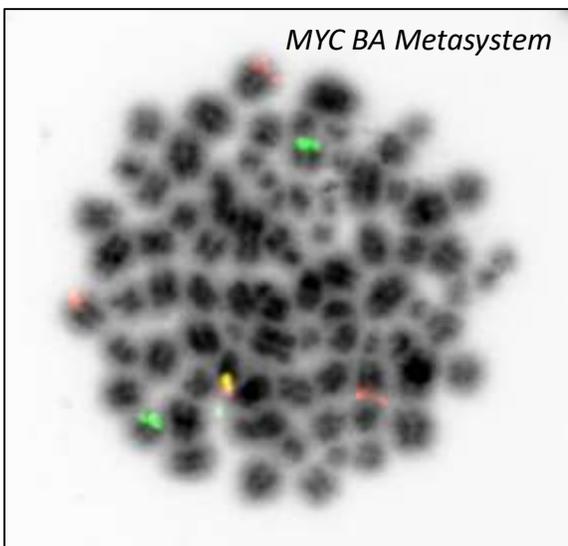
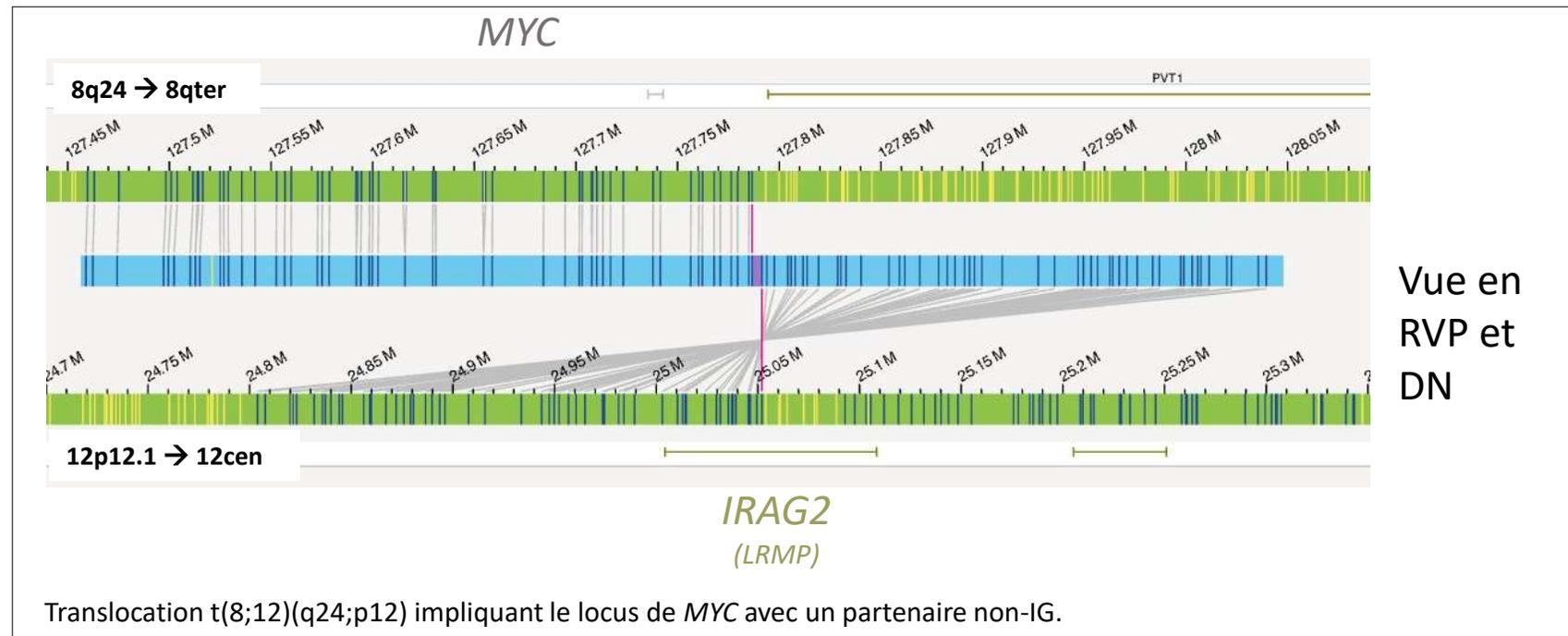
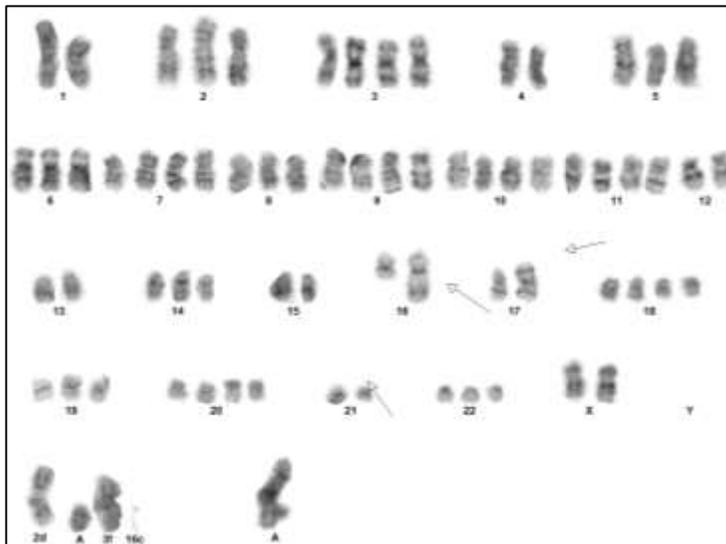
Réarrangements *MYC* dans les lymphomes B : généralités

- Points de cassure éparpillés sur plus de 3 Mb en 5' mais surtout en 3' du gène *MYC*

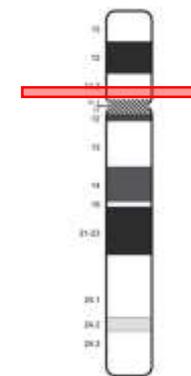


Réarrangements non-IG::*MYC*

- DLBCL avec translocation $t(8;12)(q24;??)$ *MYC*::*IRAG2*

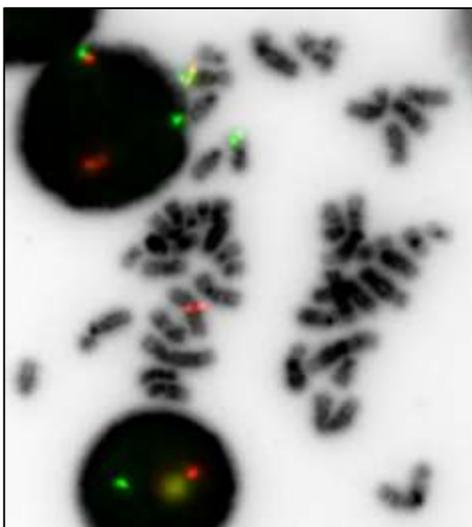
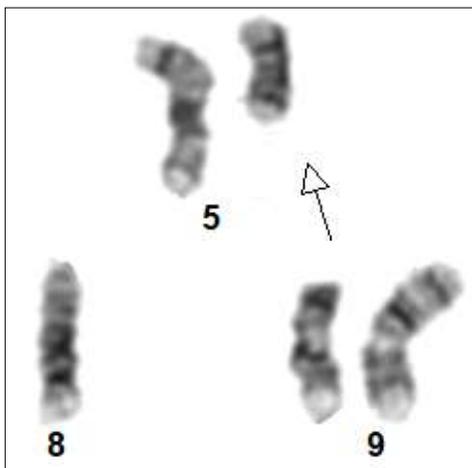


IRAG2 (*LRMP*) partenaire récurrent non-IG de *MYC* en **12p12**



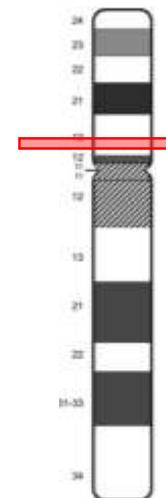
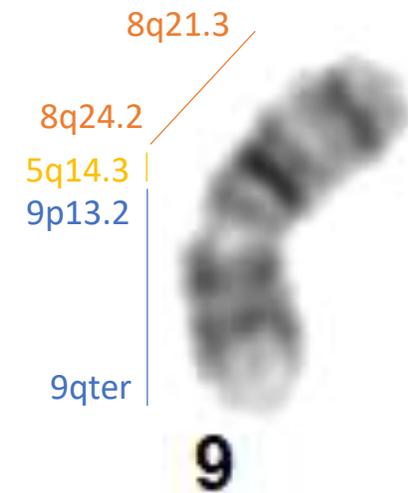
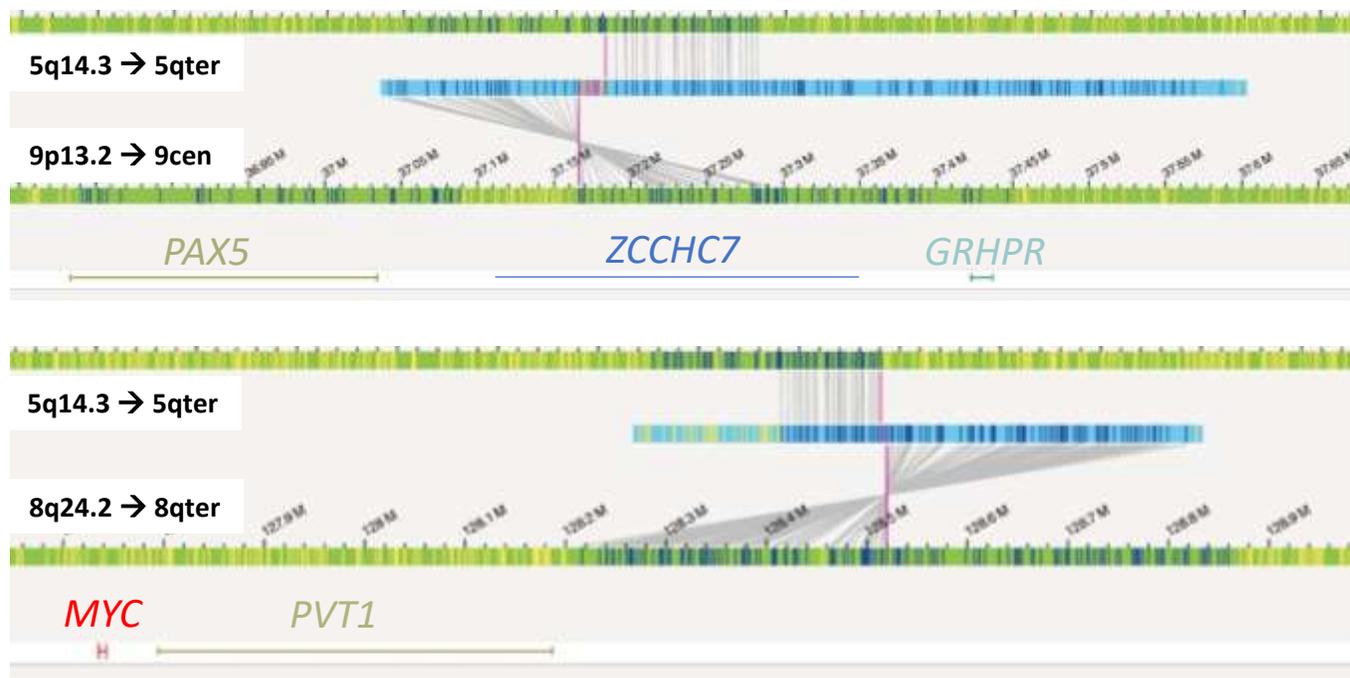
Réarrangements complexes non-IG::MYC

- DLBCL avec remaniement complexe aboutissant au remaniement *MYC::ZCCHC7*



MYC BA Metasystem

Remaniement entre les chromosomes 5, 8 et 9 dont la résultante est la délocalisation de l'oncogène C-MYC sur les bras courts d'un chromosome 9 avec insertion d'une courte séquence appartenant au chromosome 5 (110 kb environ).



