

# The genomic basis of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia

Pölönen P. et al. Nature, 2024

doi: 10.1038/s41586-024-07807-0. Epub 2024

Aug 14. PMID: 39143224; PMCID:

PMC11611067



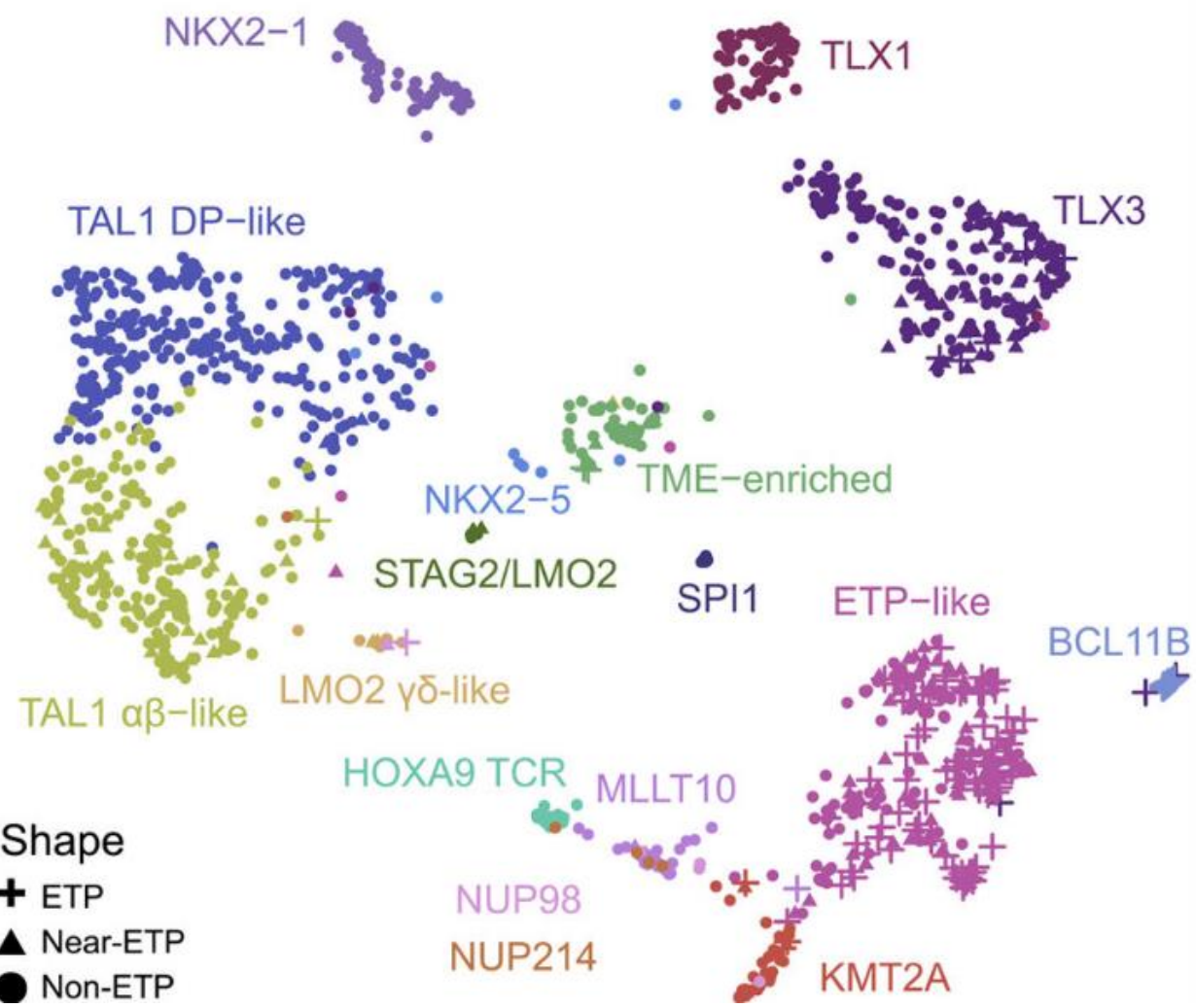
# OBJECTIFS



- Fournir une **classification génomique complète** et déterminer les **FdR de rechute et d'échec de trt**
- Analyse par **WGS, WES** et **WTS** de **1309 LAL-T**
- Approche globale pour identifier des anomalies dans des régions **codantes** ou **non**

