

Etude RCC1-TRACK

Translocations impliquant *RCC1* dans la LLC et autres SLP-B

Etude RCC1-TRACK (*RCC1 Translocations in Chronic lymphocytic leukemia and other B-cell disorders*)

Jasmine Chauzeix, Florence Nguyen-Khac et Lauren Véronèse

Contexte et objectifs :

La translocation t(1;6)(p35;p25) impliquant *RCC1* en 1p35 et *IRF4* en 6p25 est un événement très rare mais récurrent au cours de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Elle a également été décrite dans d'autres syndromes lymphoprolifératifs B (SLP-B) indolents.

Actuellement, trois études rapportent un total de 22 cas de LLC pour lesquels une association avec un statut IGHV non muté (13/17, 76%) a été mise en évidence (Michaux *et al.*, Leukemia 2005 ; Put *et al.*, Blood 2012 ; Jayne *et al.*, Br J Haematol 2024). Cette translocation survient généralement de façon précoce dans l'évolution de la maladie. Devant le faible nombre de cas décrits, les caractéristiques biologiques associées sont mal caractérisées (anomalies cytogénétiques additionnelles ou mutations géniques récurrentes). De même, bien que certains cas rapportés aient une évolution clinique agressive, l'impact de cette anomalie en elle-même sur l'évolution de la maladie reste méconnu.

Jayne *et al.* ont montré que les points de cassure sont situés au niveau des introns 1 à 3 de *RCC1* et de l'intron 1 d'*IRF4* (Jayne *et al.*, Br J Haematol 2024). Les auteurs rapportent un échange des régions 5' non traduites (5'UTR) sans modification des régions codantes et l'absence de surexpression des protéines *RCC1* et *IRF4* par Western blot.

Résultats préliminaires : Nous avons à ce jour collecté 5 cas de t(1;6)(p35;p25)/*RCC1::IRF4* « classiques », 4 cas de t(1;14)(p35;q32)/IGH::*RCC1* et 2 cas de t(1;6;14)(p35;p25;q32). Parmi les 4 cas analysés par RT-q-PCR, nous avons montré une surexpression de *RCC1* dans un cas de t(1;14)(p35;q32) impliquant IGH, en lien avec la juxtaposition de l'enhancer ϵ_{μ} d'IGH. En revanche, il n'y avait pas de surexpression de *RCC1* dans les cas de t(1;6) ou t(1;6;14). *IRF4* était lui surexprimé dans un cas de t(1;6;14).

RCC1 est l'unique facteur d'échange de la petite GTPase Ran dans le noyau et participe directement à divers processus cellulaires : la formation de l'enveloppe nucléaire, le transport nucléocytoplasmique, et la formation du fuseau mitotique (Cekan *et al.*, Mol Biol Cell, 2016 ; Ren *et al.*, Br J Haematol, 2024). *RCC1* est également un régulateur du cycle cellulaire et est impliqué dans la maintenance de la stabilité du génome (Jing & Kwok, Biochem Soc Trans, 2022).

Au total, les translocations impliquant *RCC1* sont rares mais récurrentes et encore mal caractérisées. *IRF4* et *IGH* sont les 2 partenaires connus à ce jour dans la LLC avec des conséquences différentes sur le plan transcriptionnel. Une étude nationale au sein du GFCH permettra de regrouper un nombre de cas suffisant pour mieux décrire les caractéristiques de cette entité. Compte-tenu des données préliminaires de Limoges et Clermont-Ferrand, il semble possible de réunir une cohorte de 50 cas.

Etude RCC1-TRACK

Objectifs :

- de regrouper les cas de translocations impliquant *RCC1* dans la LLC et autres SLP-B : t(1;6)(p35;p25), t(1;14)(p35;q32) ou toute autre translocation impliquant le locus 1p35 (ou région proche au caryotype).
- de décrire les caractéristiques clinico-biologiques de ces cas (stade Binet, lymphocytose, profil cytogénétique, statut mutationnel IGHV, mutations géniques).
- d'étudier le pronostic de ces cas en termes de survie sans traitement et de réponse aux traitements (données actuellement non connues en raison du faible nombre de cas décrits).
- de préciser les points de cassure (RT-PCR ciblées ou cartographie optique du génome) et les nouveaux partenaires éventuels
- de vérifier l'expression des gènes *RCC1* et *IRF4* par RT-q-PCR ou analyse transcriptomique et au niveau protéique par Western blot (si du matériel biologique est disponible).
- d'explorer la sensibilité aux drogues actuellement utilisées en clinique (inhibiteurs de BTK, inhibiteurs de BCL2, dégradeurs de BTK) *in vitro* (si du matériel biologique est disponible). Les résultats seront comparés à ceux d'une cohorte contrôle (enrichie en IGHV non muté, del(17p) et del(11q)).