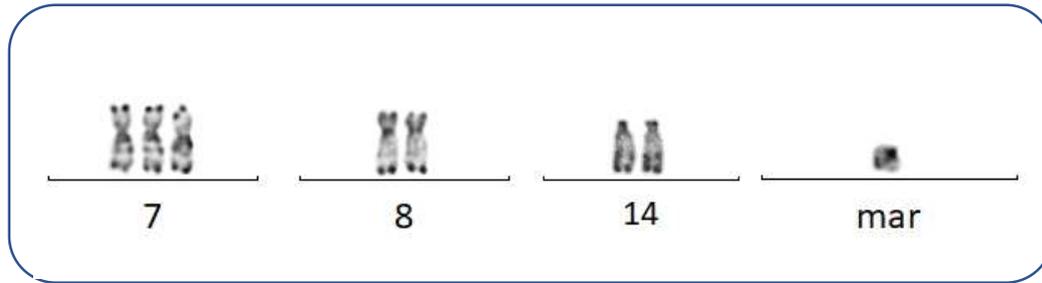
Locus PAX5/ZCCHC7 partenaire récurrent non-IG de *MYC* en **9p13**

Réarrangements *MYC* cryptiques dans les lymphomes B

#4840

Ganglion infiltré par 90% de cellules lymphomateuses,
Viabilité cellulaire : 58%

Lymphome de Burkitt

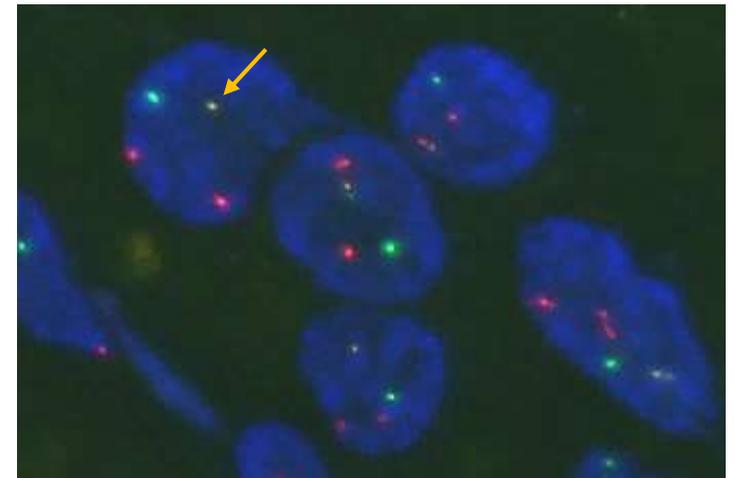
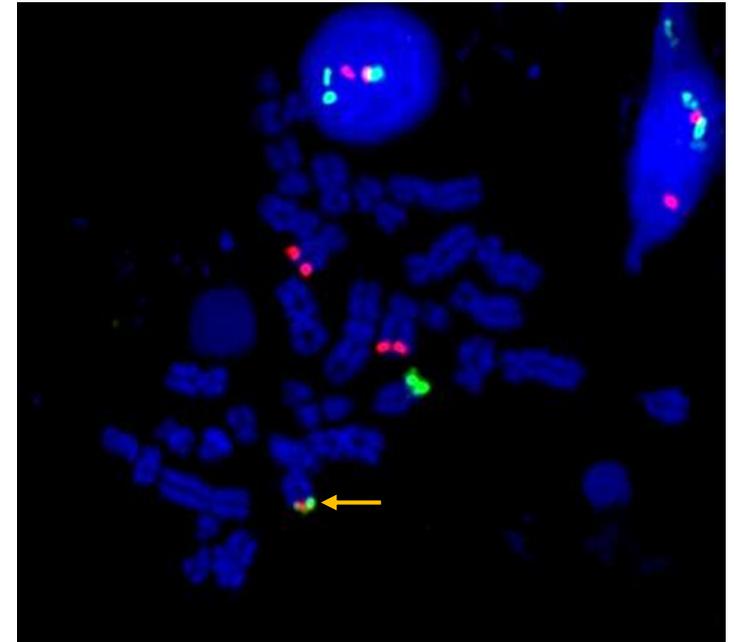


47,XY,+7,+r

FISH sur tissu : *MYC* ba, *BCL6* ba et *BCL2* ba : pas d'anomalie

Insertion d'une partie de la sonde couvrant *MYC*
dans un locus *IGH* de taille diminuée

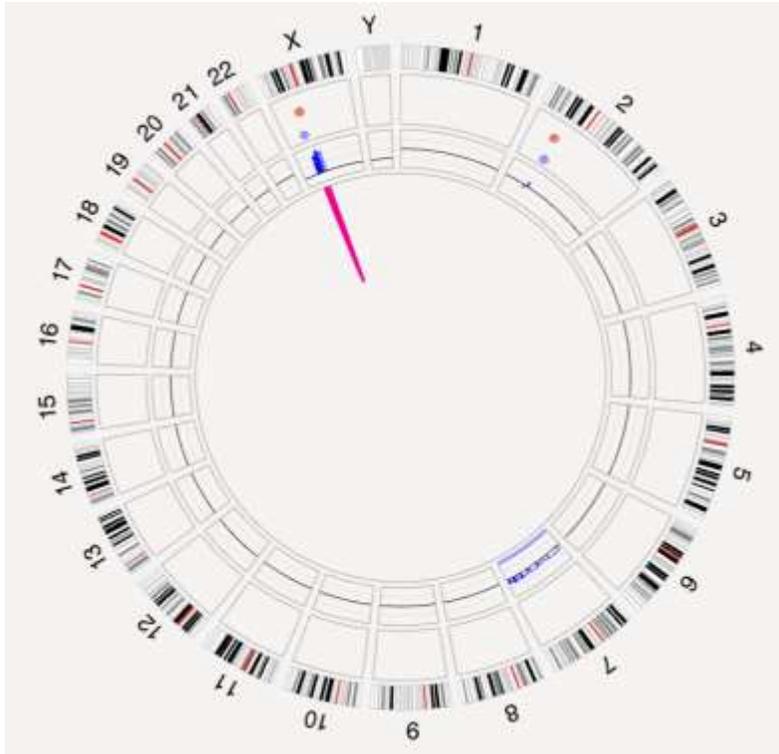
FISH *IGH/MYC* : culot et apposition



Réarrangements *MYC* cryptiques dans les lymphomes B

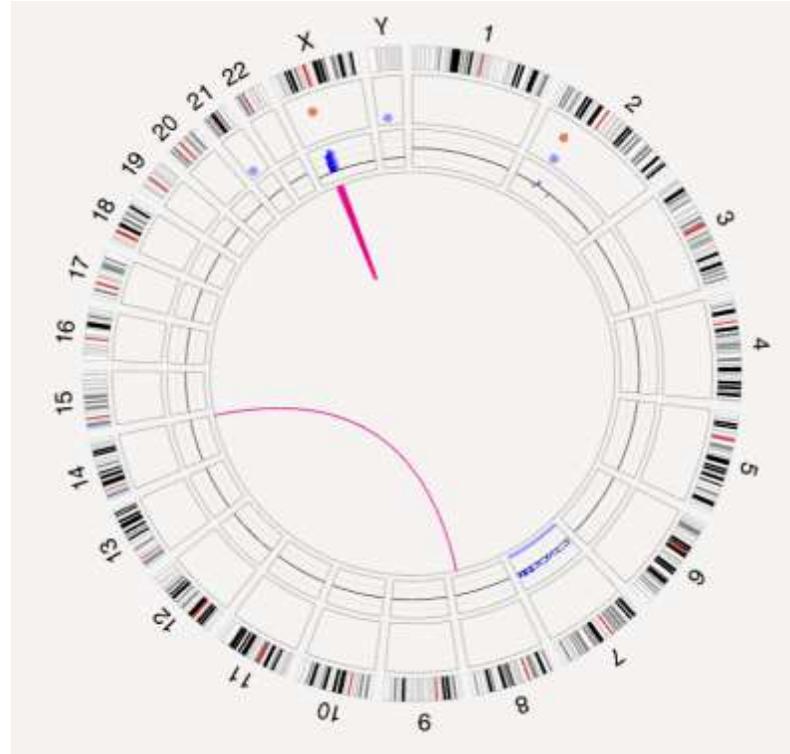
#4840

Rare Variant Analysis



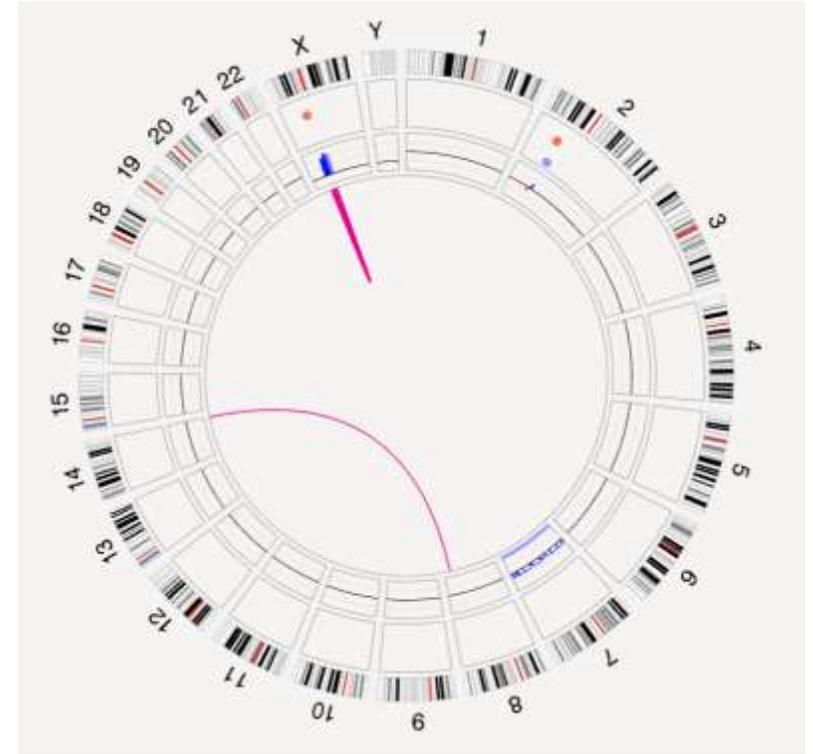
Pas de carte optique en genome browser évoquant une insertion/translocation en 14q32, ni en 8q24