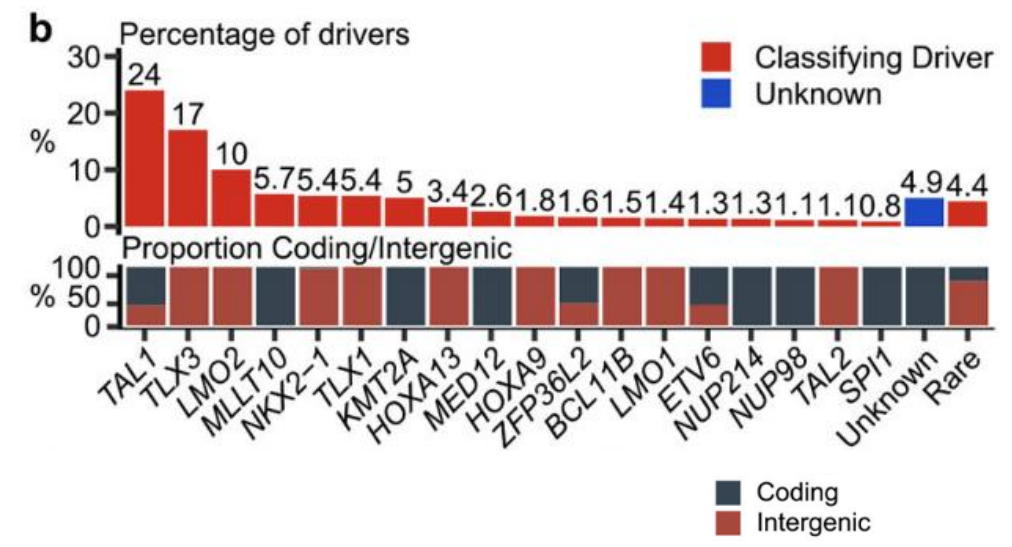


# RÉSULTATS : sous-groupes



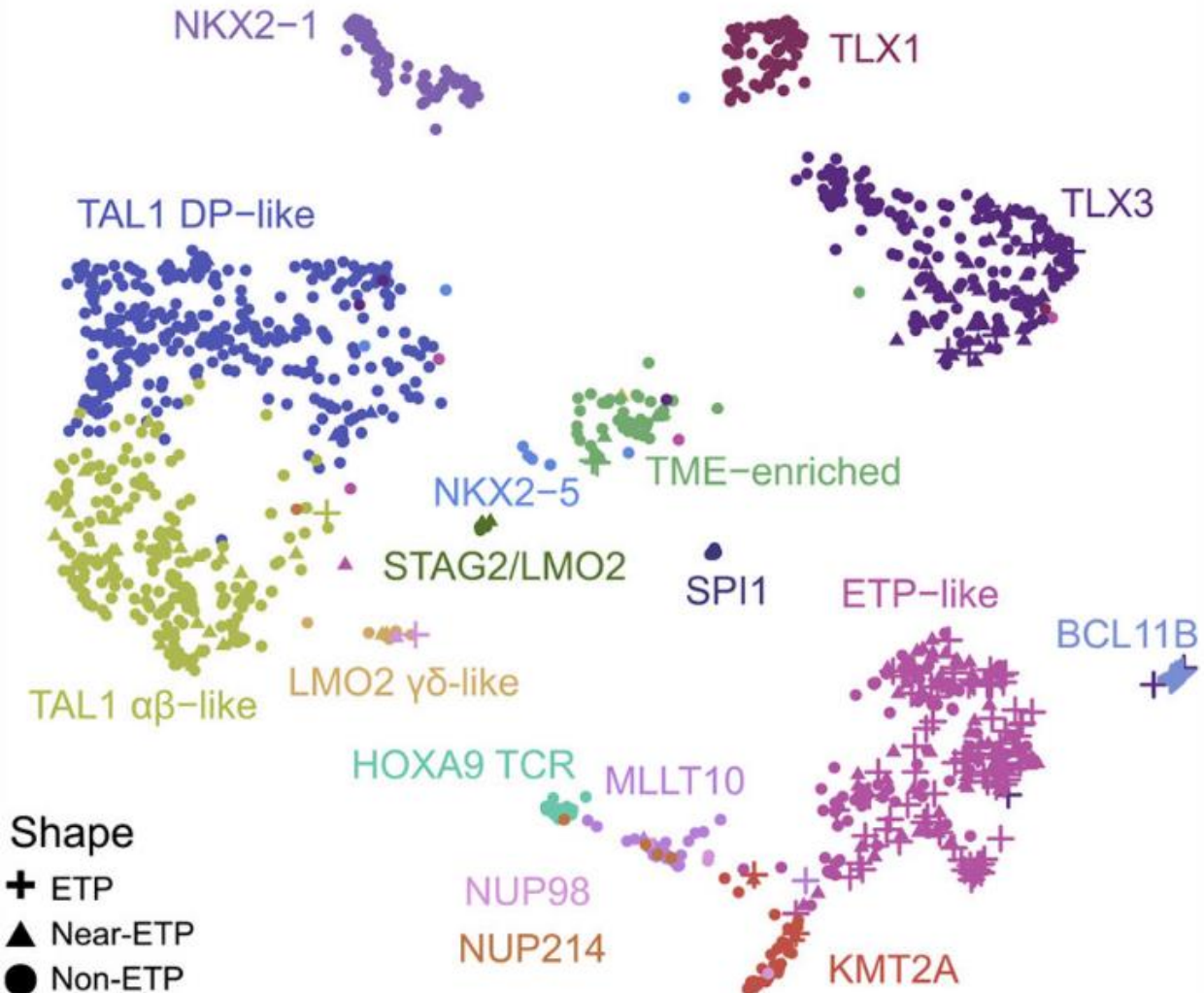
## → RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

- Identification du driver dans 95% des cas dont 59% étaient dans des régions non codantes
- Utilité du WGS dans 28% des cas
- Pas de driver dans 4,9% des cas (pb de pureté)





# RÉSULTATS: sous-groupes

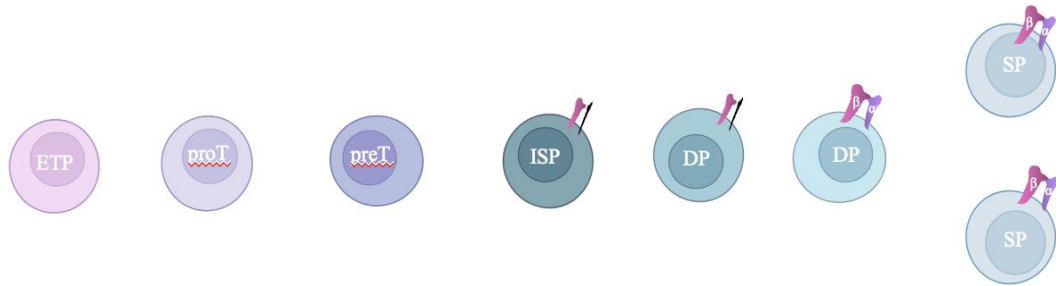


## → RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

- Identification du driver dans 95% des cas dont 59% étaient dans des régions non codantes
- Sous-groupes déjà identifiés auparavant
- Identification de nouveaux mécanismes de dérégulation pour des oncogènes connus
- Subdivision de certains groupes connus en plusieurs sous-groupes
- Nouveaux sous-groupes :
  - ETP-like : ETP ALL avec altérations variables
  - LMO2  $\gamma\delta$ -like