Critères d'inclusion :

- Cas de LLC ou syndromes lymphoprolifératifs B, au diagnostic et/ou au suivi, avec analyse cytogénétique disponible mettant en évidence une translocation au niveau 1p35 ou proche (1p33)

Etapas de l'étude :

- Validation des caryotypes en sous-groupe puis en groupe, avec une fiche remplie par patient (si possible, transmettre les formules définitives par voie informatique)
- Recueil des informations clinico-biologiques
- Transmission du culot cytogénétique au Dr Jasmine Chauzeix à Limoges pour FISH :
 - pour préciser l'anomalie 1p et confirmer l'implication de *RCC1* (+/- *IRF4* et gènes des Ig selon caryotype), et autres si nécessaire
 - pour recherche des autres anomalies classiques de la LLC (del11q22, tri12, del13q14, del17p13 +/-autres) si non fait localement.
- Recueil d'ADN, ARN ou cellules congelées (si disponibles) pour complément d'exploration (COG selon caryotype, expression de *RCC1*, étude du transcriptome, étude de résistance *in vitro*)

Etude RCC1-TRACK

Références :

- Cekan *et al.*, "RCC1-dependent activation of Ran accelerates cell cycle and DNA repair, inhibiting DNA damage-induced cell senescence", *Mol Biol Cell*, 2016, 27:1346–1357
- Jayne *et al.*, "The chromosomal translocation t(1;6)(p35.3;p25.2), recurrent in chronic lymphocytic leukaemia, leads to RCC1::IRF4 fusion", *Br J Haematol*, 2024, 205(6):2321-2326
- Jing & Kwok, "The intricate roles of RCC1 in normal cells and cancer cells", *Biochem Soc Trans*, 2022, 50:83–93
- Michaux *et al.*, "Translocation t(1;6)(p35.3;p25.2): a new recurrent aberration in 'unmutated' B-CLL", *Leukemia*, 2005, Jan, 19(1):77-82
- Put *et al.*, "Translocation t(1;6)(p35.3;p25.2) involves *RCC1* and *IRF4* and is not restricted to unmutated chronic lymphocytic leukemia", *Blood*, 2012, Volume 120, Issue 21:4584

Contacts :

Dr Jasmine Chauzeix Service d'Hématologie biologique CBRS 1 ^{er} étage CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King 87000 Limoges jasmine.chauzeix@unilim.fr Tel : 05-55-05-61-80 Fax : 05-55-05-64-02	Pr Florence Nguyen-Khac Unité de Cytogénétique Hématologique Service d'Hématologie Biologique, Bâtiment Pharmacie, 3e étage, CH Pitié-Salpêtrière / Charles Foix 83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris florence.nguyen-khac@aphp.fr Tel : 33 1 42162451 (sec) / 2460 (bur) Fax : 33 1 42162453	Dr Lauren Véronèse Laboratoire de Cytogénétique – CHU Estaing, 1 place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand Cedex lveronese@chu-clermontferrand.fr Tel : 04 73 75 04 43 Fax : 04 73 750 704
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

IDENTIFICATION DU PATIENT :

NOM : 3 première lettres du nom, 2 premières lettres du prénom ___/___

Date de naissance (MM/AAAA) :

Sexe (M/F) :

CONTACT CYTOGENETICIEN RESPONSABLE DU DOSSIER

NOM, Prénom :

Centre/Ville :

Mail :

RENSEIGNEMENTS CLINICO-BIOLOGIQUES :

Diagnostic :

Date du diagnostic (JJ/MM/AAAA) :

Date du 1^{er} caryotype avec anomalie 1p35 (JJ/MM/AAAA) :

Date des caryotypes antérieurs ou postérieurs, s'il y a lieu :

Antécédents :

- familiaux : hémopathie maligne ? Si oui, préciser :

- personnels :

 Néoplasie associée ? Si oui, préciser :

 Traitement antérieur (radiothérapie, chimiothérapie, à préciser) ?

 Autre :

Stade clinico-biologique Binet (A, B ou C) pour les LLC :

 au diagnostic :

 au moment du caryotype si différent :

Syndrome tumoral au moment du caryotype :

 Date de l'examen (JJ/MM/AA) :

 Adénopathies (préciser les territoires) :

 Splénomégalie :

Hépatomégalie :

Autres :

Présence d'un pic monoclonal :

Type d'Ig impliquée :

Histoire de la maladie (Si possible transmettre dernier CR de consultation/dernier CR de RCP) :

Chronologie des traitements / Evolution clinique

	Oui/Non	Date début	Date fin	
Abstention initiale		--/ /----	--/ /----	
Traitements				
	Noms des molécules	Date début	Date fin	Réponse au traitement
1 ^{ère} ligne		--/ /----	--/ /----	
2 ^e ligne		--/ /----	--/ /----	
3 ^e ligne		--/ /----	--/ /----	
4 ^e ligne		--/ /----	--/ /----	
Autres informations sur les traitements				