De Novo Assembly



t(8;14)(q24;q32) proposée

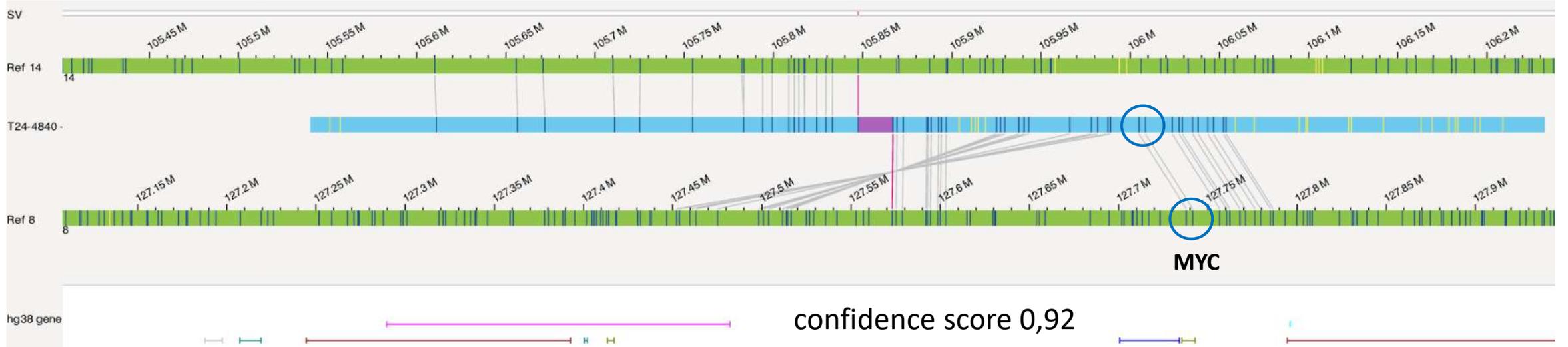
Guided Assembly



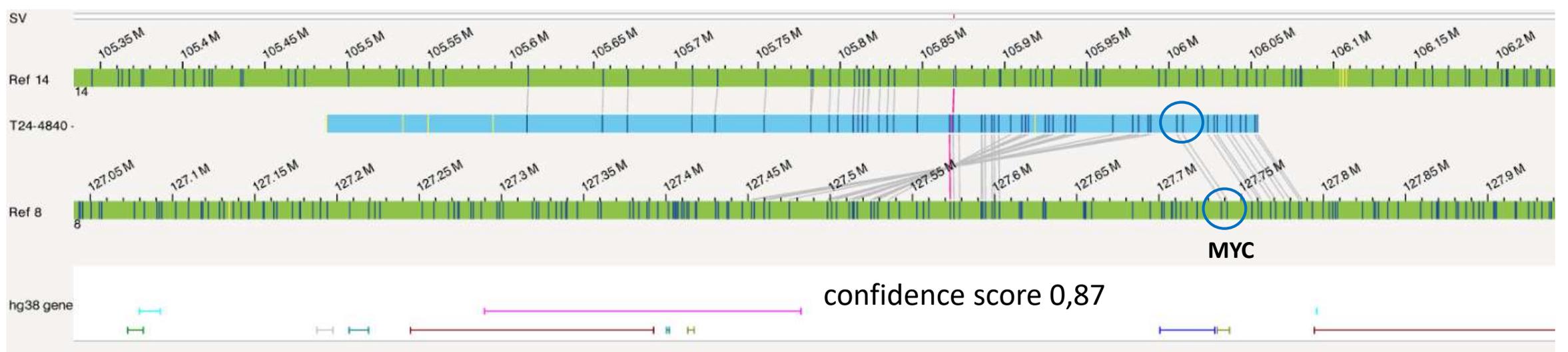
t(8;14)(q24;q32) proposée

Réarrangements *MYC* cryptiques dans les lymphomes B

De Novo Assembly 300x – Genome browser

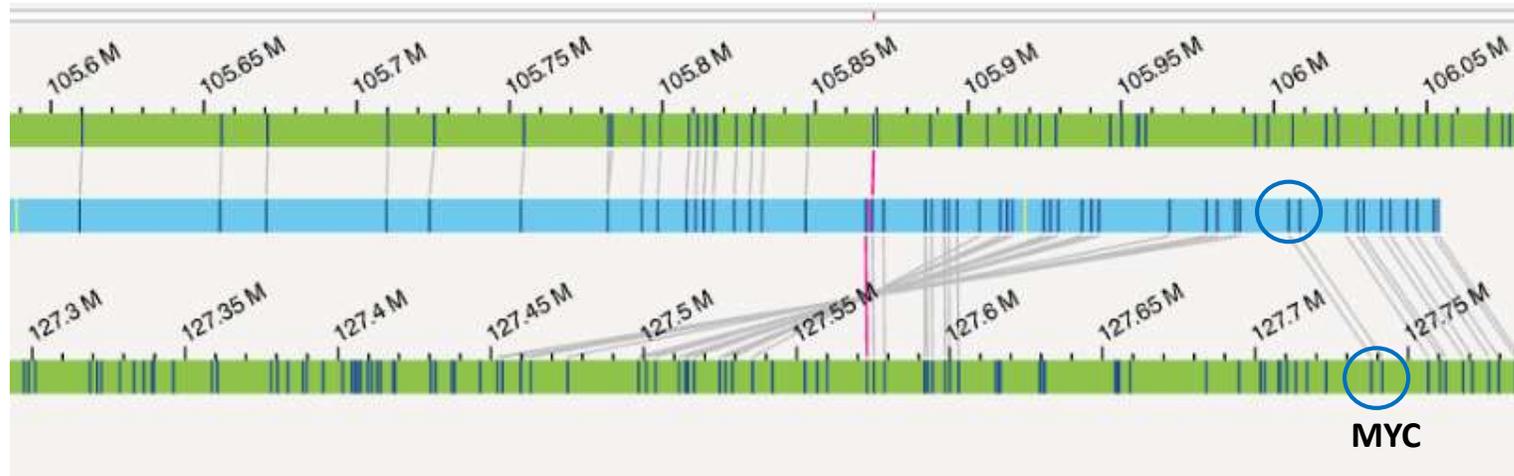


Guided Assembly – Genome browser



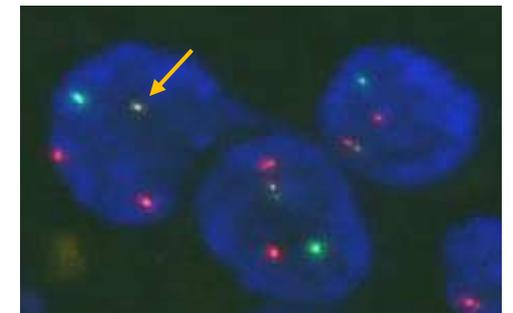
Réarrangements *MYC* cryptiques dans les lymphomes B

#4840



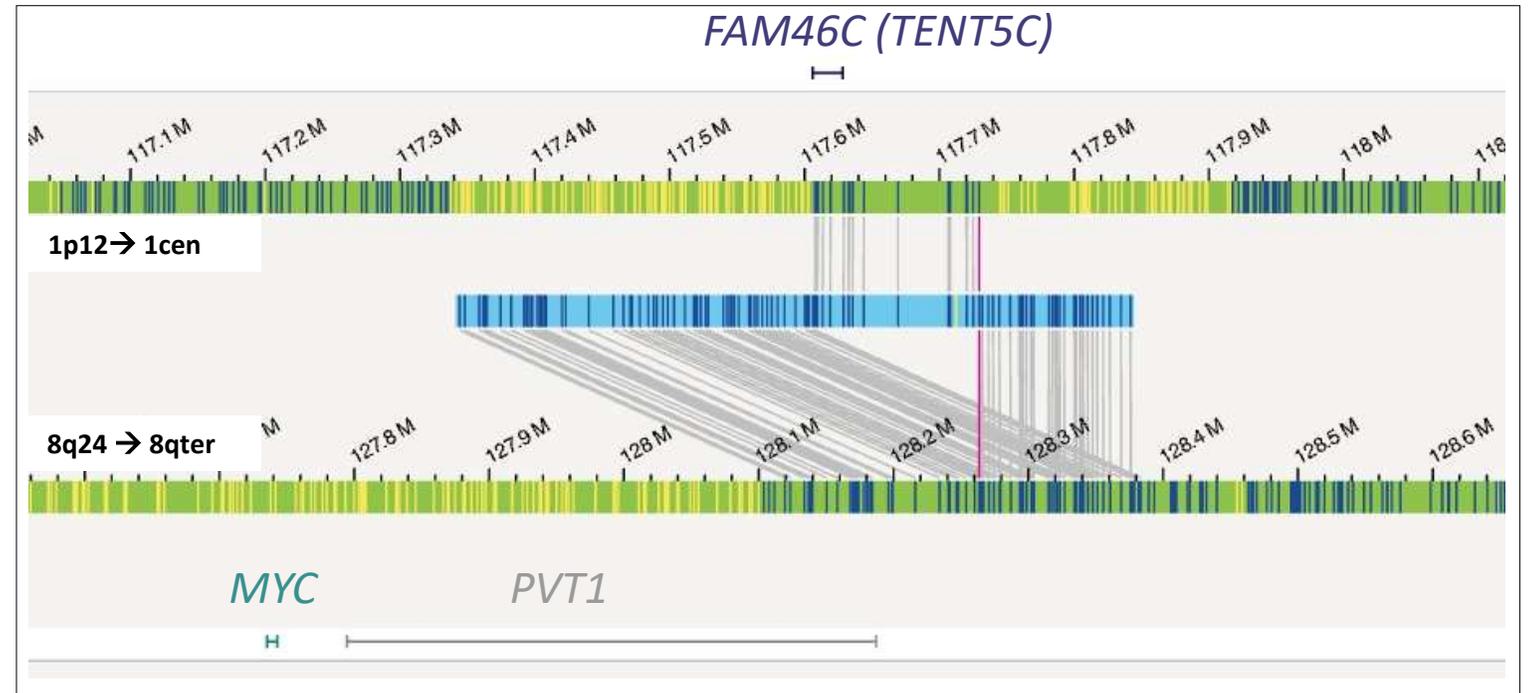
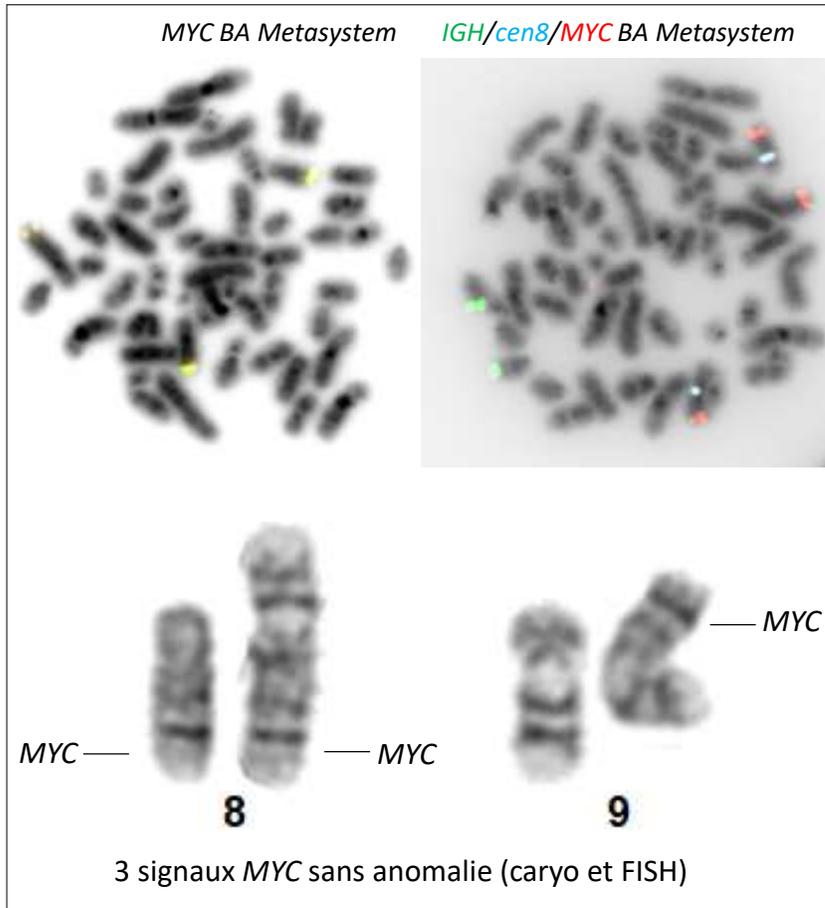
Le réarrangement IGH::*MYC* :