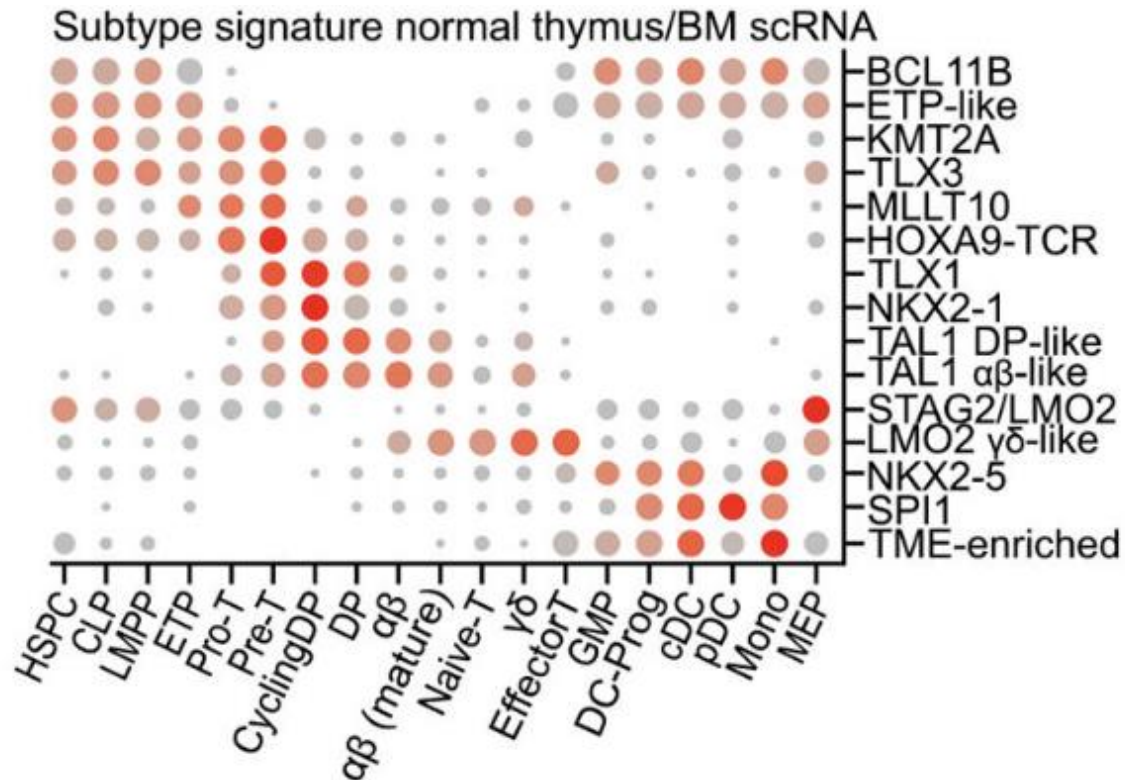


# RÉSULTATS: sous-groupes



## → RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

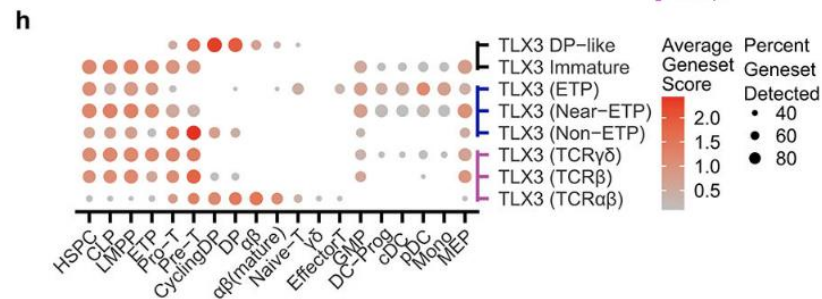
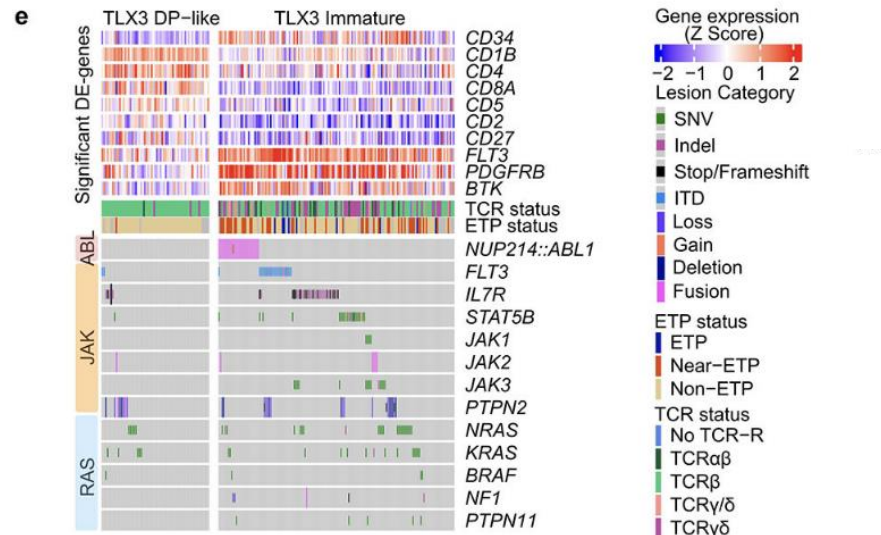
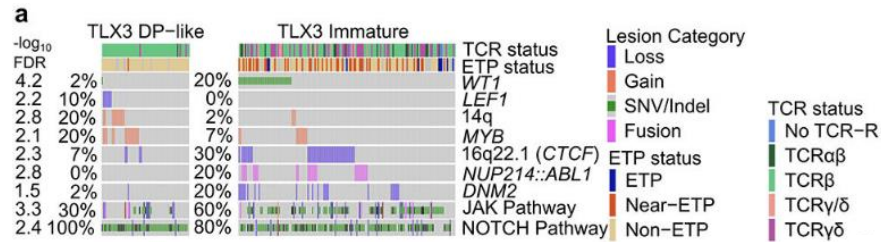
- Analyse du stade de différenciation en comparant signatures d'expression avec moelle et thymus normaux



- Immature (HSC, CLP, LMPP et ETP) pour BCL11B et ETP-like
- pro et pre-T pour KMT2A, MLLT10 et TLX3
- DP cyclante pour TLX1, NKX2-1 and TAL1 DP-like
- SP TCR  $\alpha\beta$  pour les TAL1  $\alpha\beta$ -like
- $\gamma\delta$  pour LMO2  $\gamma\delta$ -like
- Signatures myéloïdes pour SPI1, NKX2-5 et STAG2/LMO2



# RÉSULTATS: sous-groupes



## → RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

- Redéfinition et subdivision de certains sous groupes :

- TLX3 :

- Immature : WT1alterations, NUP214::ABL1

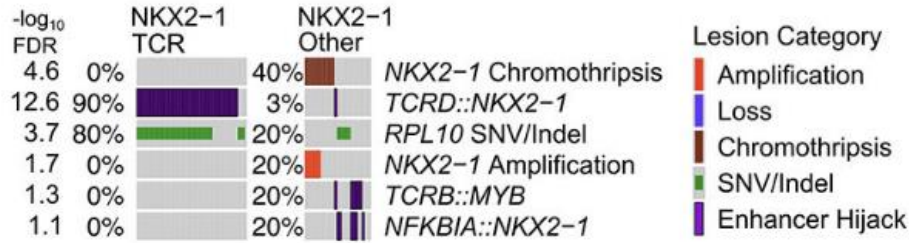
, FLT3-ITD, et anomalies voie JAK

- DP-like : gain 14q et altérations de LEF1 et

MYB



# RÉSULTATS: sous-groupes



## → RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

- Redéfinition et subdivision de certains sous groupes :

- TLX3 :

- Immature : WT1alterations, NUP214::ABL1

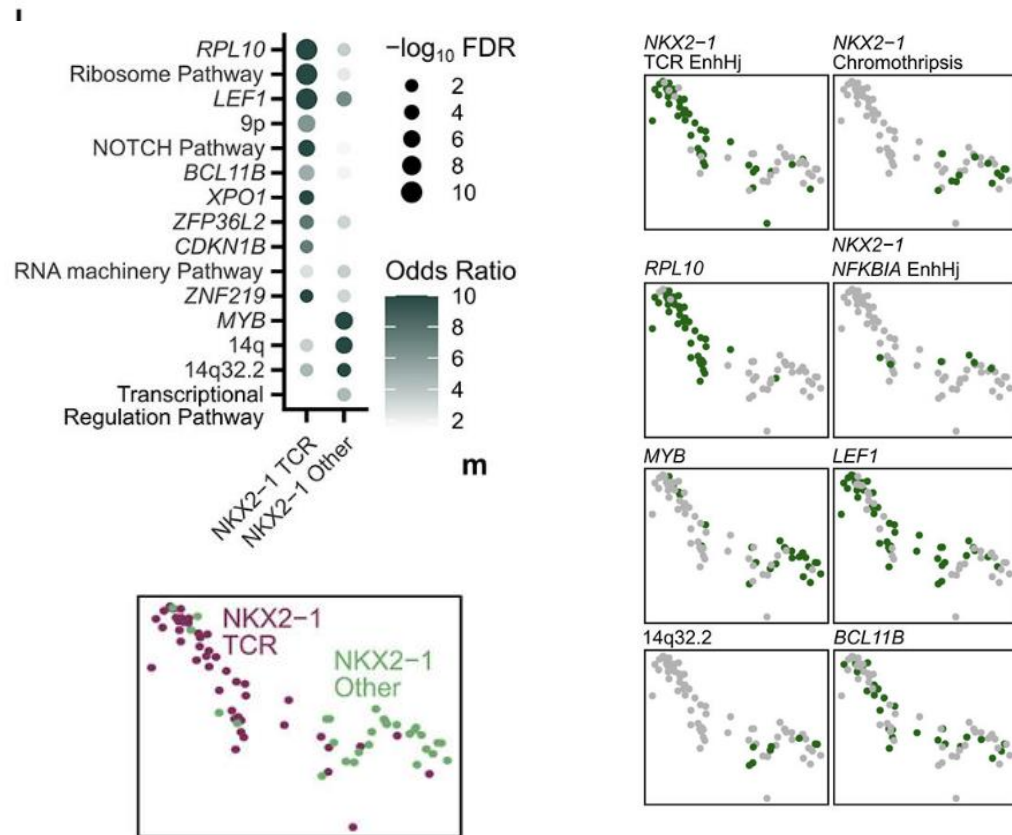
- DP-like : gain 14q et altérations de LEF1 et MYB

