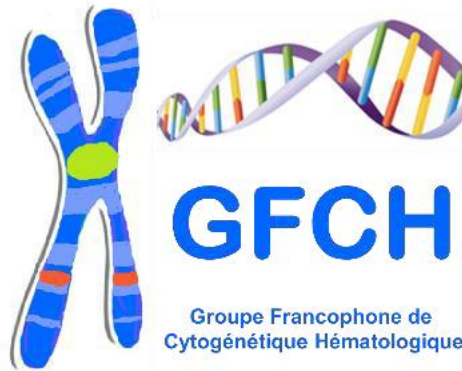




Journée GFCH du 03 Juin 2026

Nouvelle fusion NUP98::PHF13 dans une Leucémie Aiguë Myéloïde détectée par Optical Genome Mapping : à propos d'un cas

Dr Maxime ROUBINET

AHU

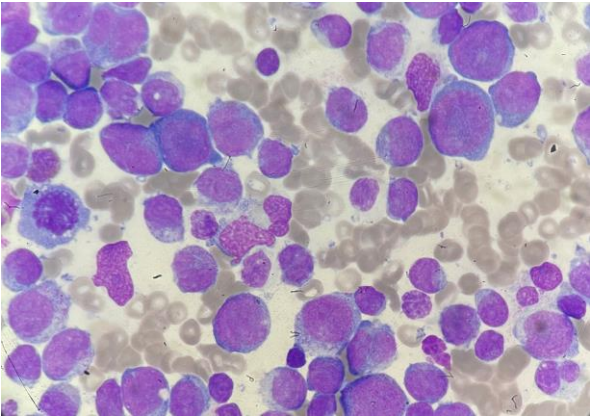
Laboratoire d'hématologie, CHU Limoges

Décembre 2023 : Hospitalisation en urgence de Mme ROU MA (57 ans)

- ❑ Clinique : **sueurs nocturnes + asthénie importante + perte de poids**
- ❑ NFS : **Anémie** (Hb=6,7 g/dl) + **hyperleucocytose** (GB=122 G/L) dont **60% de blastes circulants**

CYTOLOGIE

69% de blastes myéloïdes
Classification FAB : **LAM M2**



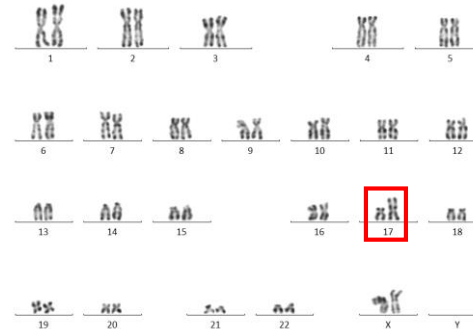
IMMUNOPHENOTYPAGE

Blastes myéloïdes

Marqueurs positifs : CD34, HLA-DR, MPO, CD13, CD33, CD117 et CD38
Absence d'infidélité de lignage

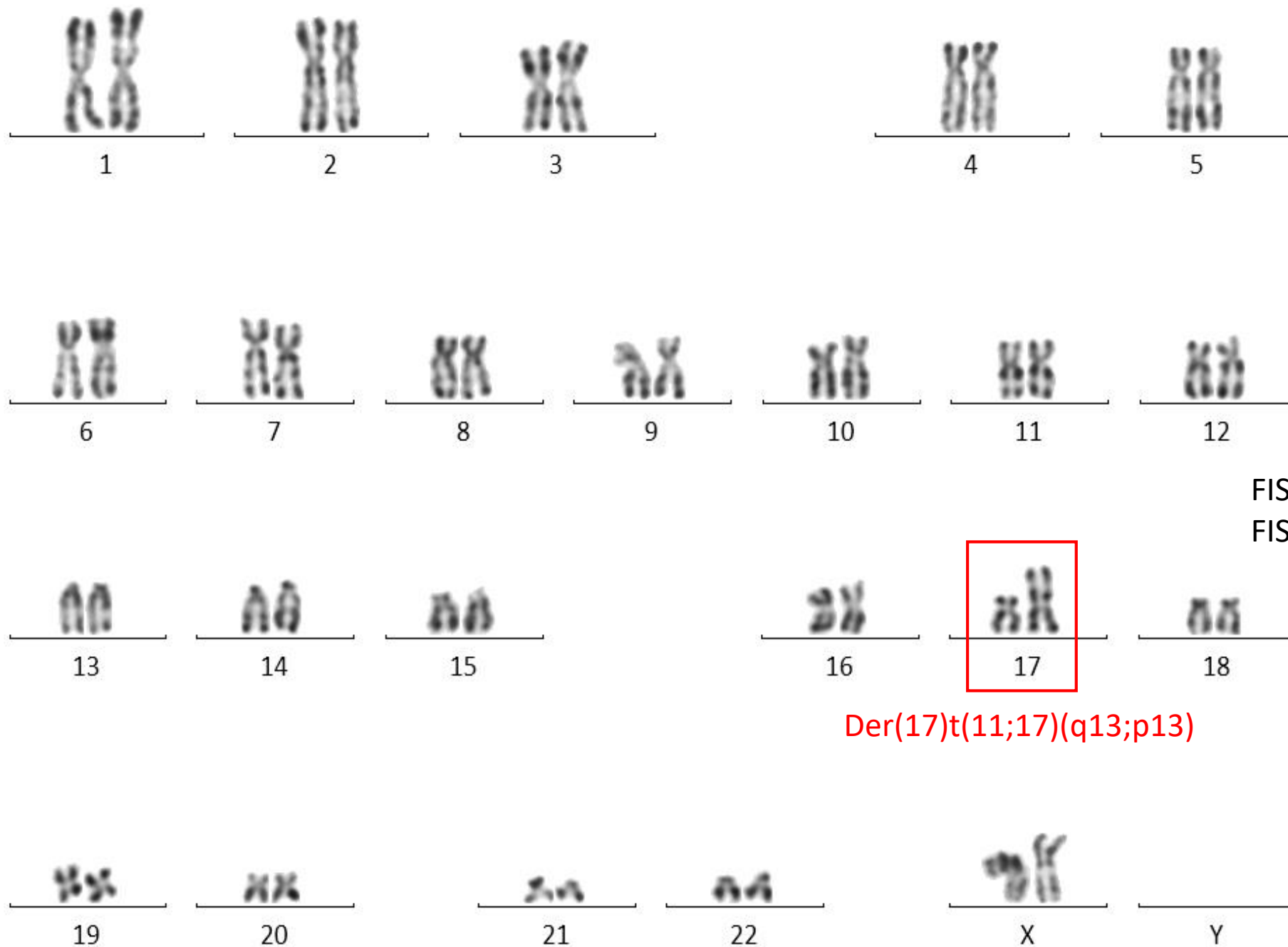
CYTOGENETIQUE

46,XX,der(17)t(11;17)(q13;p13)[20]



FISH KMT2A : 3 signaux
FISH TP53 : normale

➔ Présence d'une **anomalie non récurrente**



FISH KMT2A : 3 signaux
FISH TP53 : normale

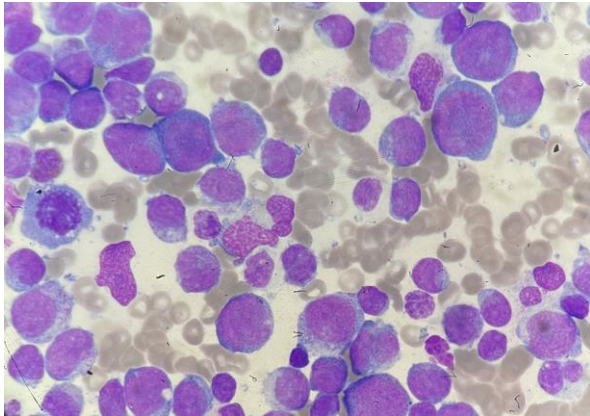
Der(17)t(11;17)(q13;p13)