Evolution clinique :

Rechute, reprise évolutive sans traitement (dates) :

Richter ou transformation en lymphome de haut grade : oui / non

Si oui, date :

histologie : DLBCL / Hodgkin / autre

Décès (date) :

Autres :

Dernières nouvelles du patient (date et statut) :

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES**Hémogramme ()**Au diagnostic : **joindre CR si possible**, sinon remplir ci-dessous

Date de l'examen (JJ/MM/AA) |__|__|__|__|__|__|

Hb (g/L) (avant transfusion) |__|__|__|

VGM (fL) |__|__|__|

Plaquettes (G/L) |__|__|__|

Leucocytes (G/L) |__|__|__|

Cellules atypiques (%) |__|__|__|

Polynucléaires neutrophiles (%) |__|

Polynucléaires éosinophiles (%) |__|

Polynucléaires basophiles (%) |__|

Lymphocytes (%) |__|

- Cellules atypiques (%) |__|__|__|

- Description de l'atypie :

Monocytes (%) |__|

Myélémie (%) |__|

Erythroblastes (/100) |__|

Au moment du caryotype (si différent) : **joindre CR si possible**, sinon remplir ci-dessous :

Date de l'examen (JJ/MM/AA) |__|__|__|__|__|__|

Hb (g/L) (avant transfusion) |__|__|__|

VGM (fL) |__|__|__|

Plaquettes (G/L) |__|__|__|

Leucocytes (G/L) |__|__|__|

Polynucléaires neutrophiles (%) |__|

Polynucléaires éosinophiles (%) |__|

Polynucléaires basophiles (%) |__|

Lymphocytes (%) |__|

- Cellules atypiques (%) |__|__|__|

- Description de l'atypie :

Monocytes (%) |__|

Myélémie (%) |__|

Erythroblastes (/100) |__|

Immunophénotypage : joindre photocopie du résultat (indispensable pour la relecture)
éventuellement associée aux graphes

Type d'Ig :

Type de chaînes légères :

Expression du CD38 (pos/neg) :

Expression du CD180 (pos/neg) :

Expression du CD200 (pos/neg) :

Score de Matuts :

Myélogramme, ponction ganglionnaire : fait : |__| non fait : |__|

(joindre photocopie)

Biopsie médullaire / ganglionnaire / rate : fait : |__| non fait : |__|

(joindre photocopie)

Statut mutationnel IGHV : muté |__| non muté : |__|

joindre CR si possible, sinon remplir ci-dessous

Pourcentage d'homologie :

Réarrangement identifié :

Réarrangement VH3-21 : oui |__| non |__|

Subset identifié ?

Biologie moléculaire : panel NGS réalisé : oui |__| non |__|

joindre CR si possible, sinon remplir ci-dessous

gènes mutés :

VAF :

Si non : prévoir du matériel (ADN) pour sa réalisation

MATÉRIEL DISPONIBLE

Culot de cytogénétique (oui/non) :	Si oui Date :
ADN (oui/non) :	Si oui Date :
ARN (oui/non) :	Si oui Date :
Culots secs (oui/non) :	Si oui Date :
Cellules DMSO (oui/non) :	Si oui Date :
Stockage Bionano (oui/non) :	Si oui Date :

DOSSIER CYTOGENETIQUE

Date du prélèvement : (JJ/MM/AA) : |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Type de prélèvement : Sang |__| Moelle |__| Autre |__| :

Temps de culture : 24h |__| 48h |__| 72h |__| 96h |__|

Mitogènes (préciser) :

Caryotype :

Bandes : RHG|___| GTG|___|

Nombre de mitoses étudiées : |___| Nombre de mitoses avec anomalie clonale : |___|

Formule chromosomique (ISCN) :

.....

Etude FISH :

Sondes	nb noyaux anormaux/nb noyaux analysés	nb mitoses anormales/nb mitoses analysées	Seuil de détection	Conclusion : Profil anormal ? indiquez oui / non	Fournisseur
TP53 (17p13.1)					
ATM (11q22.3)					
13q14 (DLEU)					
Tri12					
Autres					

Si non : prévoir du matériel (culot cytogénétique) pour sa réalisation

Résultat FISH (ISCN) :

.....

Etude RCC1-TRACK

Identification patient :

Cartographie optique du génome : oui/non

Si oui : Date :

Résultat COG (ISCN) :

.....

.....

.....

Etude en sous-groupe

COMMENTAIRES DU SOUS-GROUPE : date

Formule chromosomique après relecture par le sous-groupe et le groupe (**envoyer SVP la formule par voie informatique**)

Revue en groupe

COMMENTAIRES DU GROUPE : date