- Correspond à un mécanisme complexe en cartographie
- L'insertion est difficile à affirmer par cartographie (bornes ?)
- Taille de l'insertion : au moins 160 Kb
- L'insertion s'effectue dans un locus IGH de taille diminuée : discussion



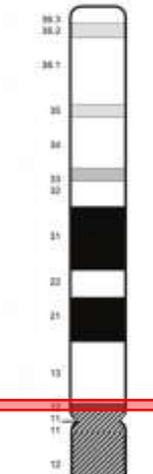
Réarrangements *MYC* cryptiques dans les myélomes

- Insertion cryptique ins(8;1)(q24;p12p12) *MYC::FAM46C*



FAM46C partenaire récurrent (non-IG) de *MYC* dans les myélomes
(locus 1p12)

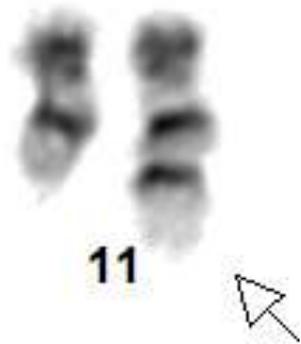
- Sur une série de 16 myélomes, 2 remaniements *MYC::FAM46C*
- Remaniement liée à une insertion cryptique (5% des cas de réarrangement de *MYC*)



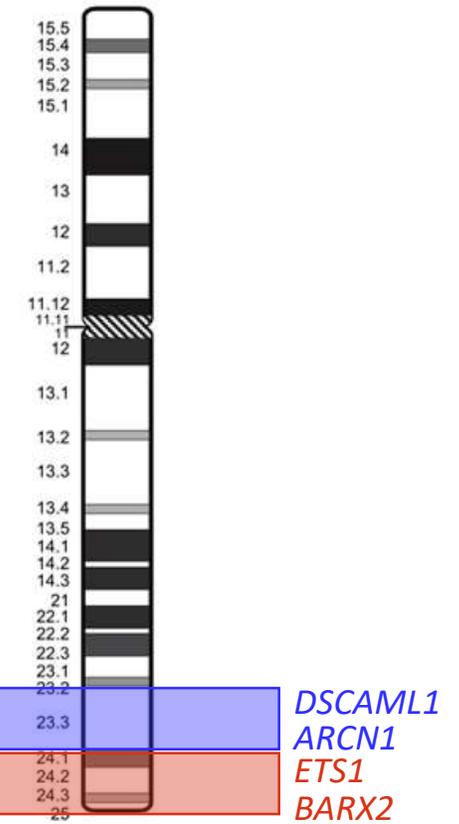
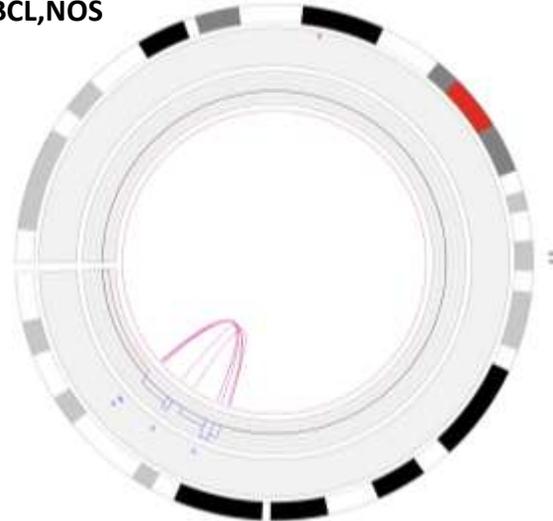
Diagnostic différentiel des HGBL non *MYC*

- Cas des aberrations 11q

Jeune femme de 16 ans,
suspicion de Burkitt
Biopsie ganglionnaire
1 métaphase caryotypable



Homme de 78 ans, résection grêlique
Dg anapath DLBCL,NOS



D'après Salaverria, Blood 2014

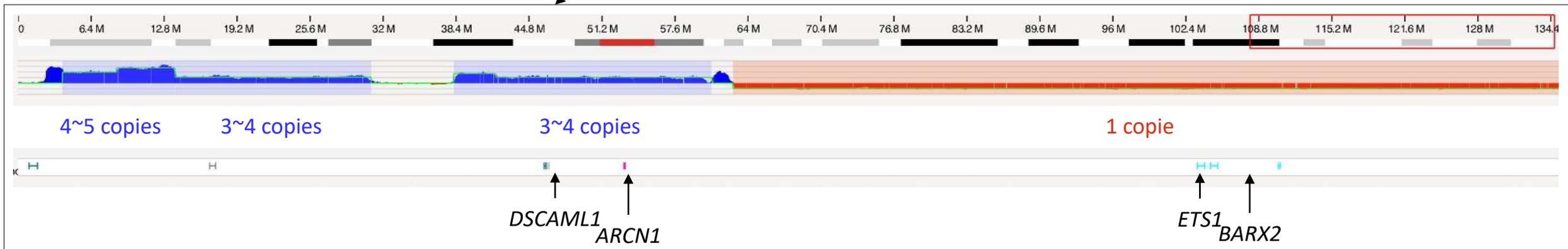
Gain 11q23.3

Loss 11q24.3-q25

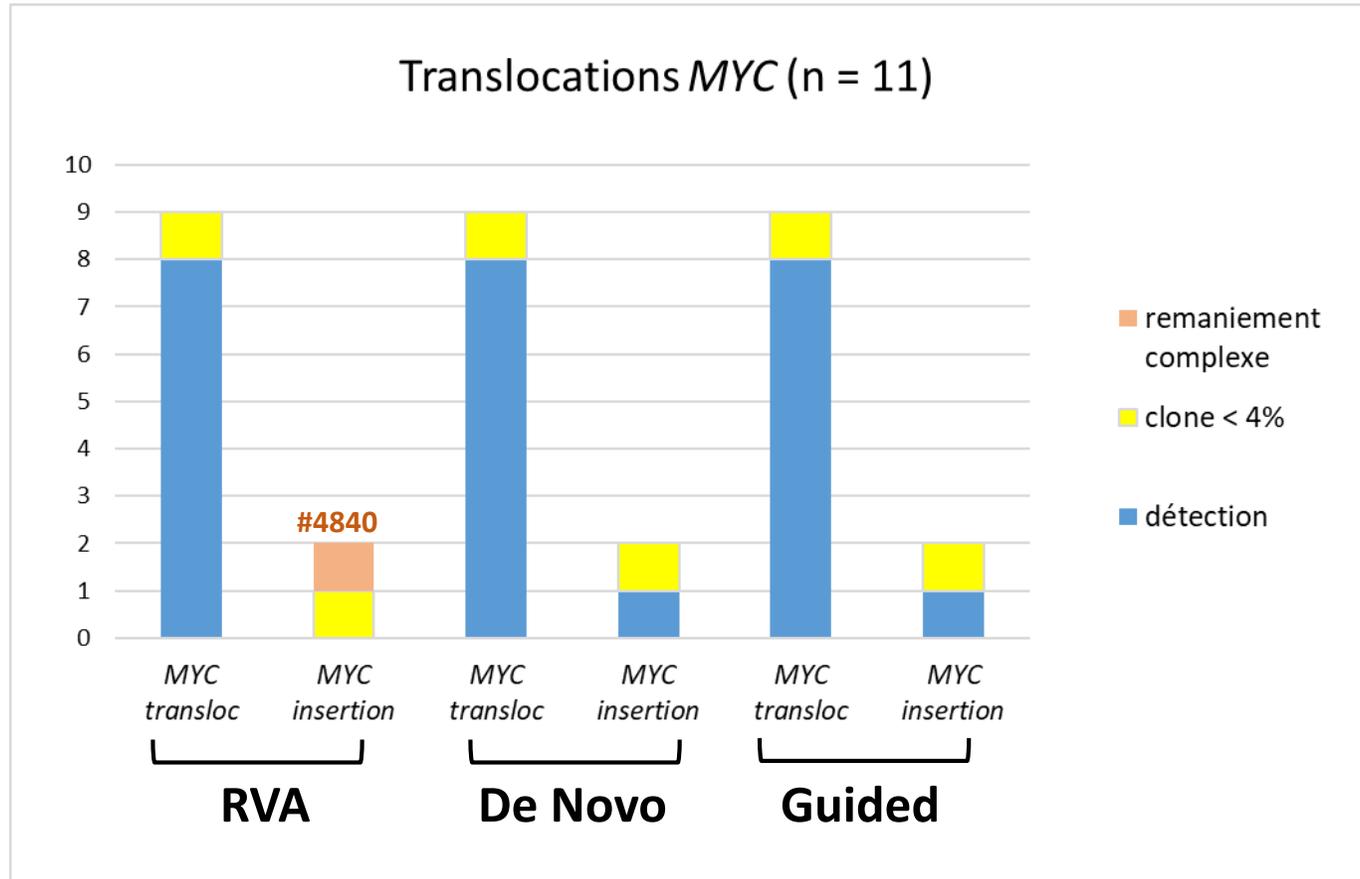
DSCAML1
ARCN1
ETS1
BARX2

Reclassement diagnostique si anomalie isolée

→ HGBL-11q aberration OMS 2022



Réarrangements *MYC* dans les lymphomes B : performance des pipelines



Problème pour les réarrangements *MYC* sous-clonaux

Réarrangements *MYC* dans les lymphomes B : Bed file lymphomes B

- Gènes d'intérêt
- Tous les gènes V, D, J et C des loci des IG sont inclus
- Régions « larges » pour les oncogènes majeurs et les IG