Décembre 2023 : Hospitalisation en urgence de Mme ROU MA (57 ans)

- ❑ Clinique : **sueurs nocturnes + asthénie importante + perte de poids**
- ❑ NFS : **Anémie** (Hb=6,7 g/dl) + **hyperleucocytose** (GB=122 G/L) dont **60% de blastes circulants**

CYTOLOGIE

69% de blastes
Classification FAB : **LAM M2**



IMMUNOPHENOTYPAGE

Blastes myéloïdes

Marqueurs positifs : CD34, HLA-DR, MPO, CD13, CD33, CD117 et CD38

Absence d'infidélité de lignage

CYTOGENETIQUE

46,XX,der(17)t(11;17)(q13;p13)[20]



FISH KMT2A : 3 signaux
FISH TP53 : normale

➔ Présence d'une **anomalie non récurrente**

BIOLOGIE MOLECULAIRE

NGS : Mutations ponctuelles à faibles VAF de FLT3

PCR + Genemapper : **Duplication FLT3 (FLT3-ITD)**

RT-MLPA : absence de réarrangement récurrent

Classification OMS 2022 : **LAM sans anomalie génétique récurrente**

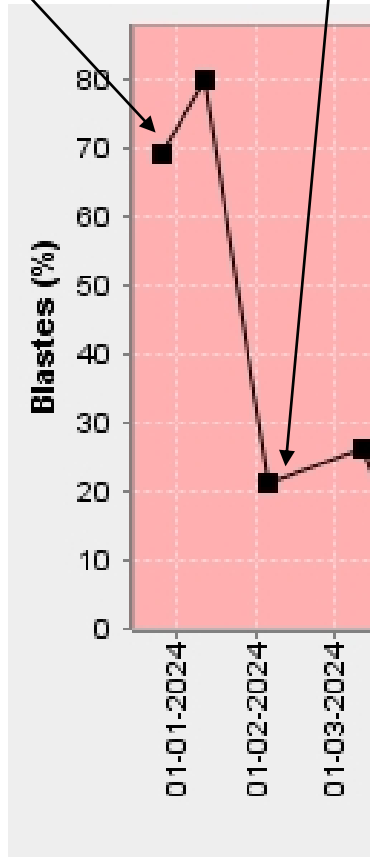
Stratification pronostique selon l'ELN 2022 : groupe **intermédiaire**

Risk Category ^b	Genetic Abnormality
Favorable	• t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i>^{b,c} • inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i>^{b,c} • Mutated <i>NPM1</i>^{b,d} without <i>FLT3</i>-ITD • bZIP in-frame mutated <i>CEBPA</i>^e
Intermediate	• Mutated <i>NPM1</i>^{b,d} with <i>FLT3</i>-ITD • Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3</i>-ITD ← • t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i>^{b,f} • Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse ←
Adverse	• t(6;9)(p23;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> • t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged^g • t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> • t(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A::CREBBP</i> • inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2</i>, <i>MECOM(EVI1)</i> • t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EVI1)</i>-rearranged • -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) • Complex karyotype,^h monosomal karyotypeⁱ • Mutated <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i>, or <i>ZRSR2</i>^j • Mutated <i>TP53</i>^k