- DP-like : gain 14q et altérations de LEF1 et MYB

- NKX2-1 :

- TCR : anomalies TCRD et mutation RPL10

- Autres : Chromothripsis, TCRB::MYB

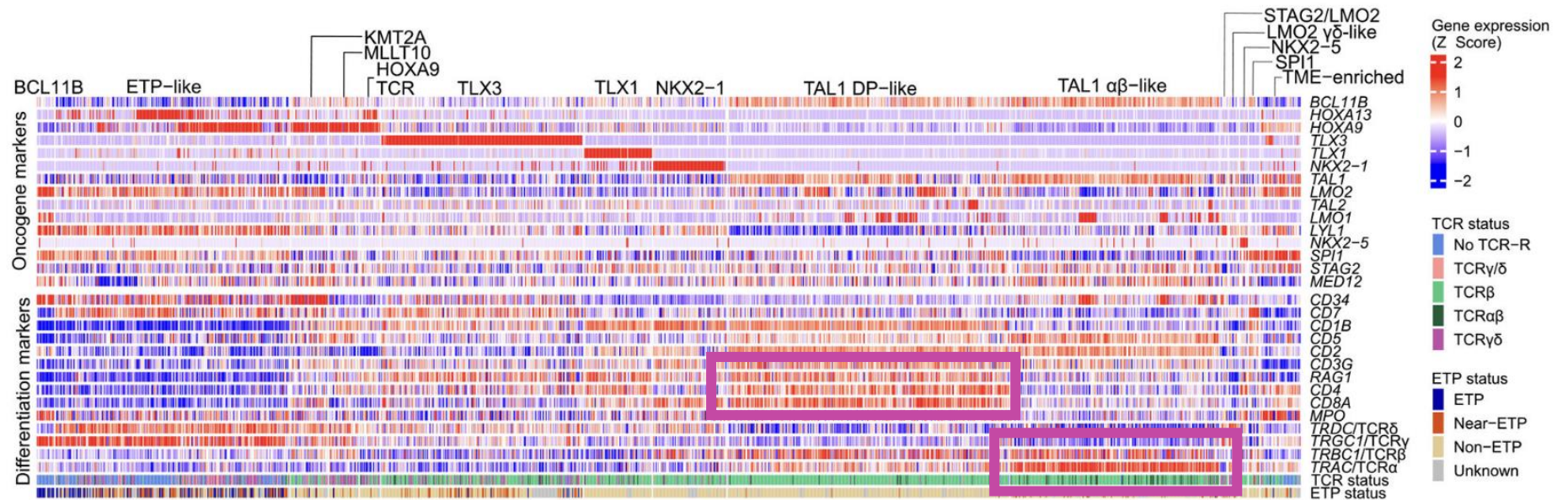




# RÉSULTATS: sous-groupes

→ RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

- Redéfinition et subdivision de certains sous groupes :
- TAL1 :
  - DP-like (RAG CD4 CD8)
  - $\alpha\beta$ -like (TRAC et TCR $\alpha\beta$ )
- Eux-mêmes séparés encore en sous-groupes

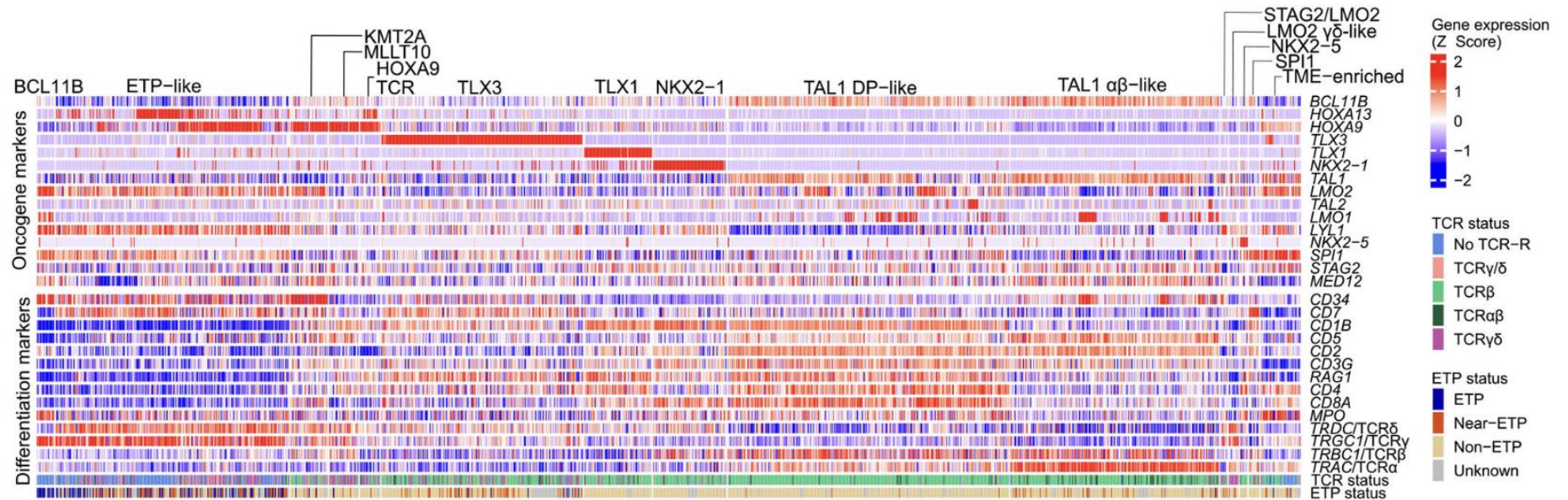
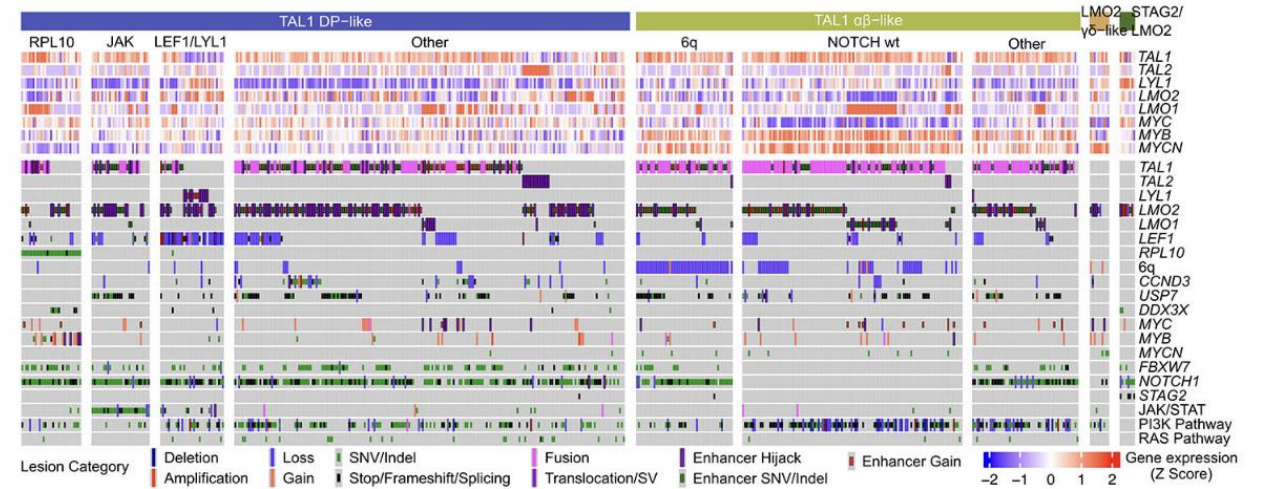