Conclusions

- Capacité de détection des réarrangements IG::*MYC*, non-IG::*MYC*, simples, complexes ou variants
 - lymphomes B
 - myélomes
- Utilité des pipelines De Novo Assembly ou Guided Assembly pour les remaniements fins / complexes
- Cartographie pour les diagnostic différentiels des HGBL non::*MYC*
- Bed File Lymphomes B du FrOGG
 - Environ 350 gènes
 - +13 Régions élargies autour des gènes *CCND1/2/3*, *CDK6*, *FOXP1*, *IGH*, *IGK*, *IGL*, *IRF4*, *MALT1*, *MYC*, *PAX5*, *TCL1A/B*

Remerciements aux équipes

CHU de Grenoble



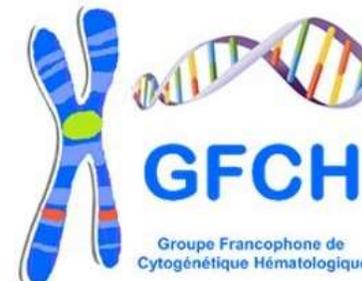
Groupe 3 du FrOGG



Bionano Genomics



GFCH



CHU de Lille



Cas optionnels

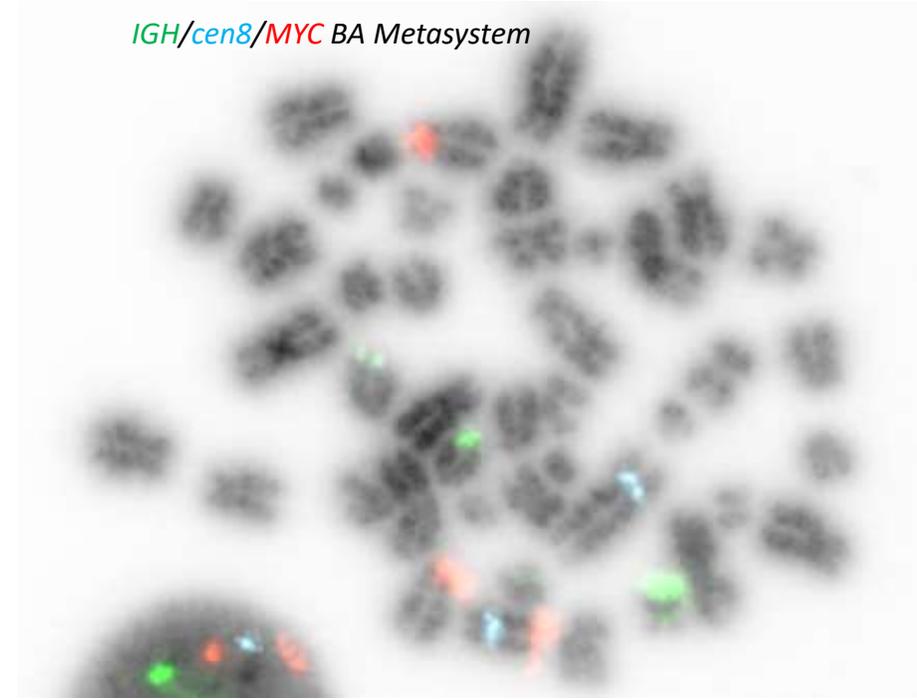
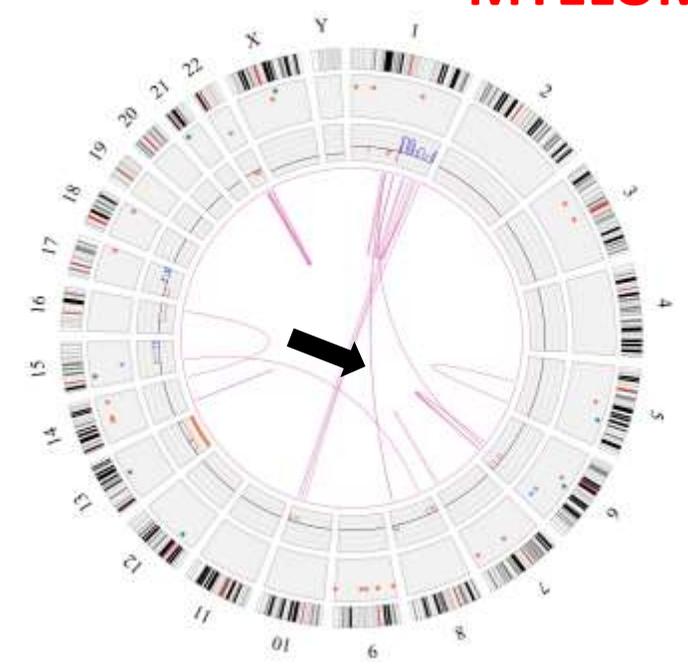
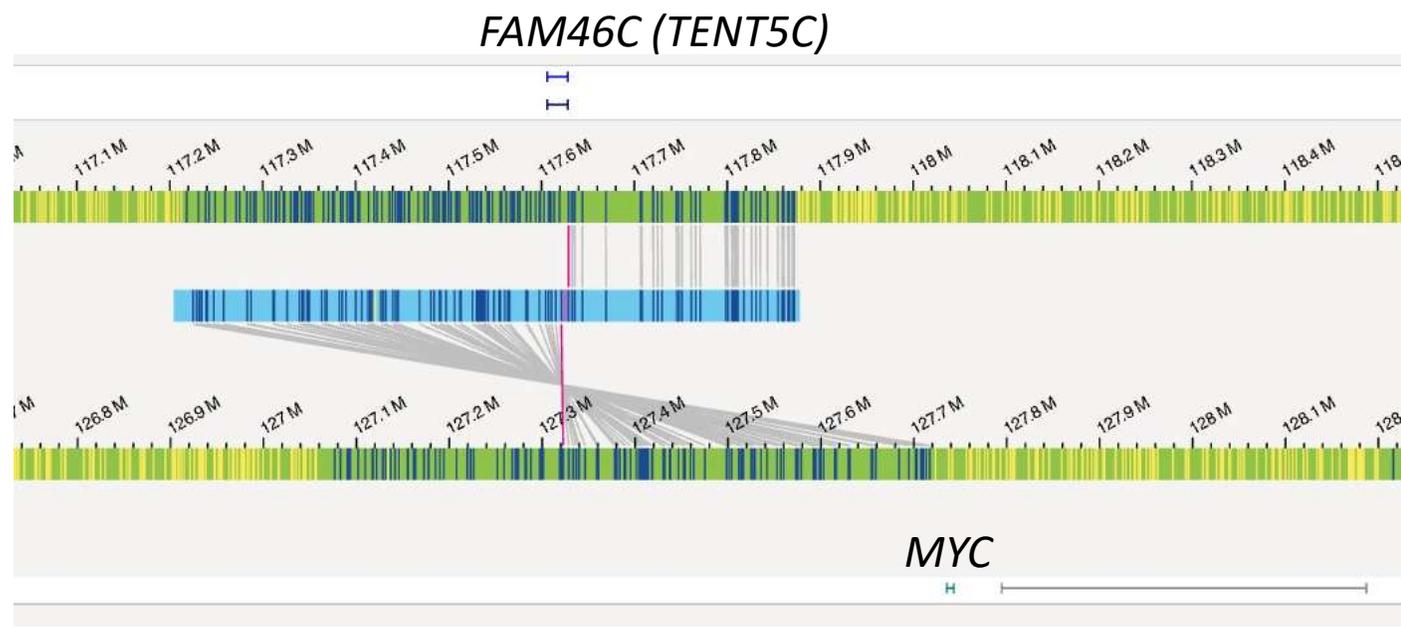
-t(1;8) FAM46C::MYC myélome

-t(8;14;18) lignée B593

-t(8;14;3) IGH-MYC-BCL6 DLBCL cas Lille

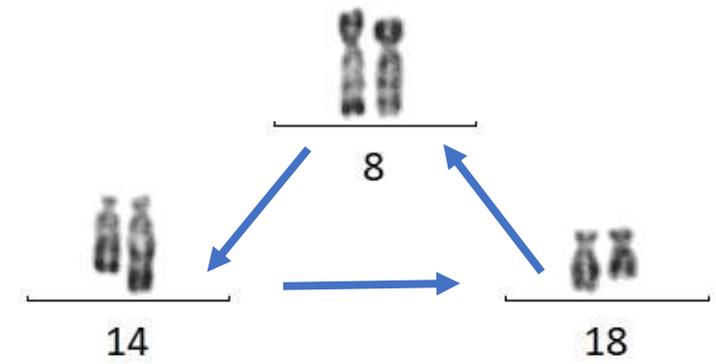
Translocation t(1;8)(p12;q24) *MYC*::*FAM46C*