HDAC = cytarabine à haute dose

Induction
3+7 + Midostaurine

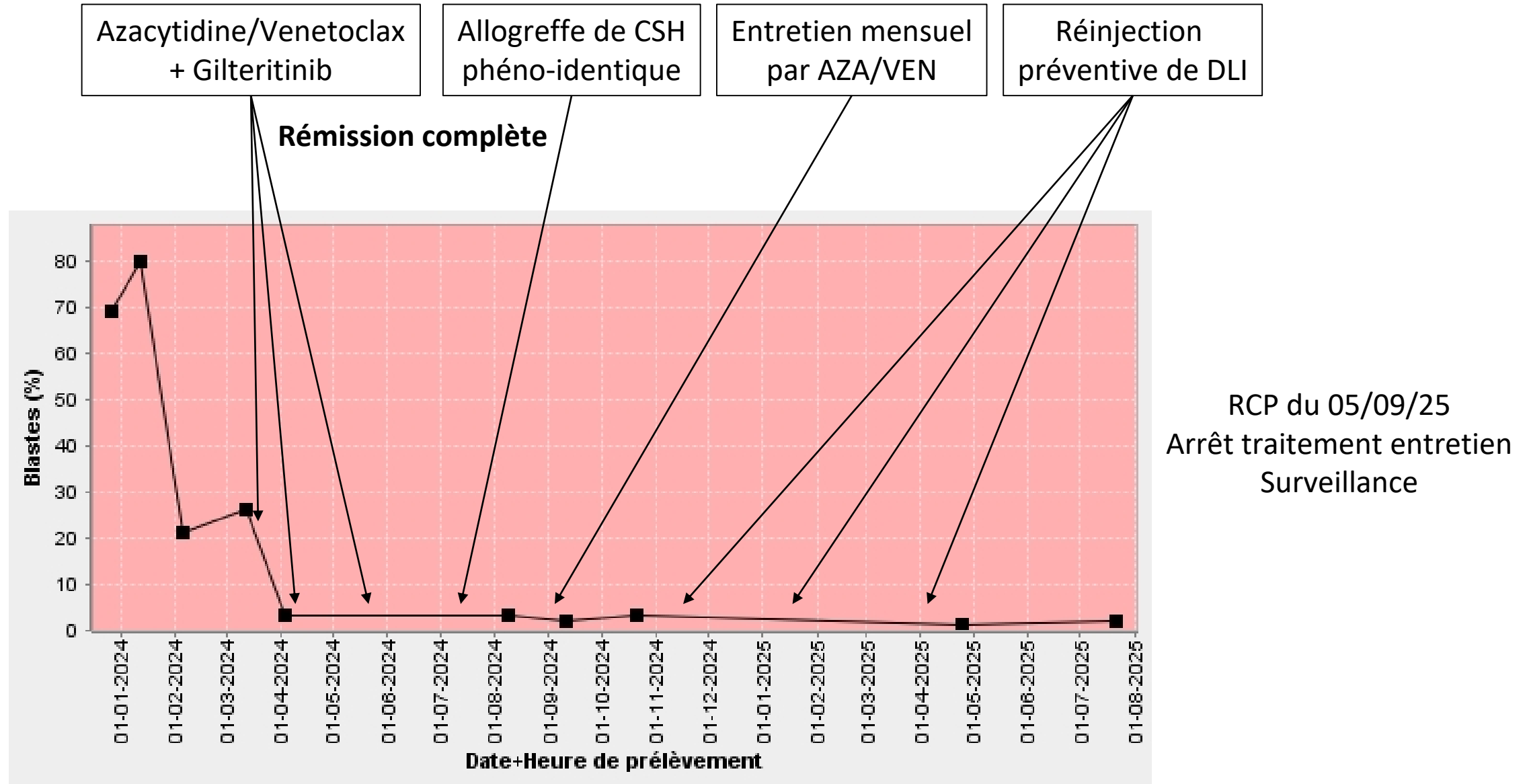
Rattrapage
HDAC + Midostaurine

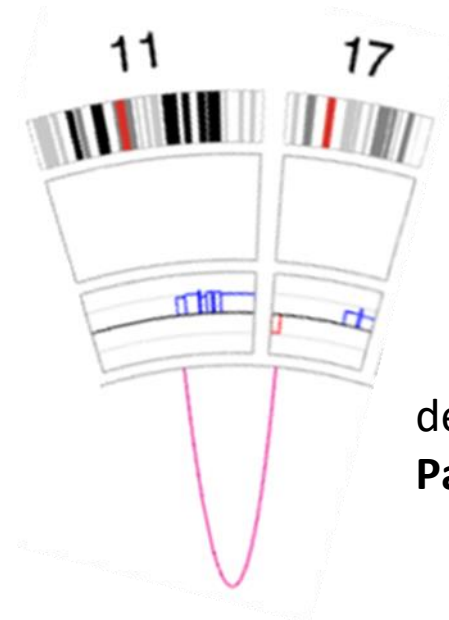
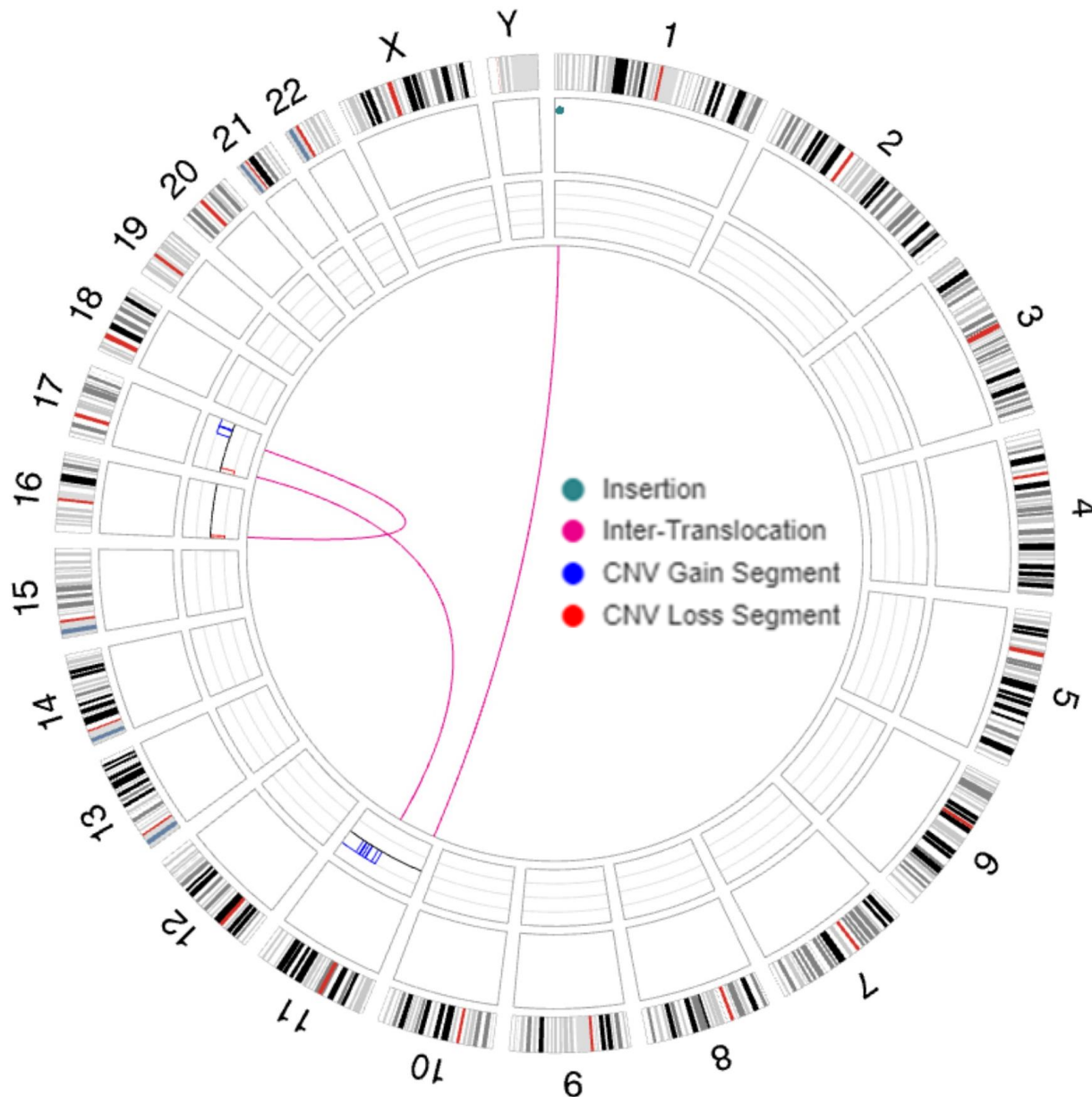


LAM réfractaire à l'induction et au rattrapage par chimiothérapie intensive

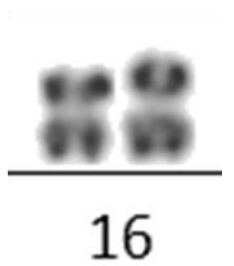
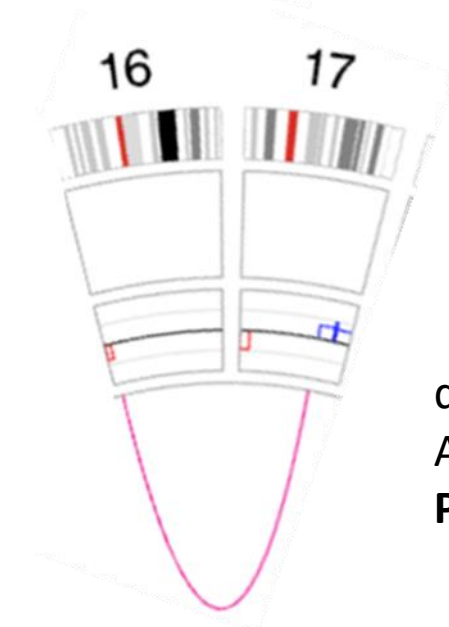
Anomalie génétique défavorable non détectée ?