# RÉSULTATS: sous-groupes

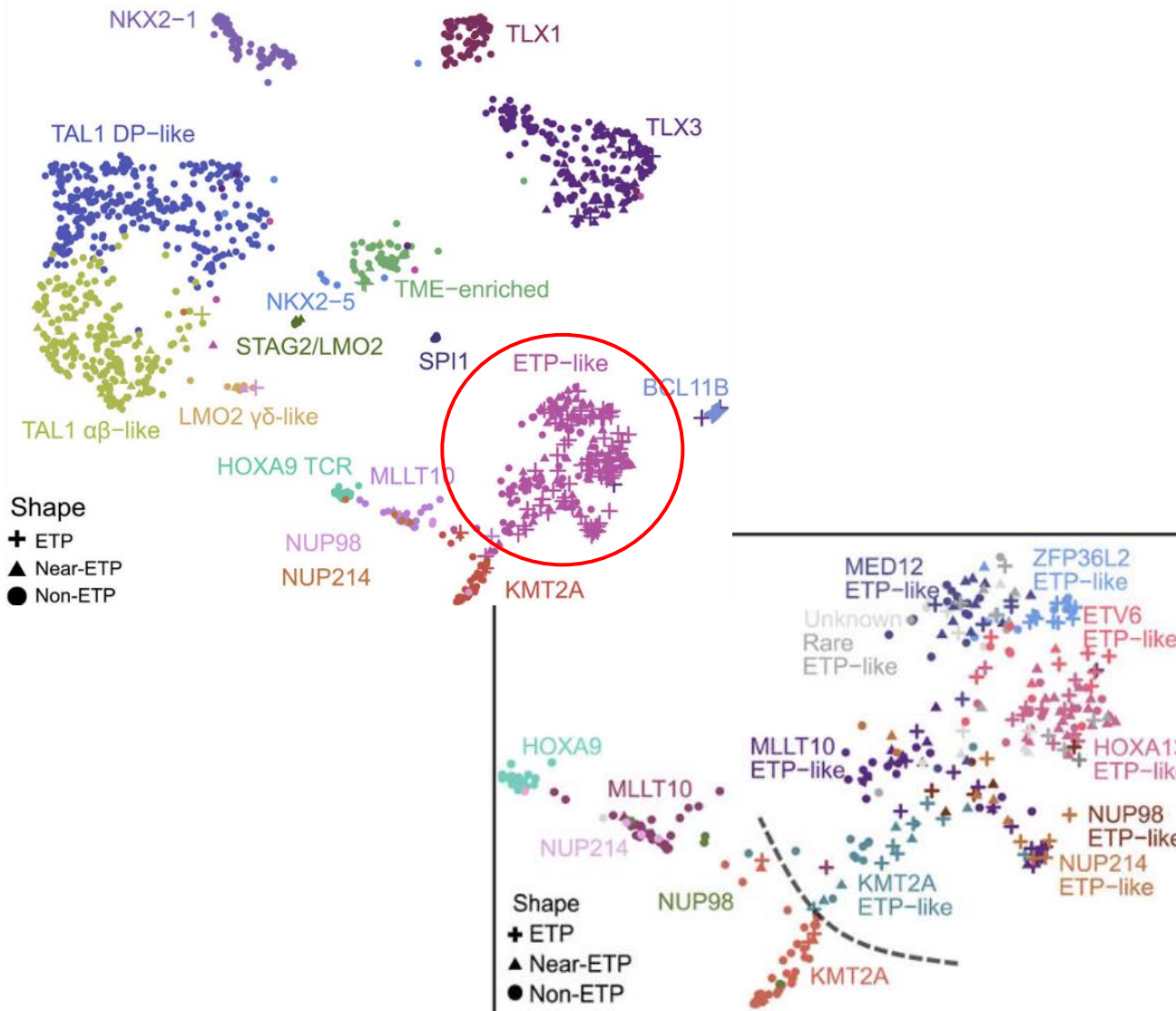
→ RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

- Redéfinition et subdivision de certains sous groupes :
- TAL1 :
  - DP-like (RAG CD4 CD8)
  - $\alpha\beta$ -like (TRAC et TCR $\alpha\beta$ )
- Eux-mêmes séparés encore en sous-groupes