MYELOME

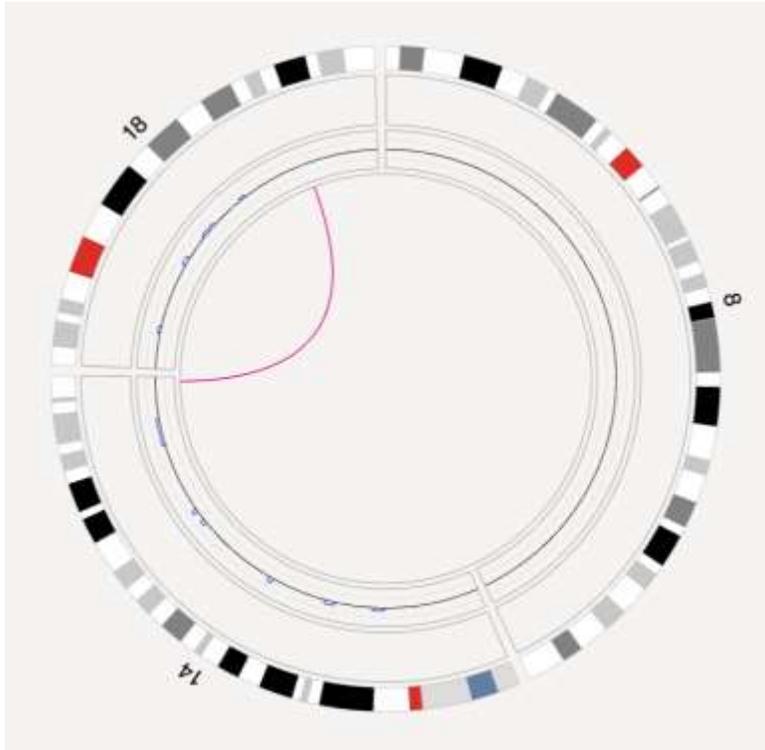


Réarrangement *MYC* « double hit » dans les lymphomes B

B593 : Lignée DLBCL avec $t(8;14;18)(q24;q32;q21)$ IGH::*BCL2*::*MYC*

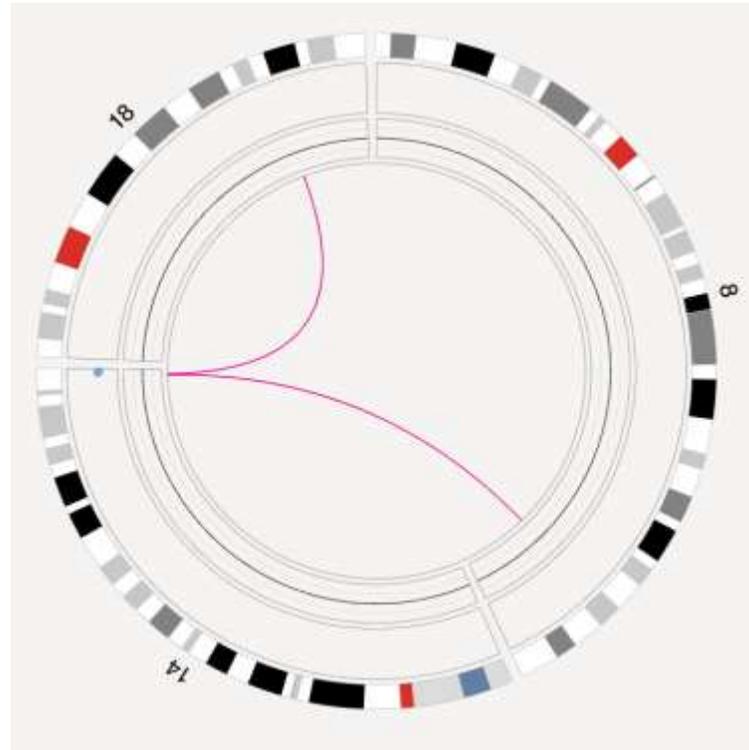


RVA 3.7



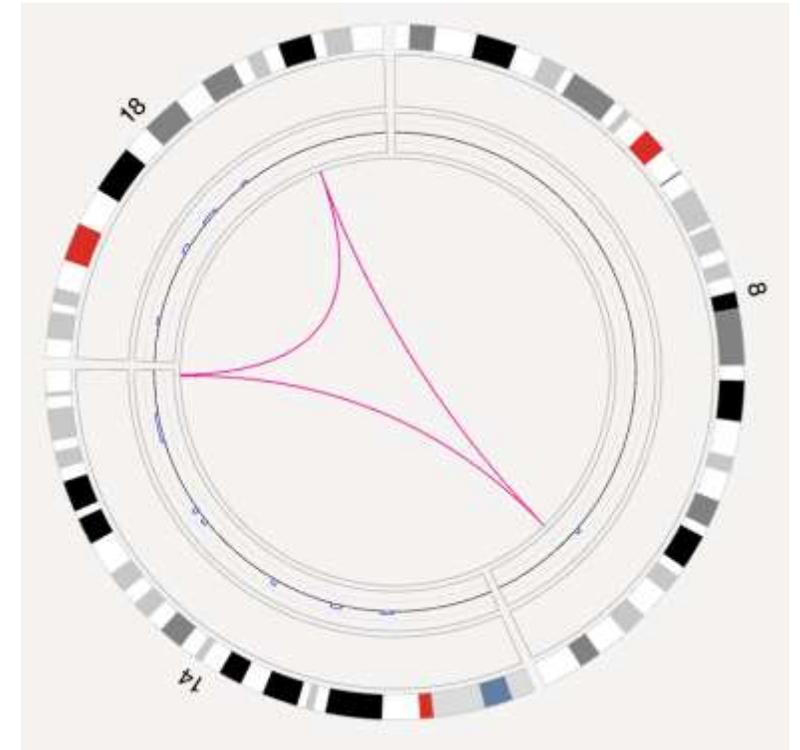
Pas de carte optique évoquant la $t(8;14)$ ou la $t(8;18)$ en genome browser