→ Mars 2024 : sélection du cas pour OGM

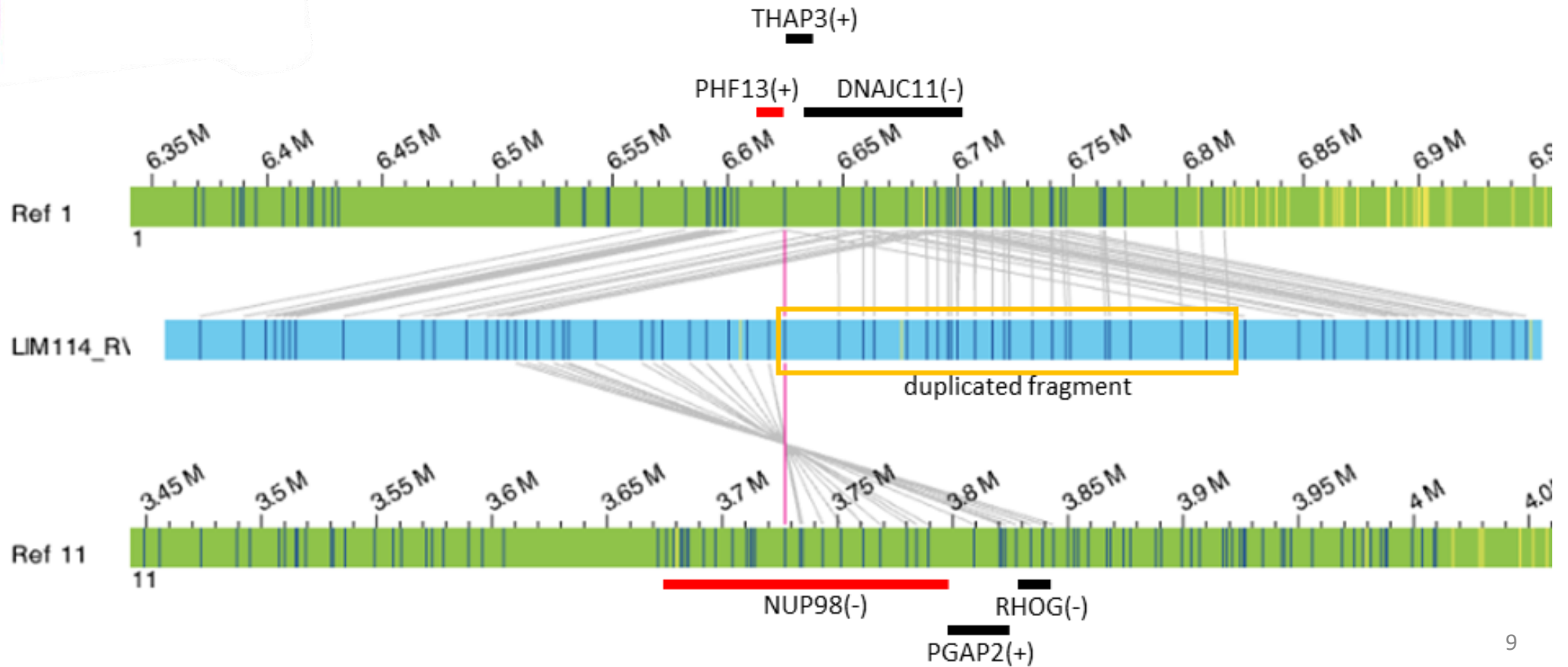


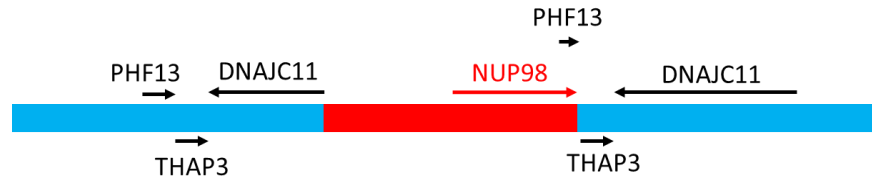


der(17)t(11;17)(q13.4;p13.1)
Pas de gènes récurrents

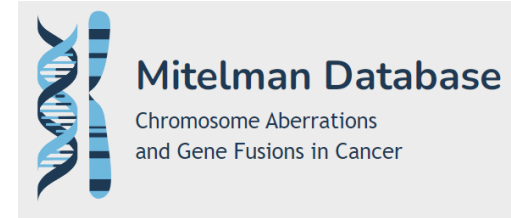


der(16)t(16;17)(p13.3;q22)
Anomalie cryptique
Pas de gènes récurrents

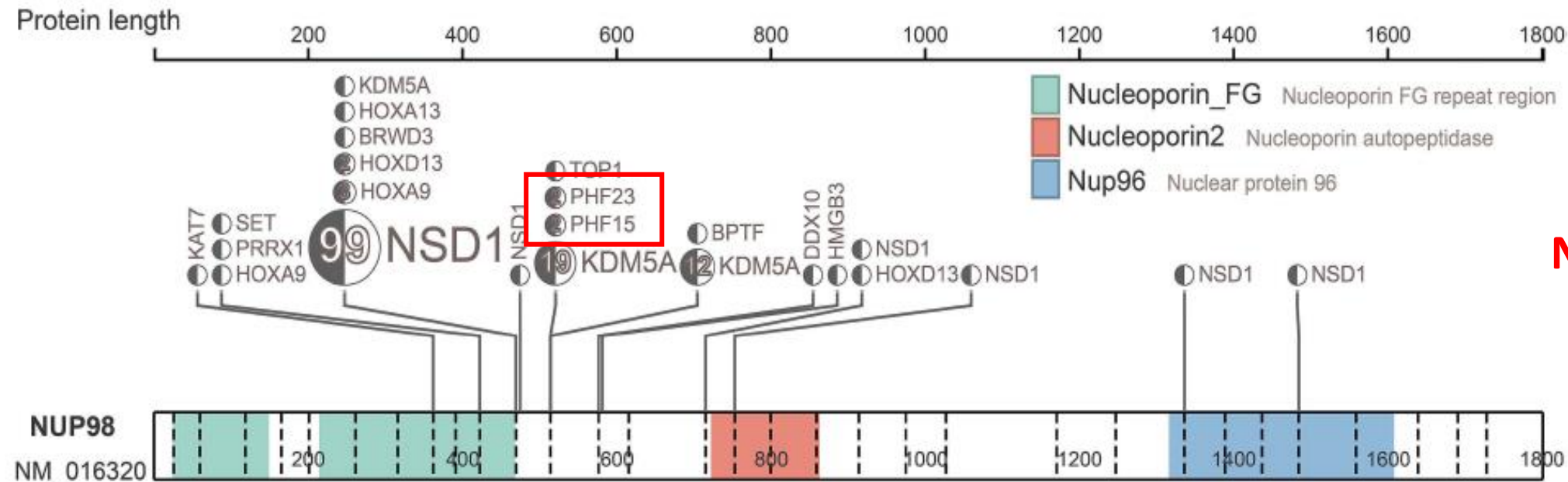




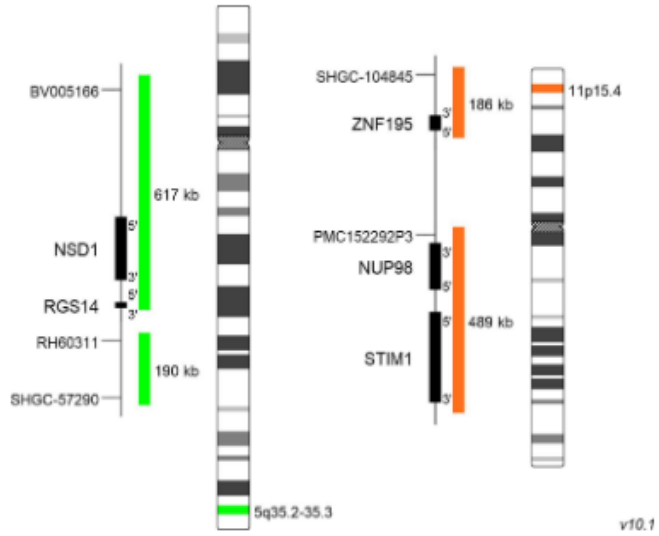
2 hypothèses :
NUP98::THAP3
NUP98::PHF13