# RÉSULTATS : sous-groupes

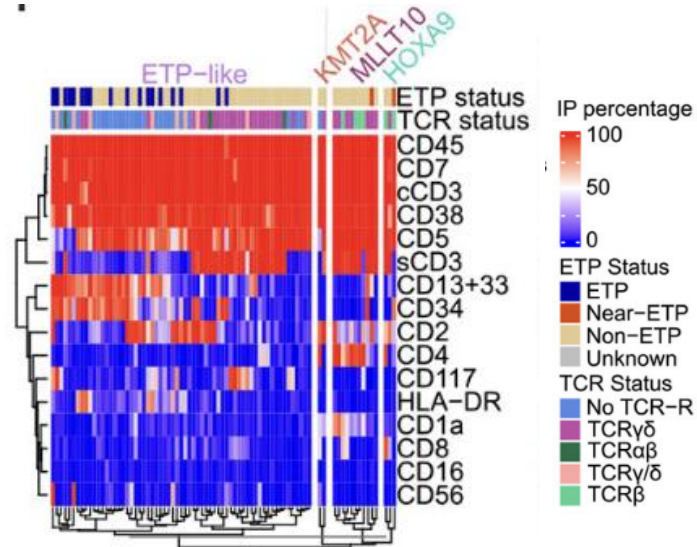
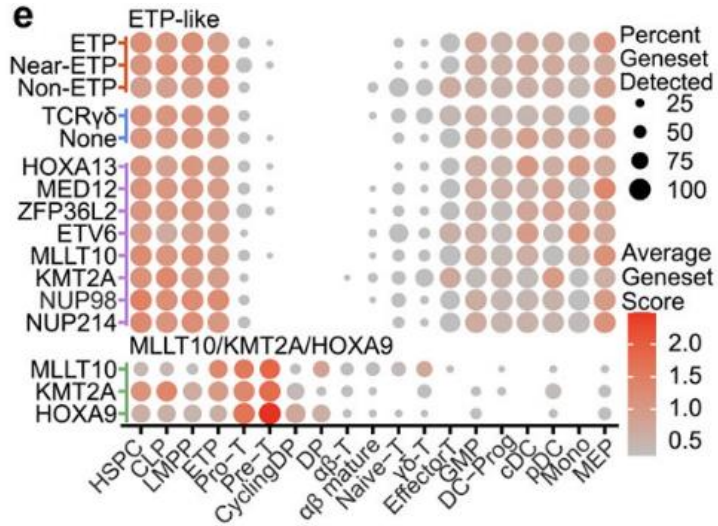


## → RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

- **Caractérisation du groupe ETP-like :**
- Plusieurs sous-groupes enrichis en cas de LAL ETP
- BCL11B : ETP dans 94% des cas représentant 13% des ETP des la cohorte
- Un sous-groupe avec 71% des ETP et 40% des near-ETP = **ETP-like**
- Multiples altérations driver : réarrangement de HOXA13 (18.7%), MLLT10 (18.3%), KMT2A (11%), NUP214 (5.1%), NUP98 (3.4%); mutation de MED12 (14.4%) et ZFP36L2 (8.9%), et altération d'ETV6 (7.2%)
- KMT2A, MLLT10, NUP214 et NUP98 se retrouvent aussi dans les non-ETP



# RÉSULTATS : sous-groupes



## → RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

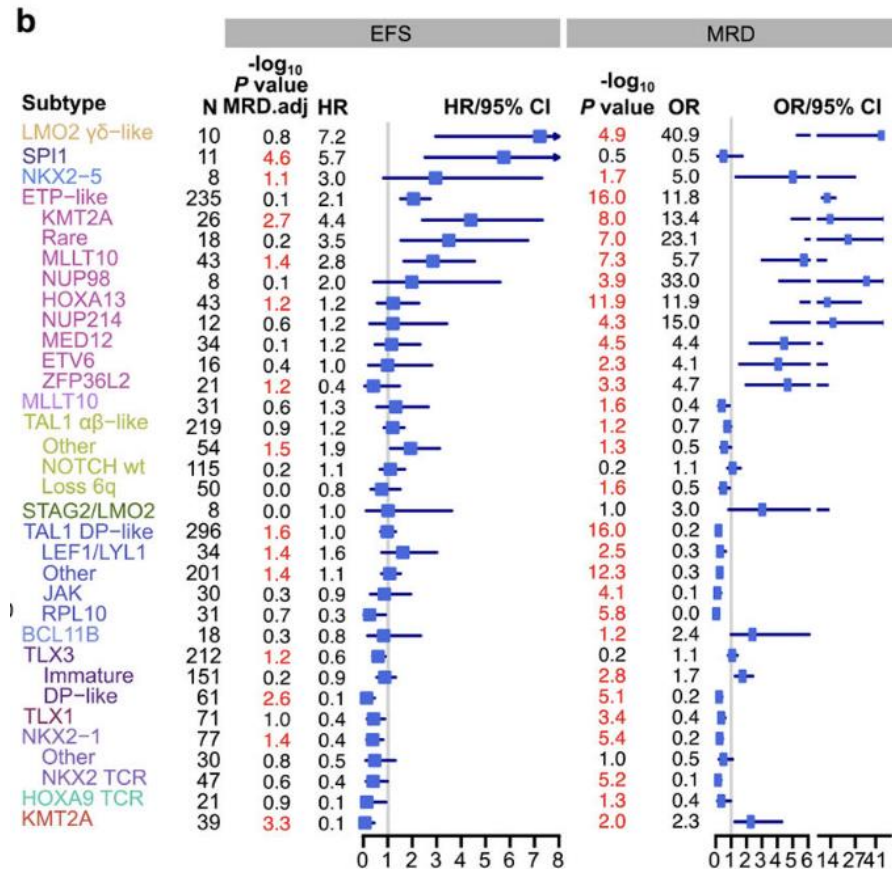
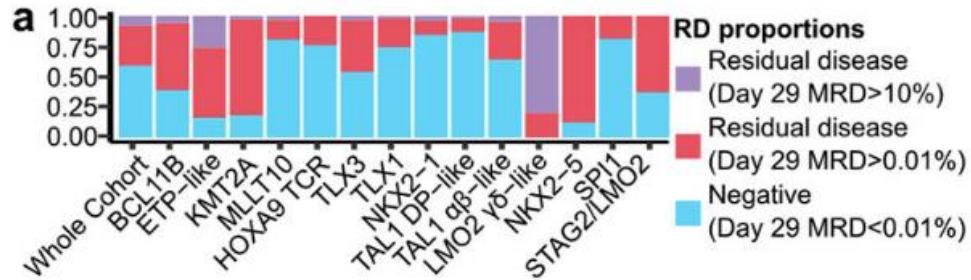
- **Caractérisation du groupe ETP-like :**
- Un sous-groupe avec 71% des ETP et 40% des near-ETP  
 = **ETP-like**
- 28% des cas d'ETP-like = pas critères immunophénotypique d'ETP ou near-ETP

## → Partage des similitudes :

- Phéno similaire : faible expression T et expression marqueurs M et immaturité
- Stade de maturation
- Drivers oncogéniques
- Pas de réarrangement du TCR