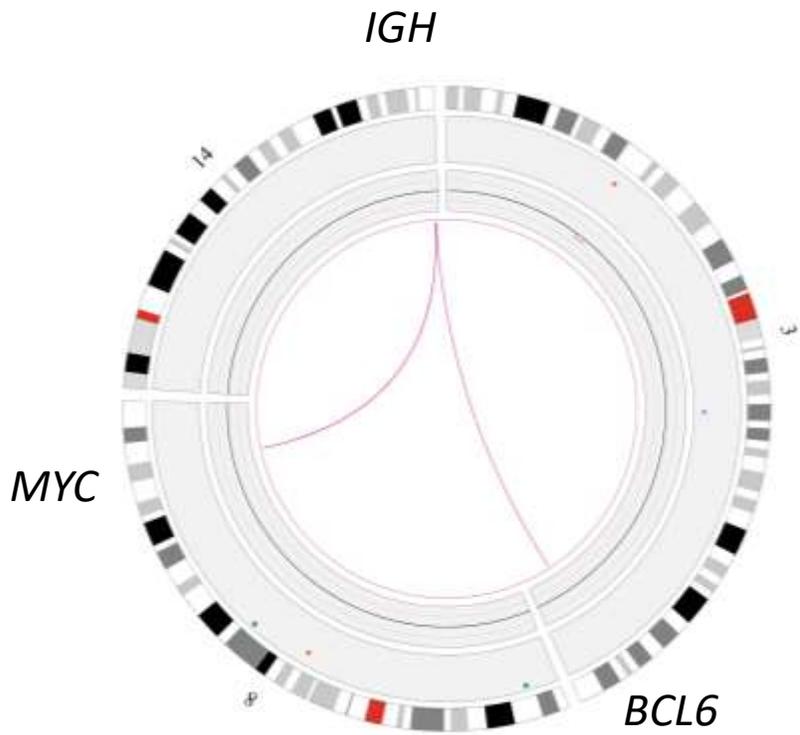
De Novo 3.7



Pas de carte optique évoquant la $t(8;18)$ en genome browser

Guided 3.8.1

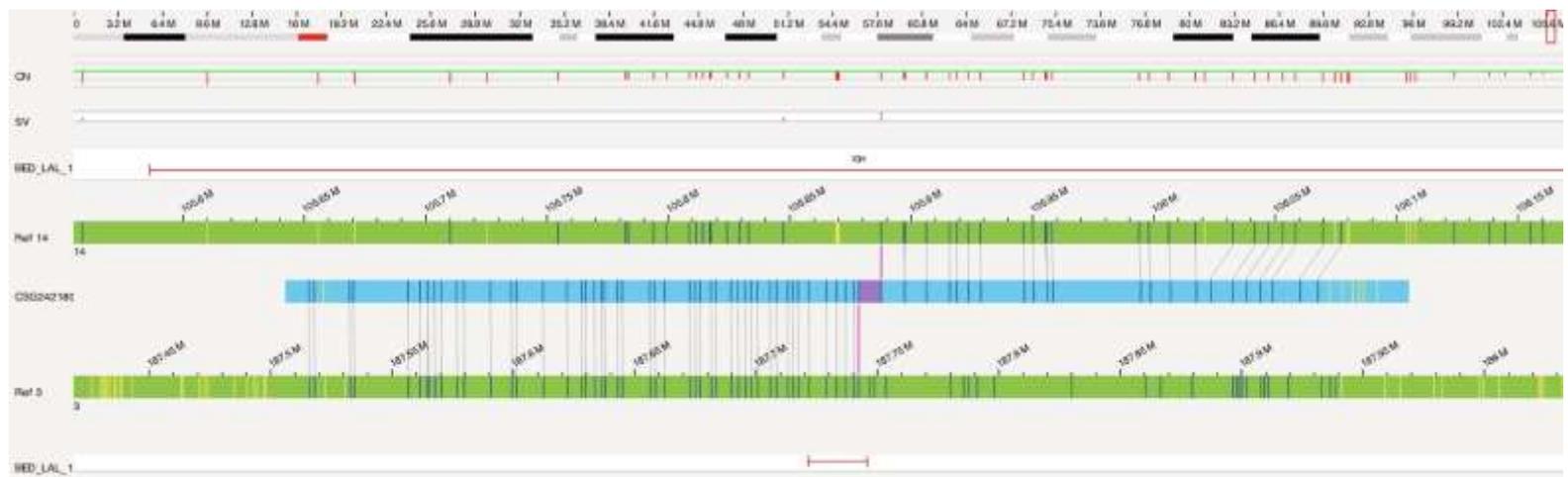




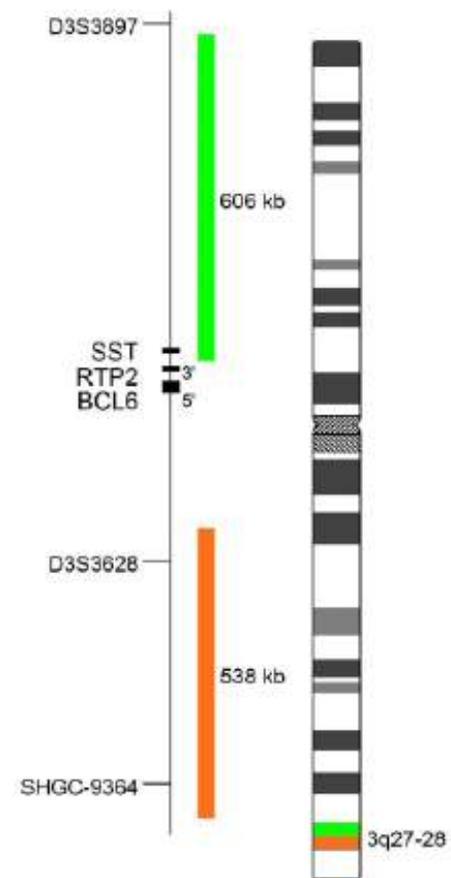
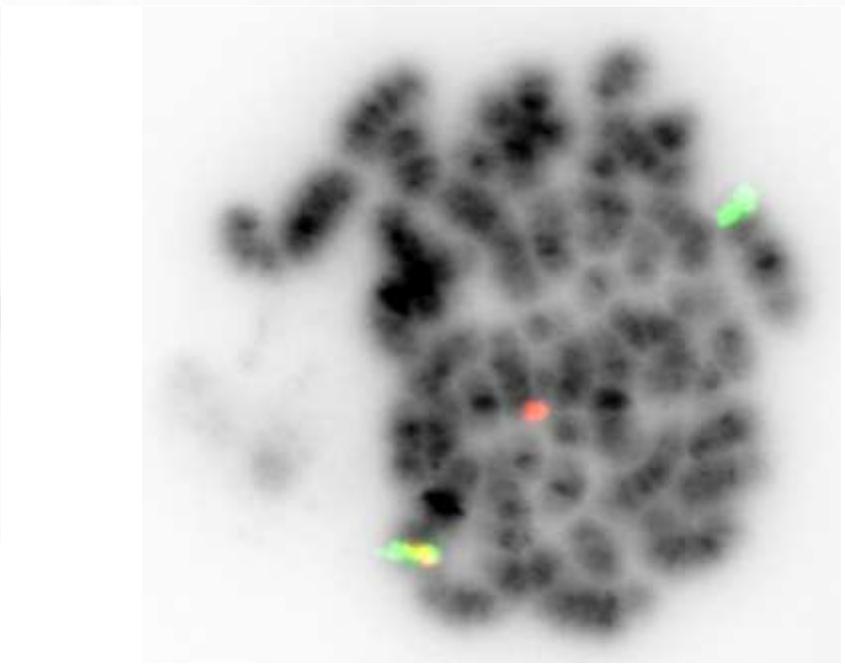
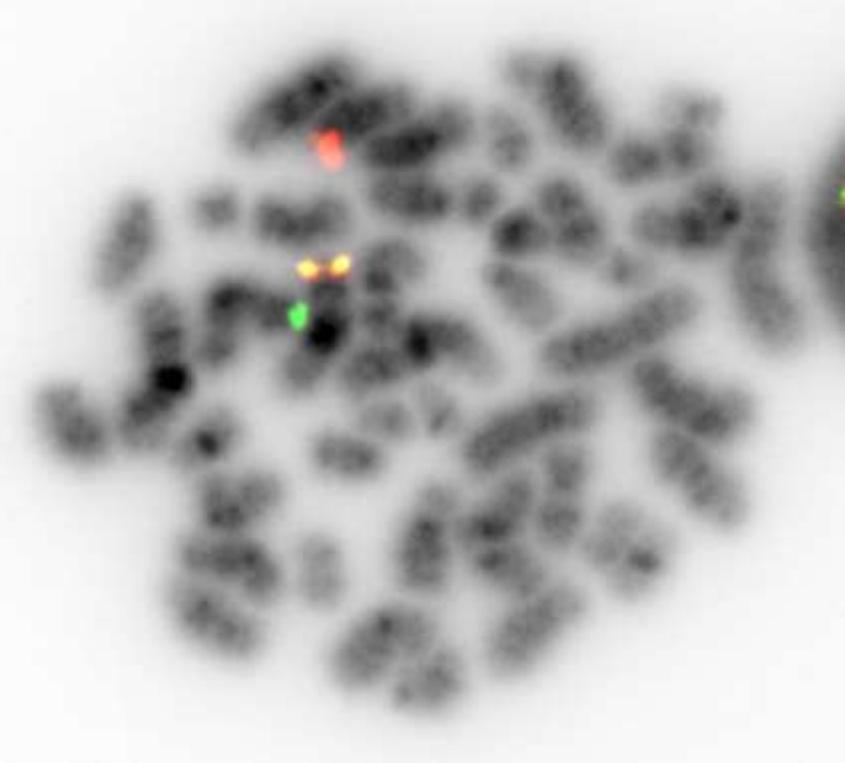
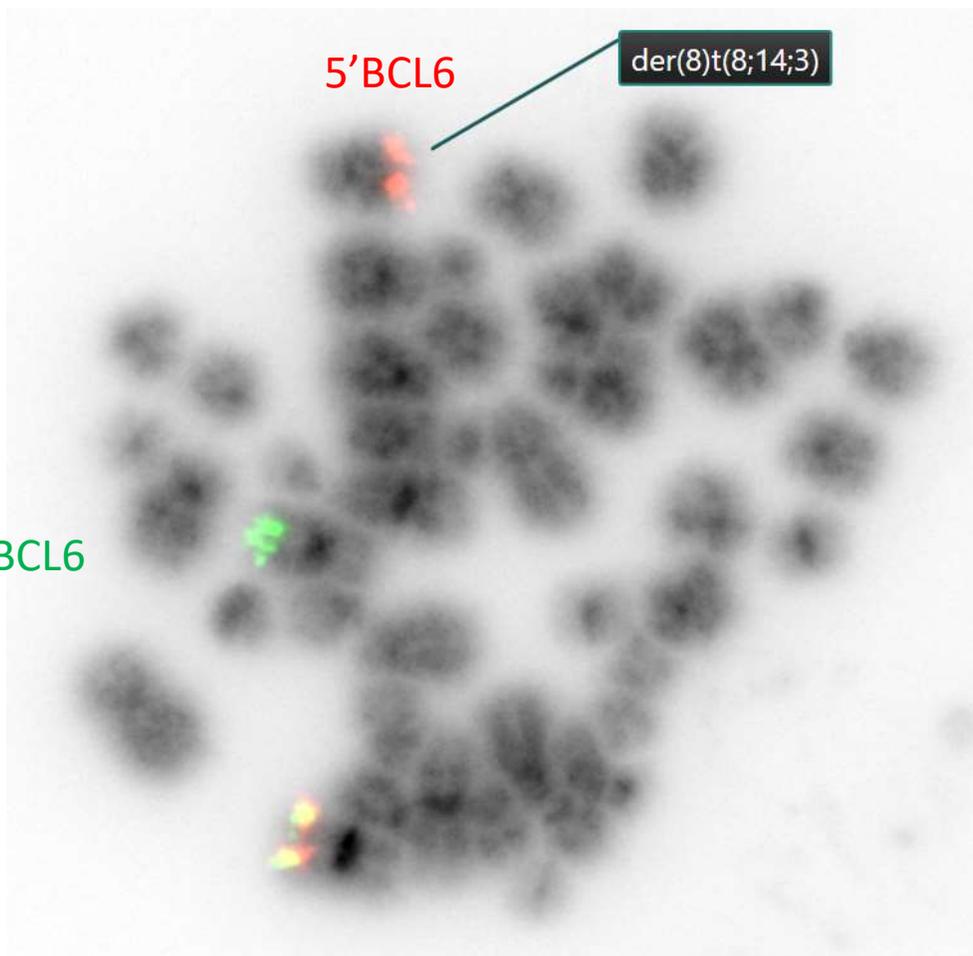
IGH::MYC