Transcrits de fusion non décrits dans la littérature

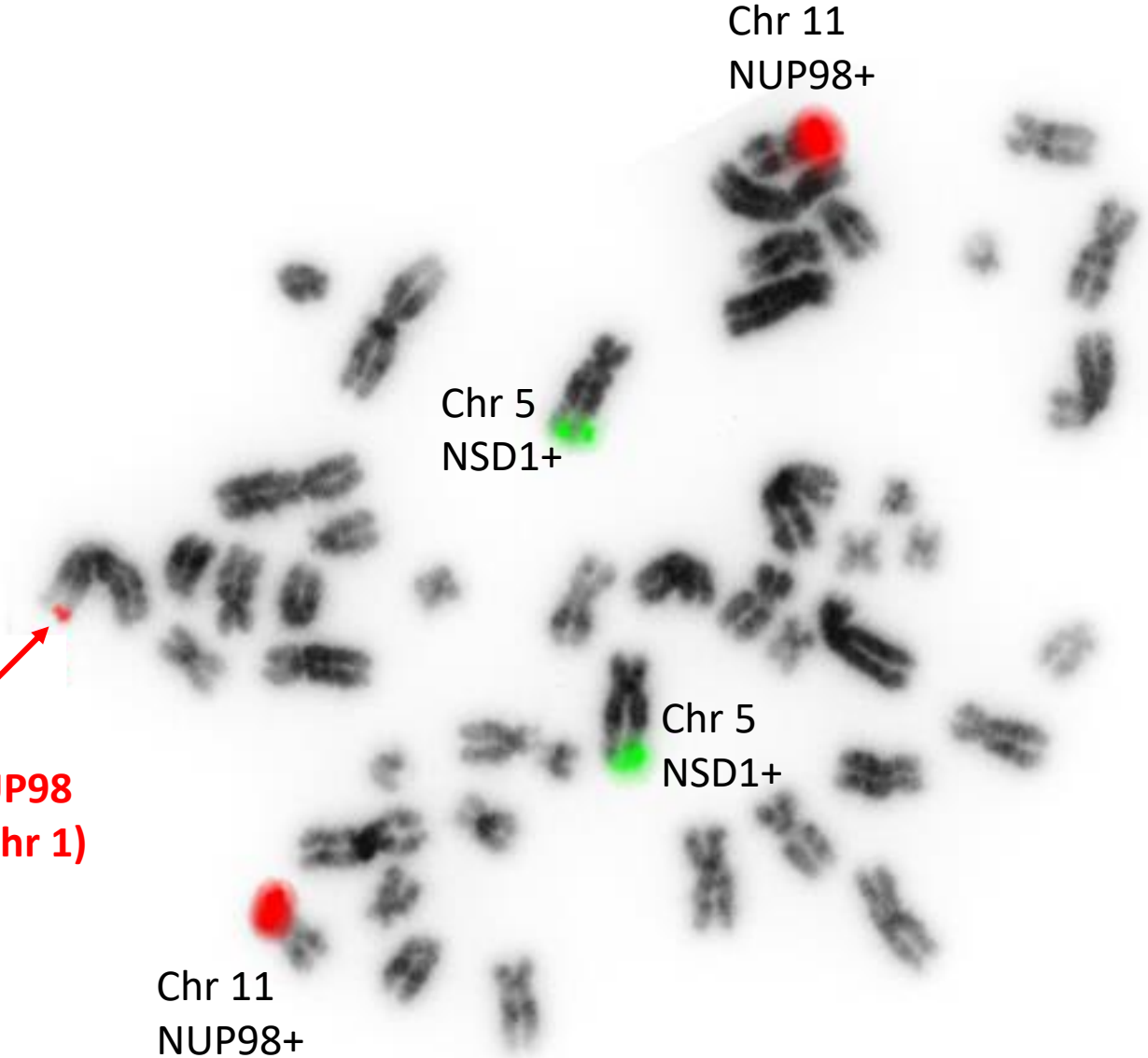


NUP98::PHF13 ?