# RÉSULTATS : Stratification du risque



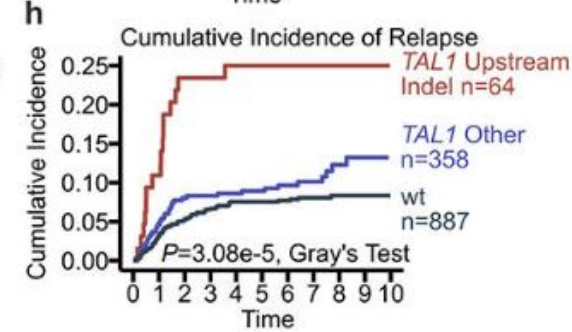
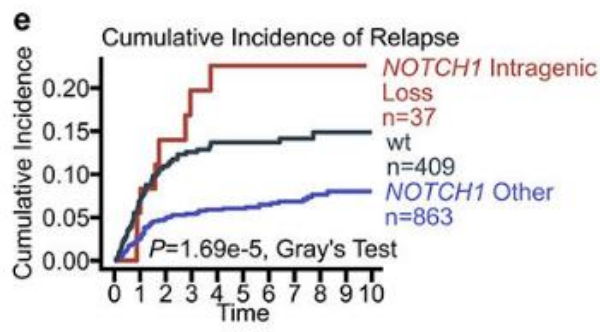
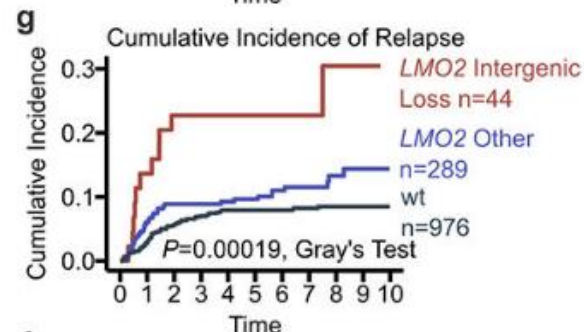
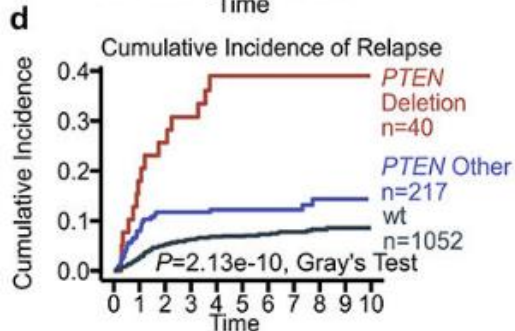
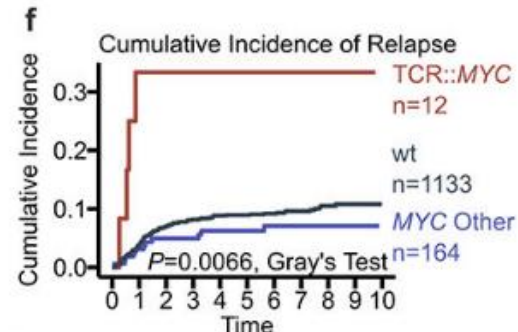
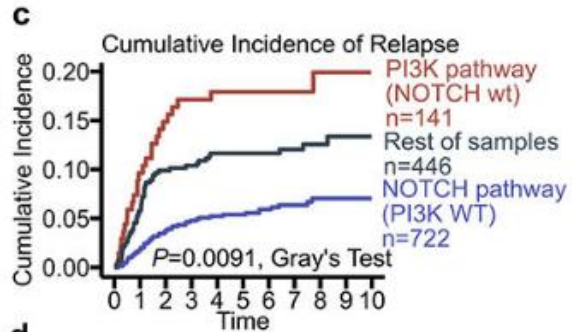
→ RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T

- Stratification du risque :
  - MRD+ fréquente pour ETP-like et LMO2 γδ-like
  - EFS :
    - SPI1 et LMO2 γδ-like pires résultats
    - puis NKX2, ETP-like KMT2A, MLLT10
  - Impact du stade de maturation
    - KMT2A et MLLT10 moins bon pronostic si ETP-like
    - TLX3 immature moins bon pronostic que DP
  - Impact aussi du type d'anomalie



# RÉSULTATS : Stratification du risque

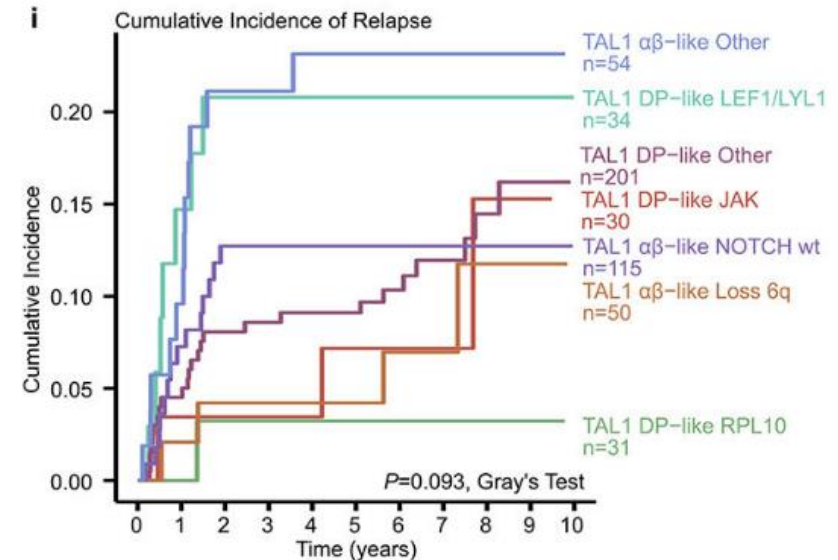
→ RNA-seq : 15 sous-types de LAL-T



- Stratification du risque : Anomalies type B
- NOTCH1 : globalement favorable mais SNV introniques et délétions intragéniques moins bon
- MYC : TCR::MYC mc
- PI3K pathway : délété

**c**

Feature	N	$-\log_{10}$ P value	MRD.adj	HR	Outcome	HR/95% CI
NOTCH1 Intronic SNV/Indel	21	1.2	2.3	OS	■	
NOTCH1 Intragenic Loss	37	1.2	1.6	EFS	■	
NOTCH Pathway	954	1.7	0.5	EFS	■	