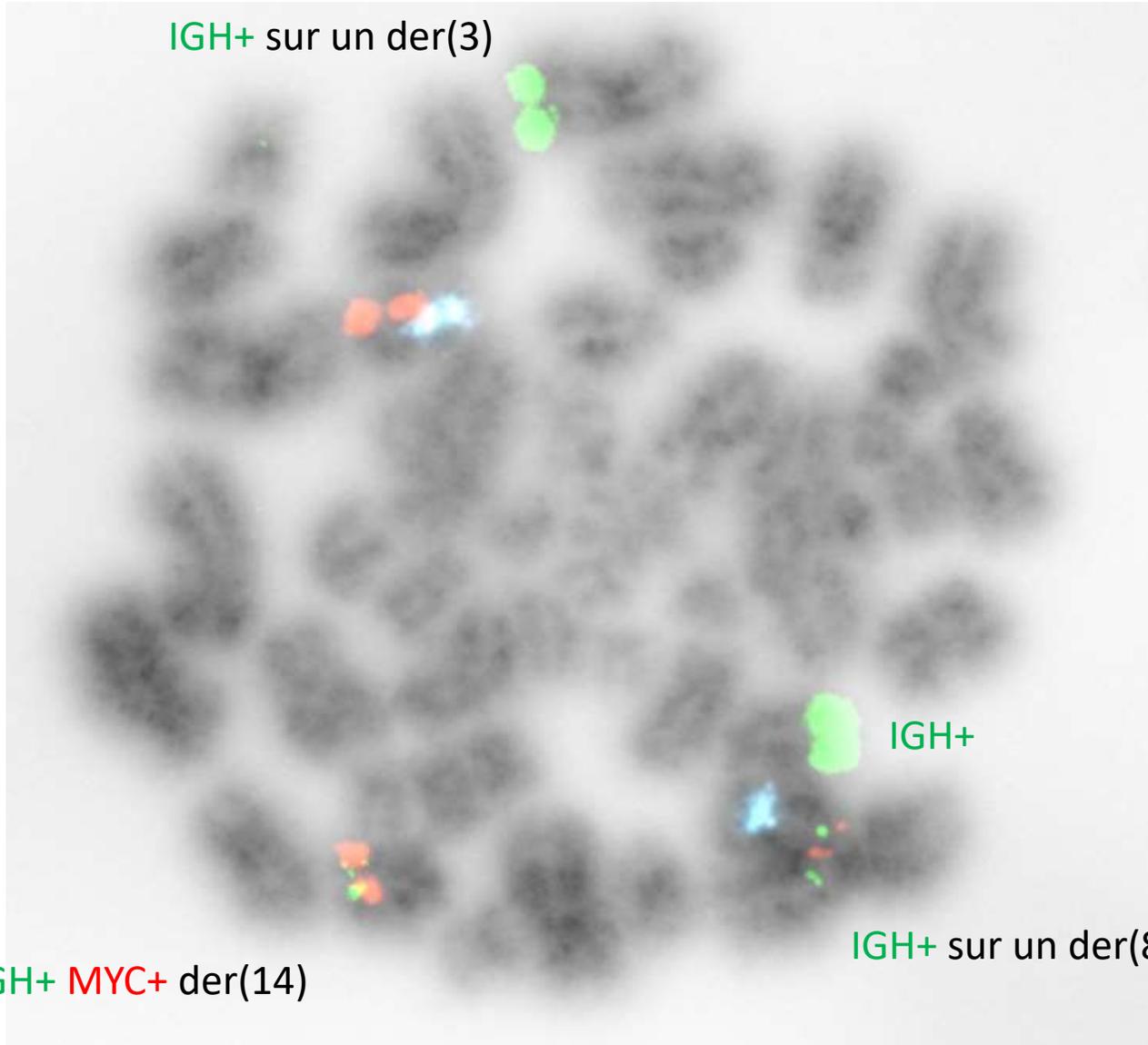
IGH::BCL6



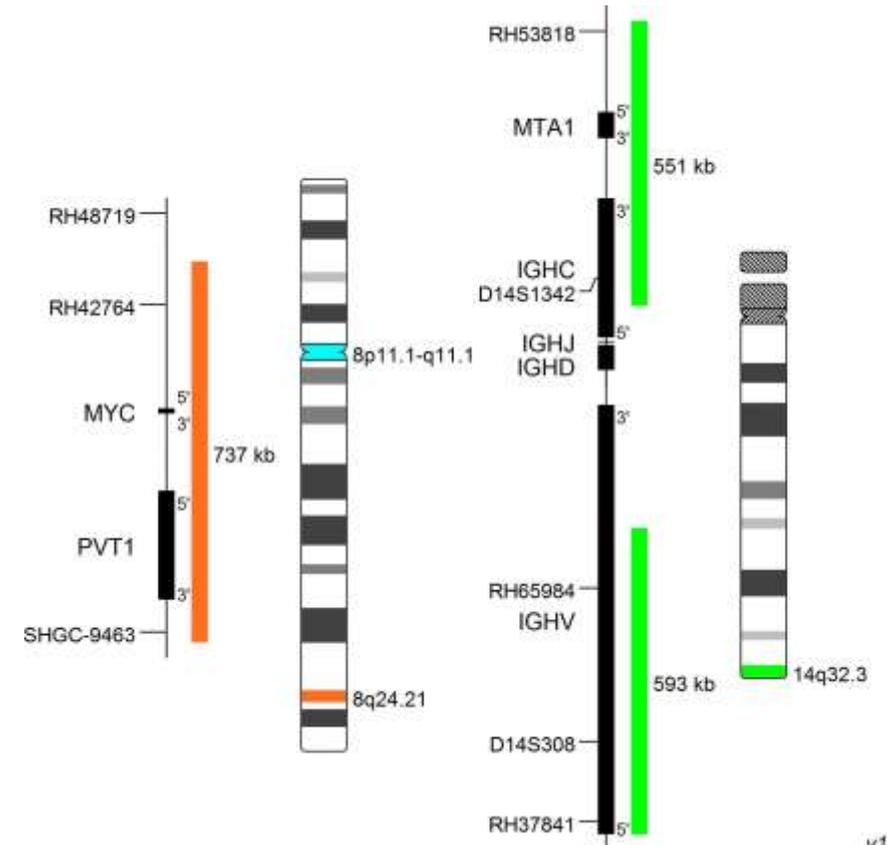
BCL6 BA



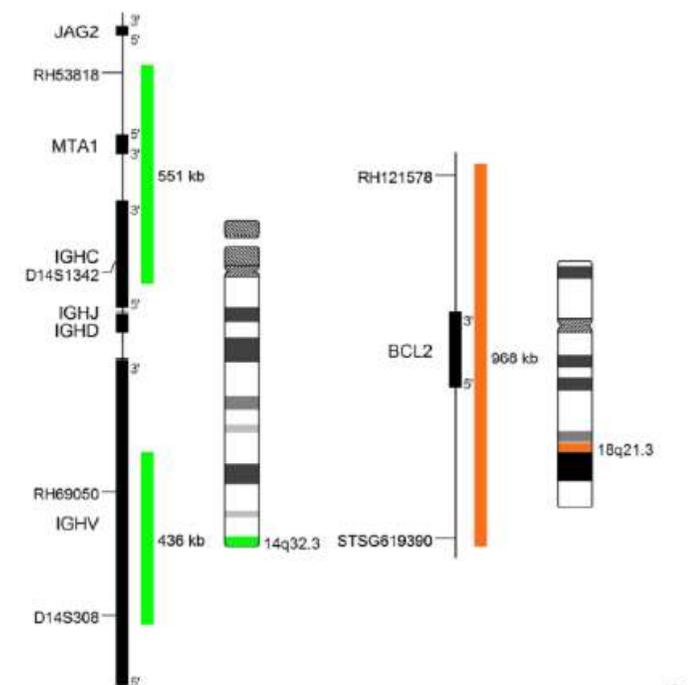
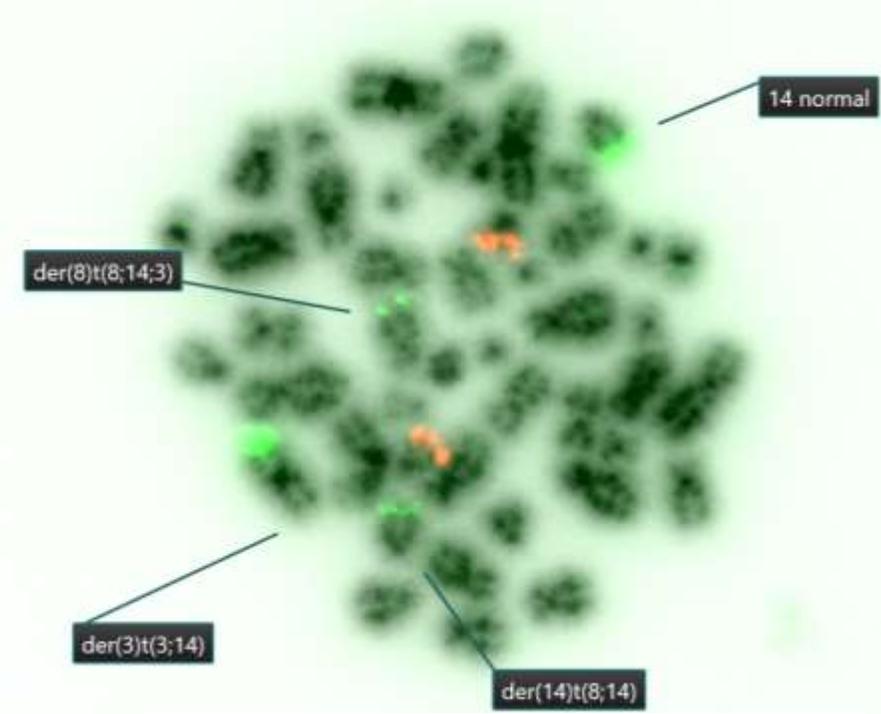
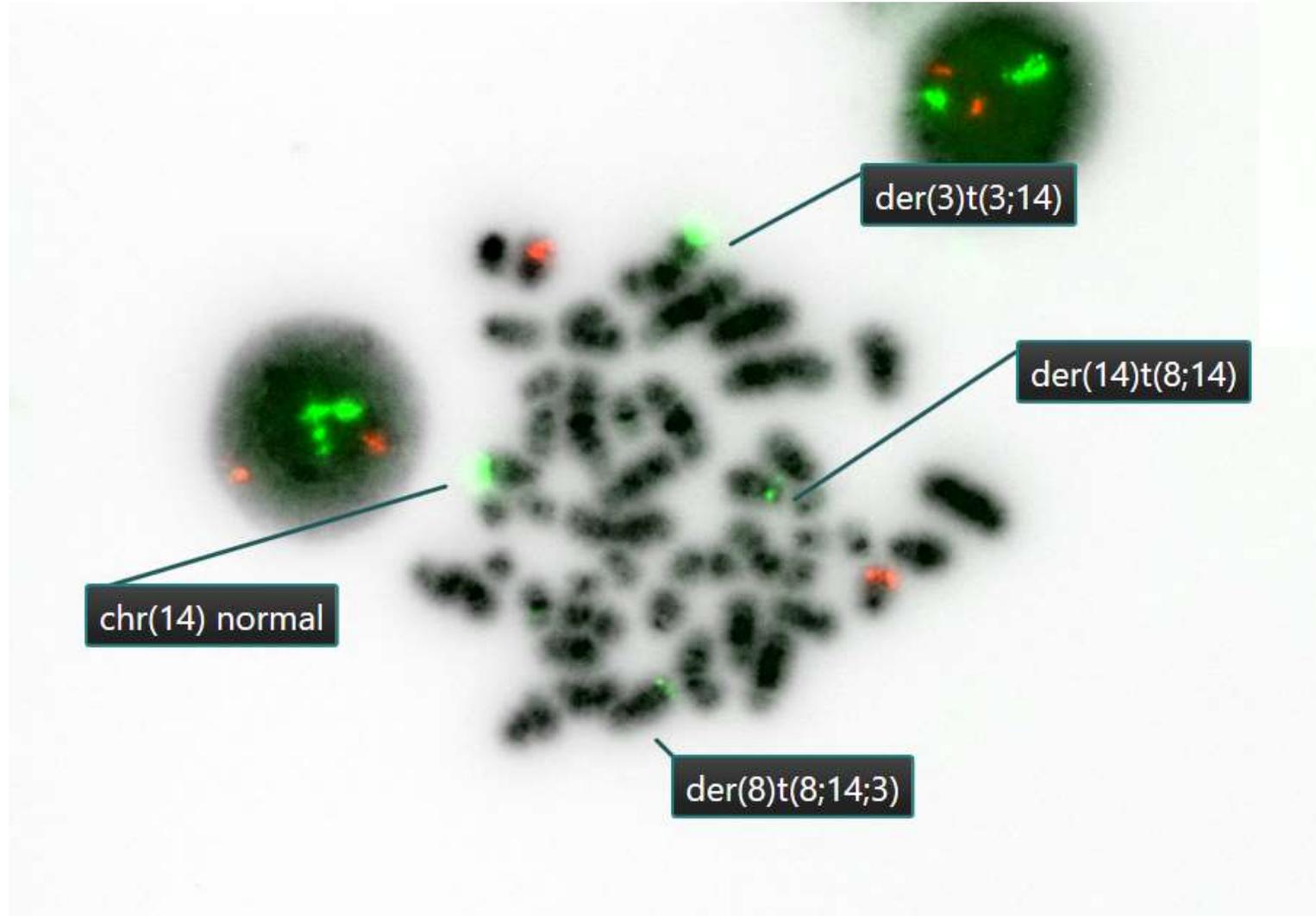
FISH cen8/IGH/MYC metasystem



ish 3q26(IGH+),t(8;14)(MYC+,IGH+;IGH+,MYC+)[2]
 nuc ish(MYCx3),(IGHx4),(MYC con IGHx2)[27/100]

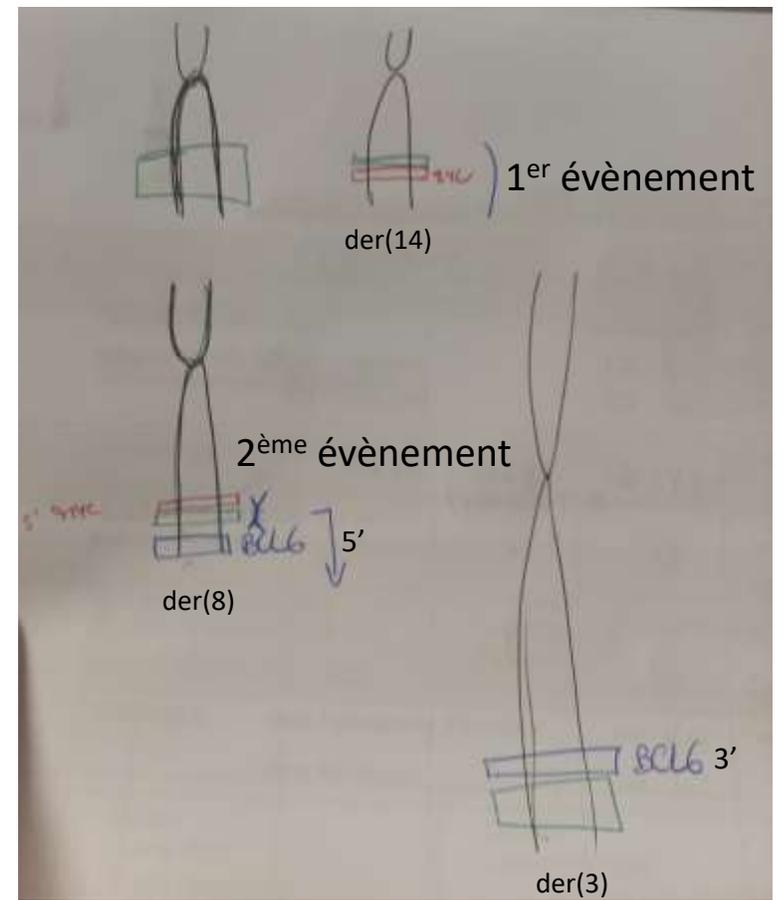


FISH IGH/BCL2



Visualisation bionano du der(8)t(8;14;3) : confirmation hypothèse

Hypothèse après FISH IGH/BCL2 et BCL6 BA



Superposition des labels non alignés en amont du 14q