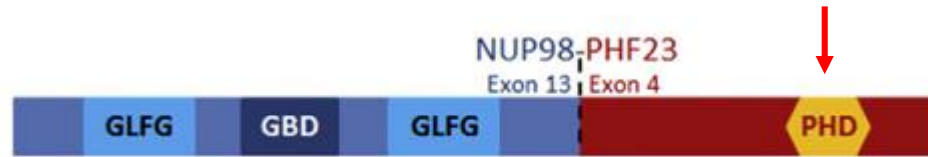


Sonde FISH Metasystem :
XL t(5;11) NSD1/NUP98 Dual Fusion

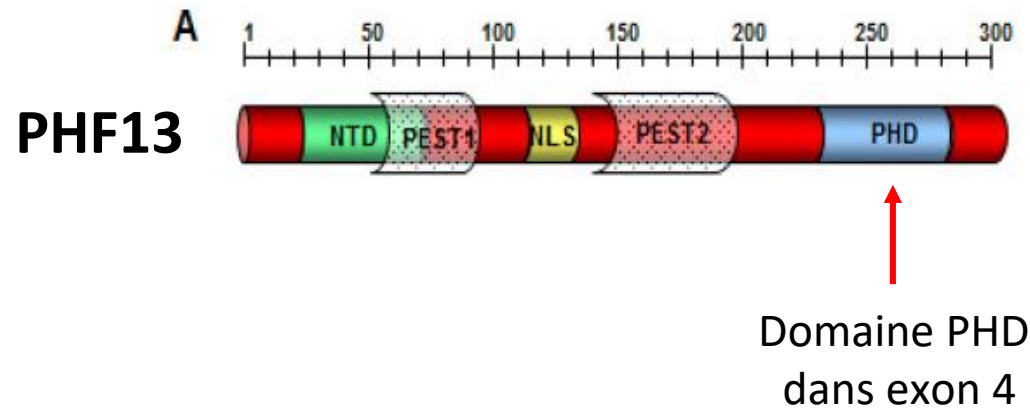
**insertion NUP98
(bras court chr 1)**



Design des amorces selon la littérature

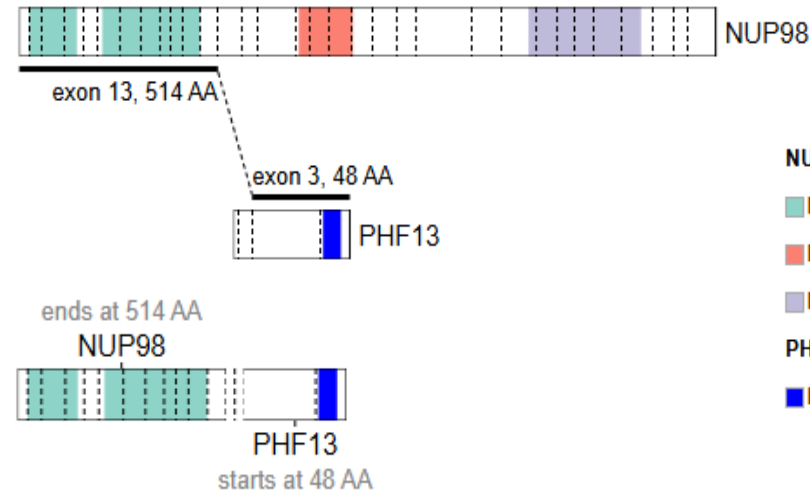
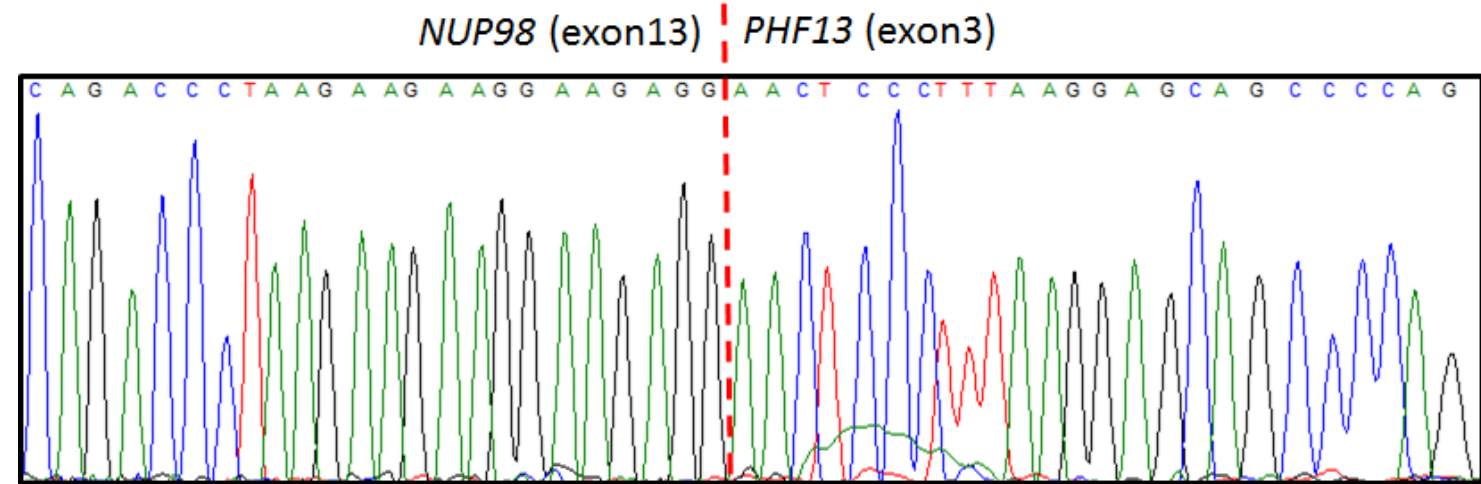
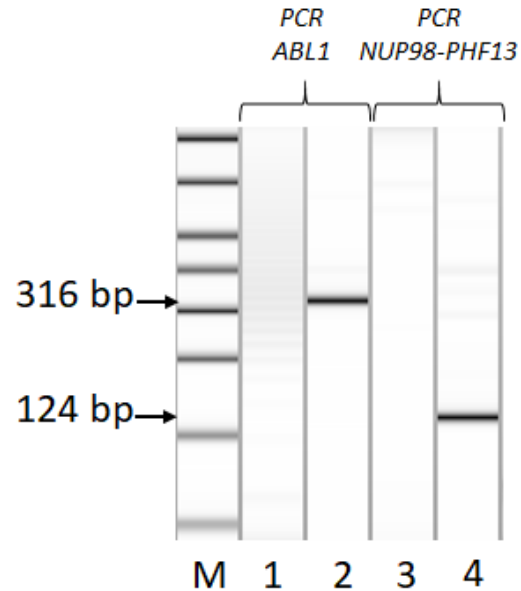


NUP98 : amorce dans exon 13



PHF13 : amorces dans exons 3 et 4

PCR et séquençage



NUP98 NM_016320

Nucleoporin_FG Nucleoporin FG repeat region

Nucleoporin2 Nucleoporin autopeptidase

Nup96 Nuclear protein 96

PHF13 NM_153812

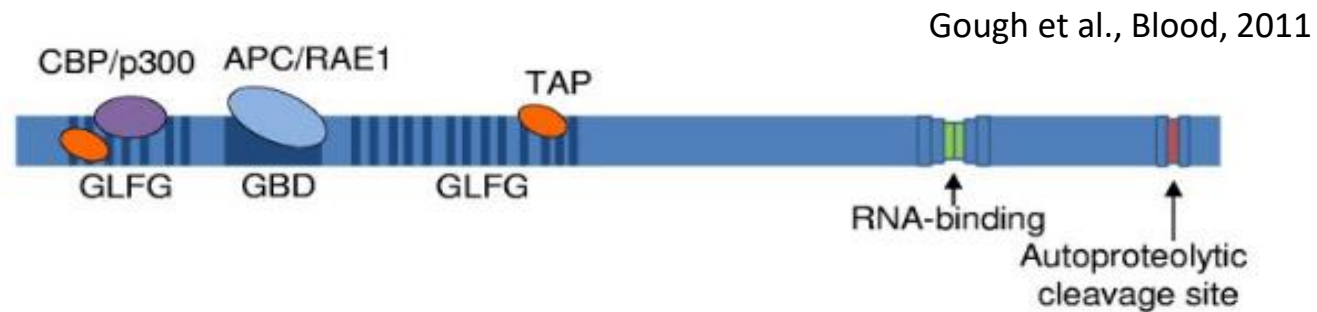
PHD_PHF13 PHD finger found in PHD finger protein 13 (PHF13)



NUP98 (11p15.4)

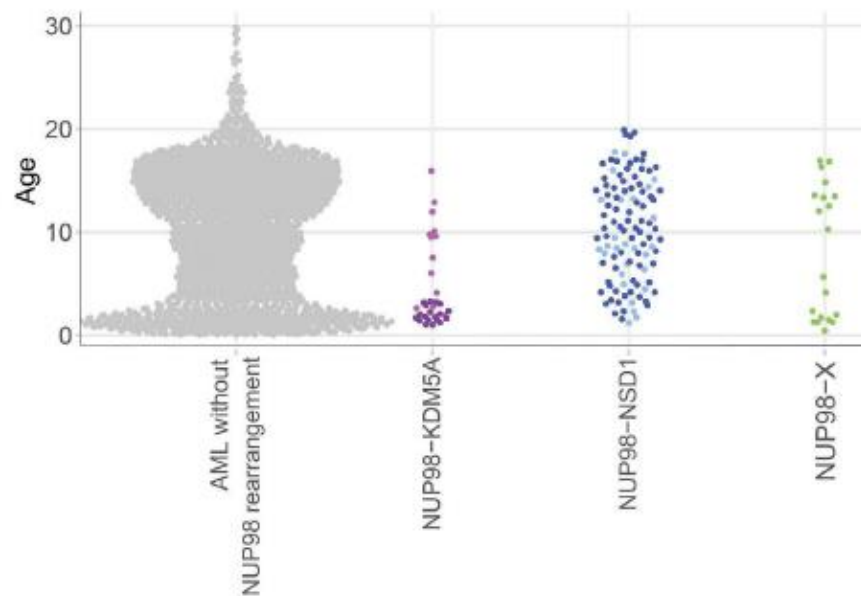
Nucléoporine de 98kDa
Complexe du pore nucléaire
Transport nucléocytoplasmique
Régulation transcriptionnelle et cycle cellulaire