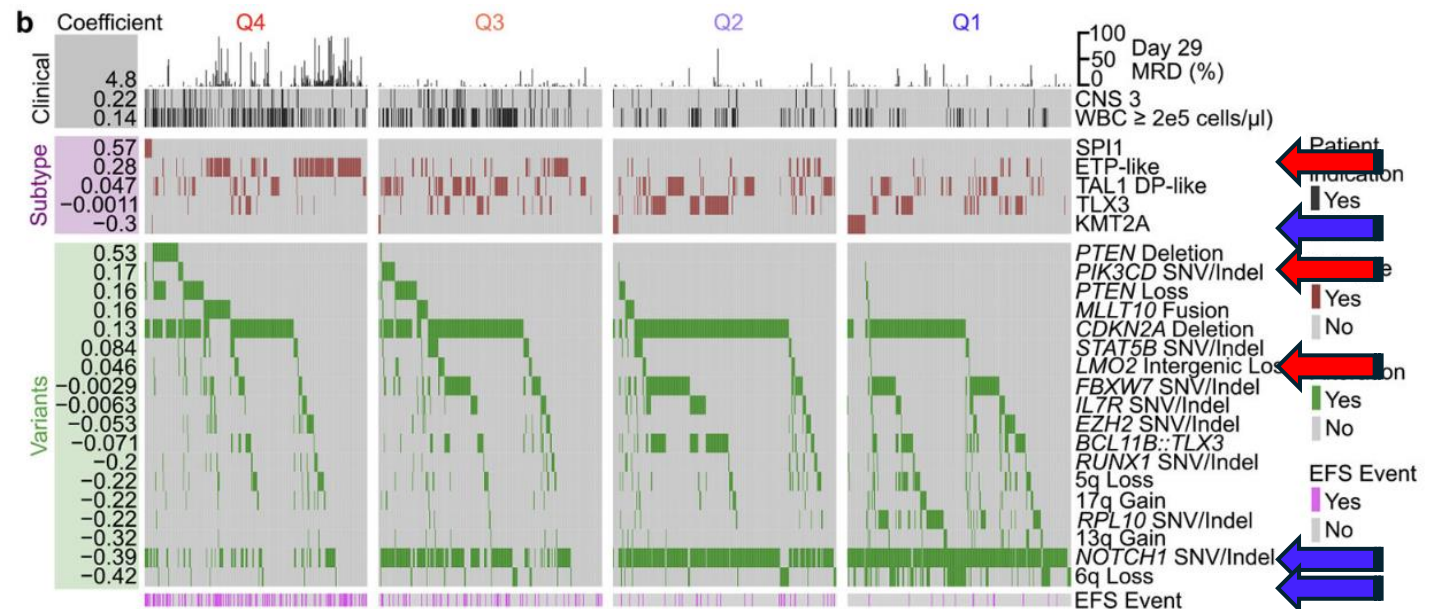
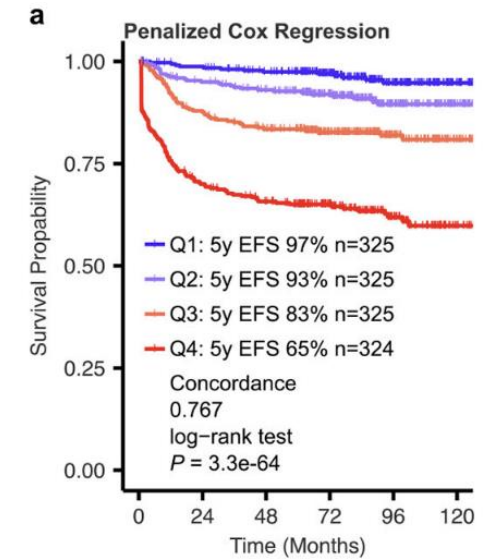




# RÉSULTATS : Stratification du risque

## → Score de risque

- Clinique, réponse au trt et altérations génomiques
- Stratifier les patients et prédire les résultats
- 4 groupes avec EFS 5ans 65 → 97%
- Plus défavorables : SPI1, ETP-like, délétions PTEN, PIK3CD SNV/indels et perte intergénique LMO2
- Plus favorable : KMT2A, Del6q, mut RPL10 et NOTCH1

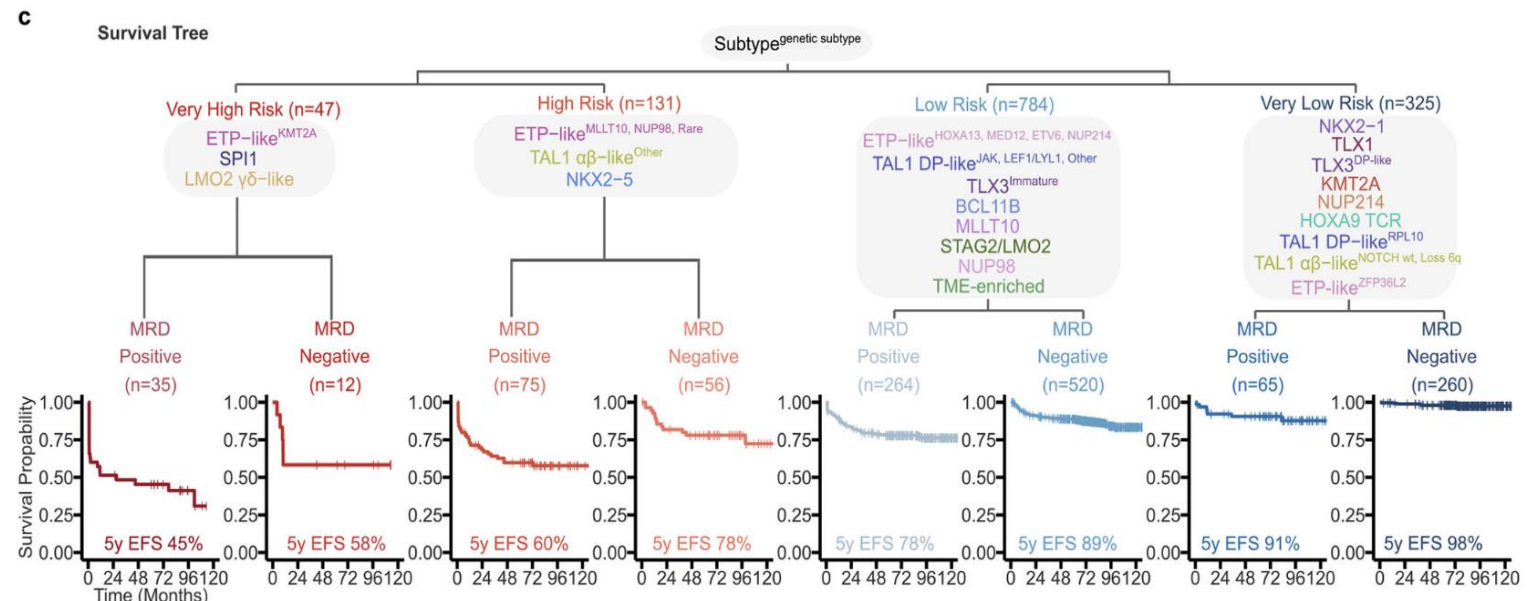


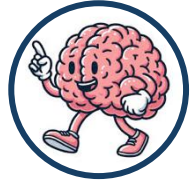


# RÉSULTATS : Stratification du risque

## → Score de risque

- Stratification du risque
- Clinique, réponse au trt et altérations génomiques
- Stratifier les patients et prédire les résultats
- Création d'un arbre de stratification
- 8 groupes = EFS 5a de 45 à 98%
- **Mauvais** = ETPlike (KMT2A, MLLT10 et NUP98 ++), TAL1  $\alpha\beta$ -like, SPI1, LMO2  $\gamma\delta$ -like, NKX2-5
- **Très favorable** = ETP-like ZFP36L2, TLX3 DP-like, TAL1 DP-like RPL10, NKX2-1, TLX1, KMT2A, HOXA9 TCR





# Take Home Messages

- Classement des LAL-T en **15 groupes**
- **Nouveaux** groupes (ETP-like et LMO2  $\gamma\delta$ -like)
- Redéfinition et **séparations** de groupes connus en **sous-groupes** (TAL1, TLX3)
- **60%** des cas : drivers dans les régions introniques nécessitant WGS dans 28% des cas
- KMT2A-R et MLLT10-R : pas le même pronostic si ETP-like ou pas
- MRD et IP pas suffisant pour stratifier les patients
- **Type d'anomalie** important : délétion intragénique ou SNV introniques de NOTCH1 moins bon