Chr 11



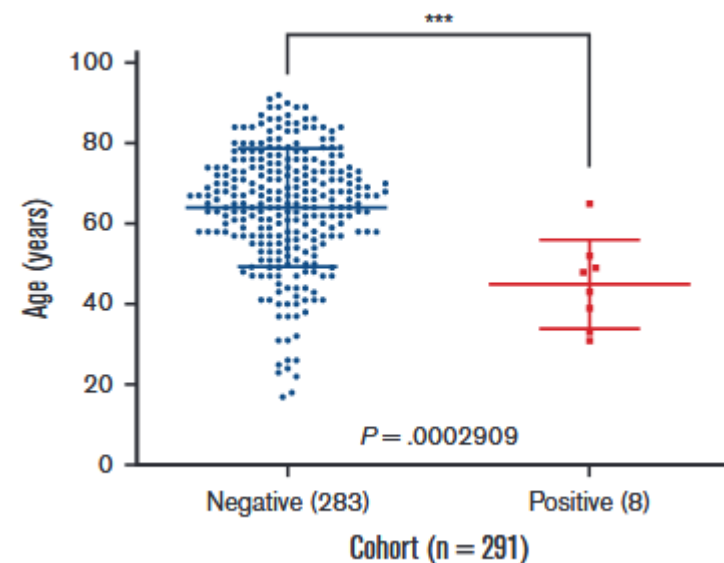
NUP98r : anomalie récurrente mais rare

LAM pédiatriques : 4-7%



Bertrums et al., Haematologica, 2023

LAM adultes : 2-5%



Heald et al., Blood advances, 2024

Détection complexe

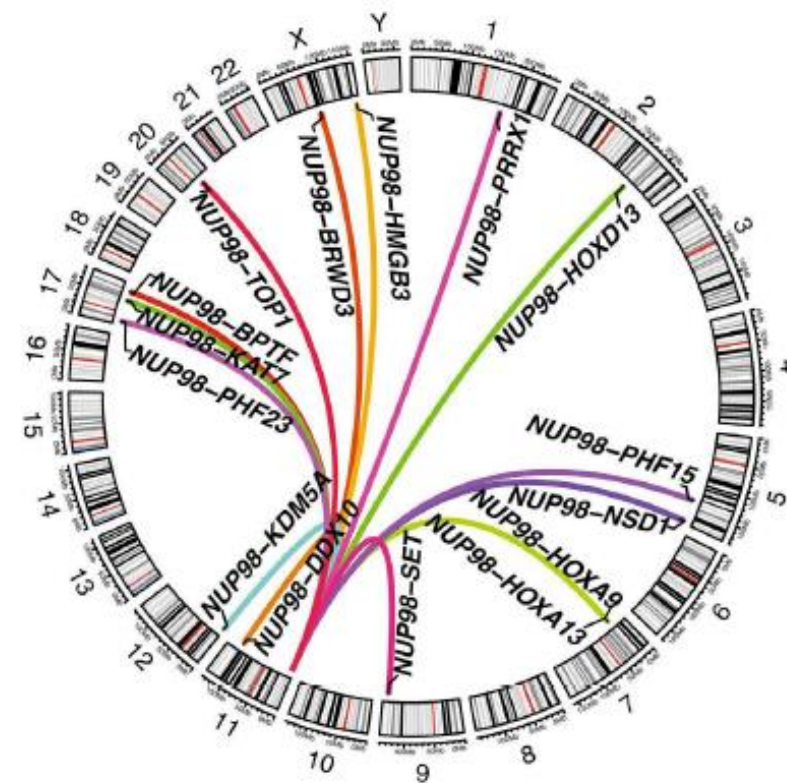
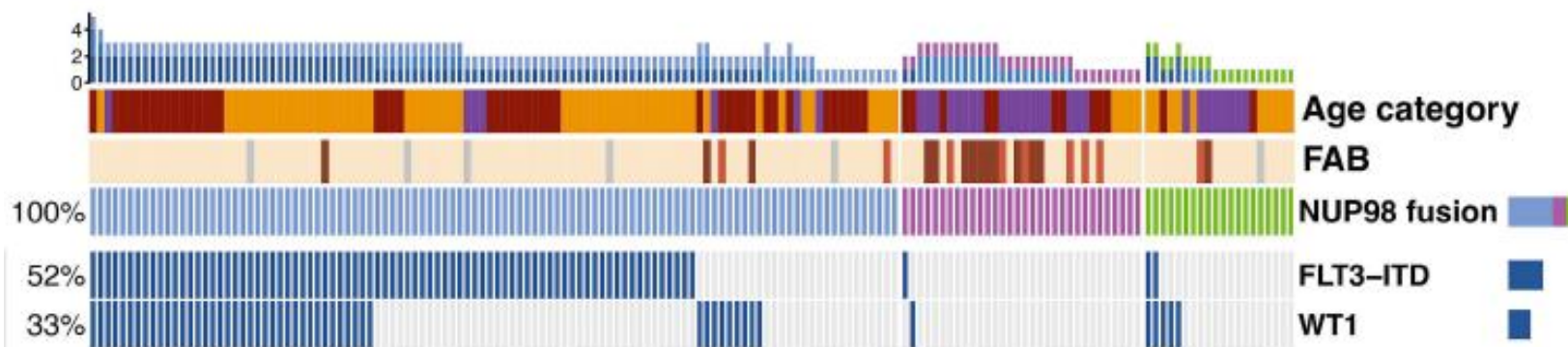
>30 partenaires de fusion différents décrits
Translocations très souvent **cryptiques** au caryotype

FISH
RT-MLPA

OGM
RNAseq

Profil moléculaire particulier

Co-mutations **FLT3-ITD** et/ou **WT1**



Bertrums et al., Haematologica, 2023
Gough et al., Blood, 2011

OMS version 5 (2022)

Khoury et al., Leukemia, 2022

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalitiesAcute promyelocytic leukaemia with *PML::RARA* fusionAcute myeloid leukaemia with *RUNX1::RUNX1T1* fusionAcute myeloid leukaemia with *CBFB::MYH11* fusionAcute myeloid leukaemia with *DEK::NUP214* fusionAcute myeloid leukaemia with *RBM15::MRTFA* fusionAcute myeloid leukaemia with *BCR::ABL1* fusionAcute myeloid leukaemia with *KMT2A* rearrangementAcute myeloid leukaemia with *MECOM* rearrangementAcute myeloid leukaemia with *NUP98* rearrangementAcute myeloid leukaemia with *NPM1* mutationAcute myeloid leukaemia with *CEBPA* mutation

Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related

Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations

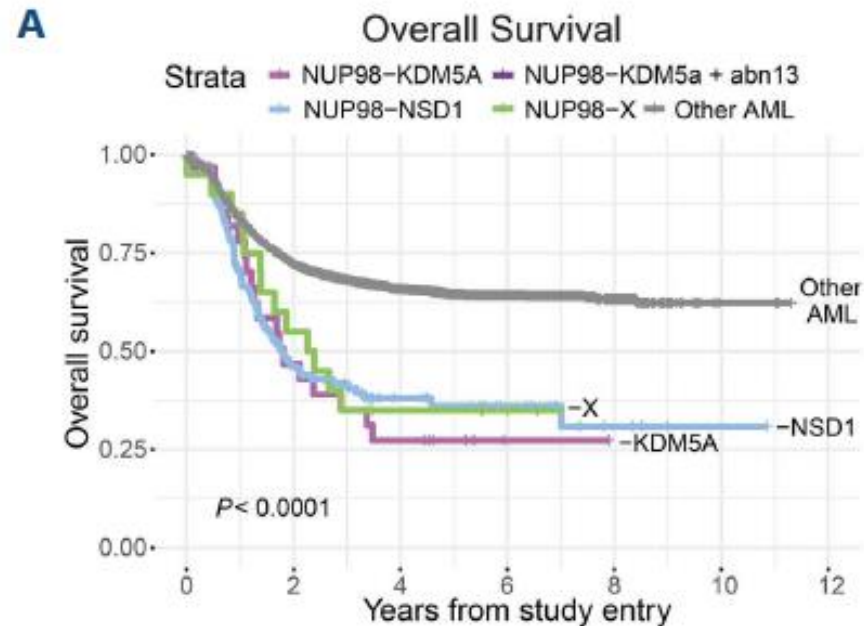
Ajout en 2022

MAIS
non pris en compte dans l'ELN 2022

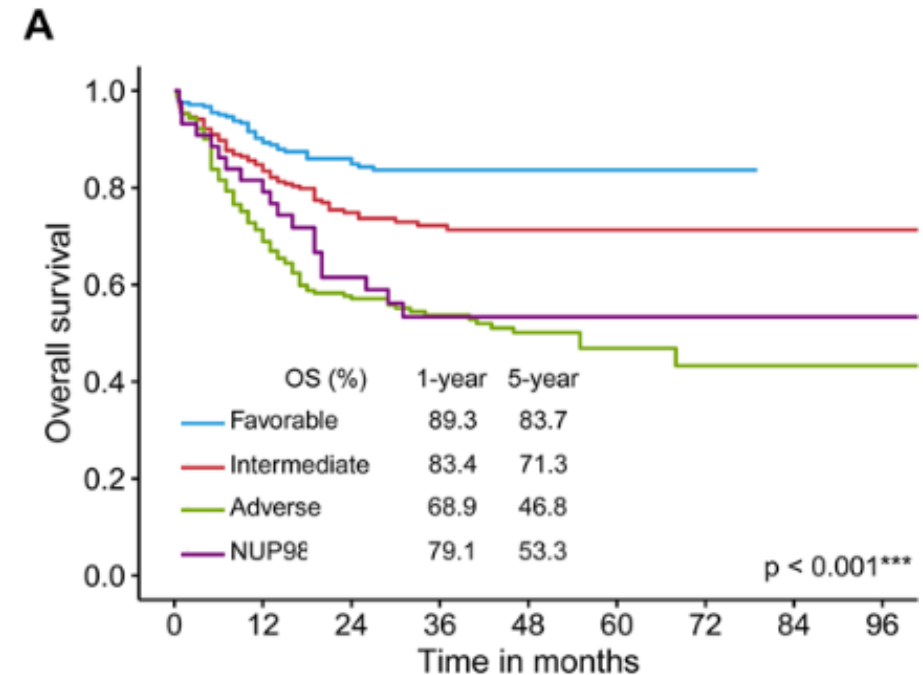
→ PRONOSTIC ?

Pronostic défavorable dans la littérature

LAM pédiatriques



LAM adultes



Survie globale faible → LAM réfractaires et taux de rechutes importants

1

Détection des réarrangements de NUP98

- ☐ Intérêt de la **FISH NUP98** (en particulier pour les LAM de l'adulte jeune)
- ☐ Intérêt de l'**OGM** → **Identification de nouveaux partenaires**
 - **Compréhension des réarrangements plus complexes ou cryptiques**

2

Pronostic défavorable et traitement

- ☐ Réfractaire à la chimiothérapie intensive classique → Efficacité de **azacytidine + vénétoclax + inhibiteur de FLT3**
- ☐ Rémission à long terme → **Allogreffe de CSH**
- ☐ Ajout de **DLI** dans l'entretien post-allogreffe

Successful treatment of acute myeloid leukemia co-expressing *NUP98/NSD1* and *FLT3/ITD* with preemptive donor lymphocyte infusions

Yuichi Mitani¹ · Mitsuteru Hiwatari¹  · Masafumi Seki¹ · Mayumi Hangai¹ · Junko Takita^{1,2}

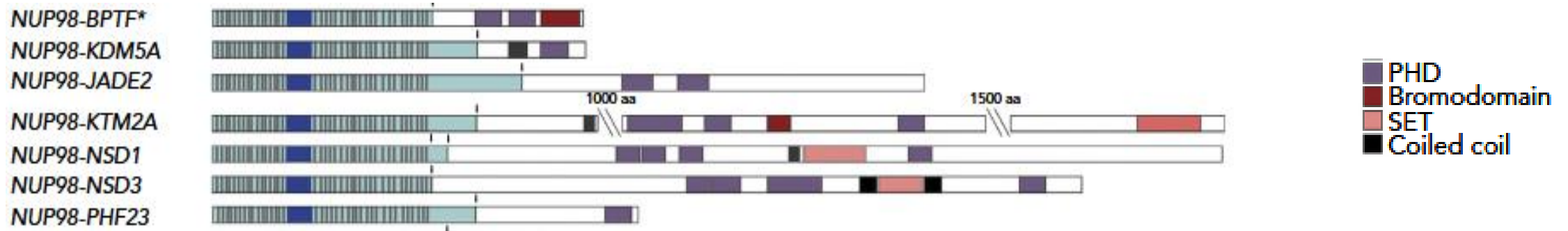
3

NUP98::PHF13 et domaine fonctionnel PHD

❑ 3^{ème} gène de la **famille PHF** (PHD finger proteins) après PHF23 et PHF15 (=JADE2)

❑ Importance du **domaine PHD** dans les NUP98r

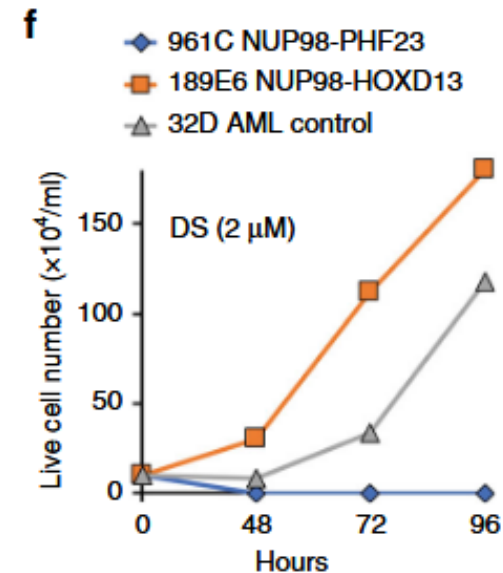
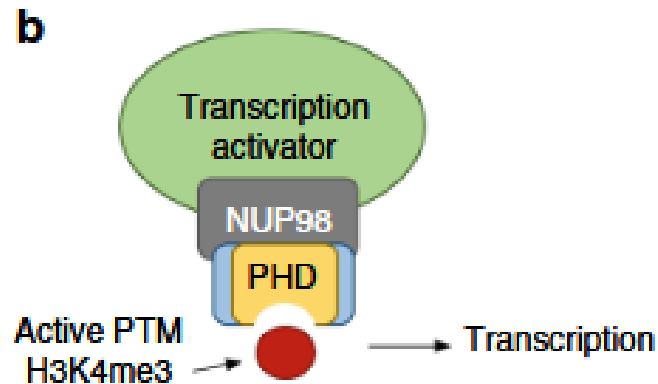
→ gènes PHF mais aussi NSD1, NSD3, BPTF, KMT2A



3

NUP98::PHF13 et domaine fonctionnel PHD

- ❑ 3^{ème} gène de la **famille PHF** (PHD finger proteins) après PHF23 et PHF15
- ❑ Importance du **domaine PHD** dans les NUP98r
 - gènes PHF mais aussi NSD1, NSD3, BPTF, KMT2A
 - Mécanisme de leucémogénèse commun
 - Traitement ? Inhibiteur de PHD (ex : disulfiram) en essais pré-cliniques



PERSPECTIVES

Locales

Synthétisation du cDNA entier
Insertion dans un modèle cellulaire myéloïde
Etudes fonctionnelles
Profil méthylation

Au sein du GFCH ?

Compilation de plusieurs cas avec identification d'un nouveau transcrit de fusion NUP98 ?
Etude GFCH/FROGG sur les NUP98r avec l'OGM ?

Merci de votre attention

Remerciements aux Dr Nathalie Gachard et Dr Jasmine Chauzeix

