

Caractérisation clinico-biologique des LAM avec réarrangement *HNRNPH1::ERG* ou *FUS::ERG* (Etude HELAM)

Dr Margaux Wiber et Dr Laurane Cottin

Laboratoire d'Hématologie du CHU d'Angers

GFCH – 03/06/2026

Transcrit *HNRNPH1::ERG*

Mme A – Age dg 32 ans

04/2013: LAM, **caryo/BM N** / protocole CLARA → RC

12/2014: rechute / MIDAM puis allogreffe

04/2018: rechute, 2^{ème} allogreffe

04/2021: rechute moléculaire / DLI

07/2023: rechute médullaire + gastrique, **del(5)(q15q34)**, NGS mutations *NRAS* 6%, *U2AF1* 4%, *WT1* 7% / Aza –VEN

09/2024: localisation orbitaire : Ara HD puis radiothérapie orbitaire et traitement d'entretien par azacitidine

02/2025: indication à une 3^{ème} allogreffe mais progression sanguine sous traitement: soins palliatifs, décès de la patiente en avril

→ RNA-seq sur pvt de 2023: *HNRNPH1::ERG*, vérifié sur pvt de 2013: déjà présent

→ Confirmé par séquençage Sanger

Mme P – Age dg 20 ans

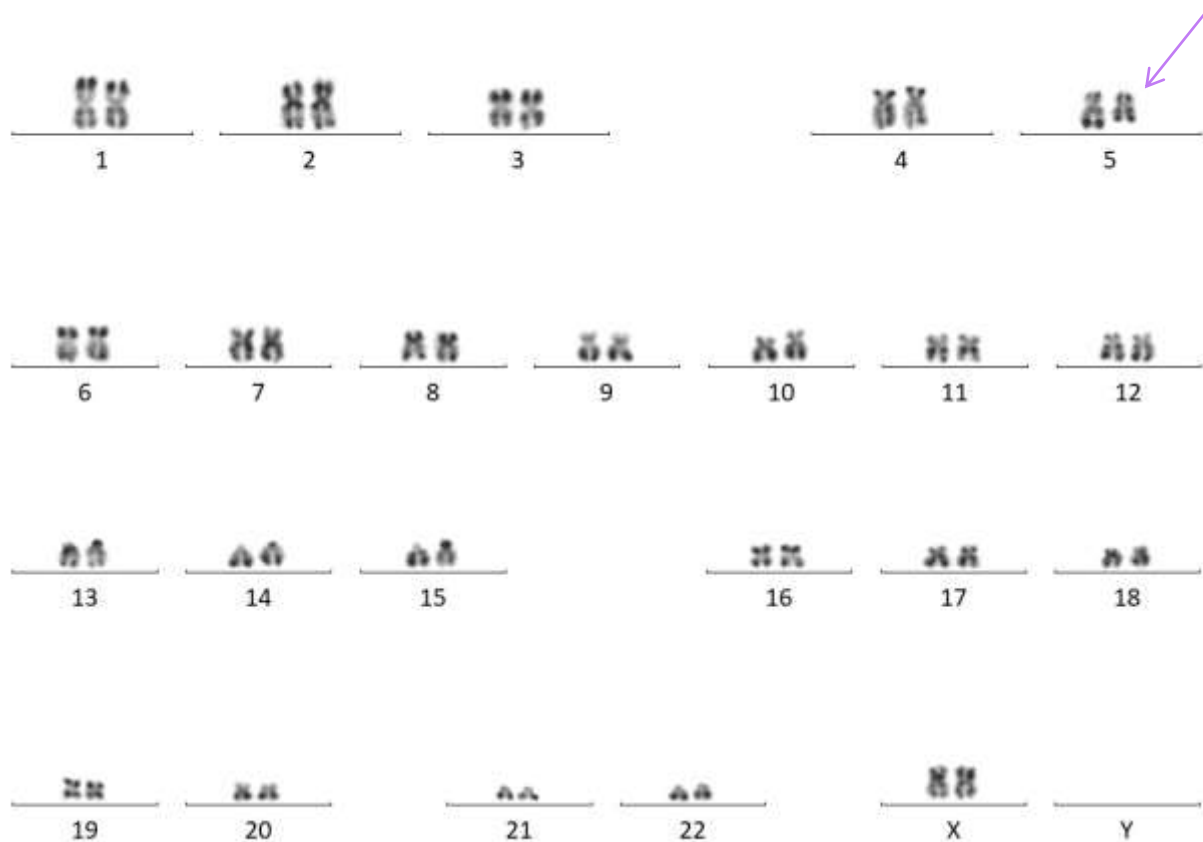
03/2020: LAM5 avec localisation extra-médullaire musculaire, **caryo/BM N**, **sd de Lynch** mutation *MSH2* / BIG → RC, allogreffe en 08/2020

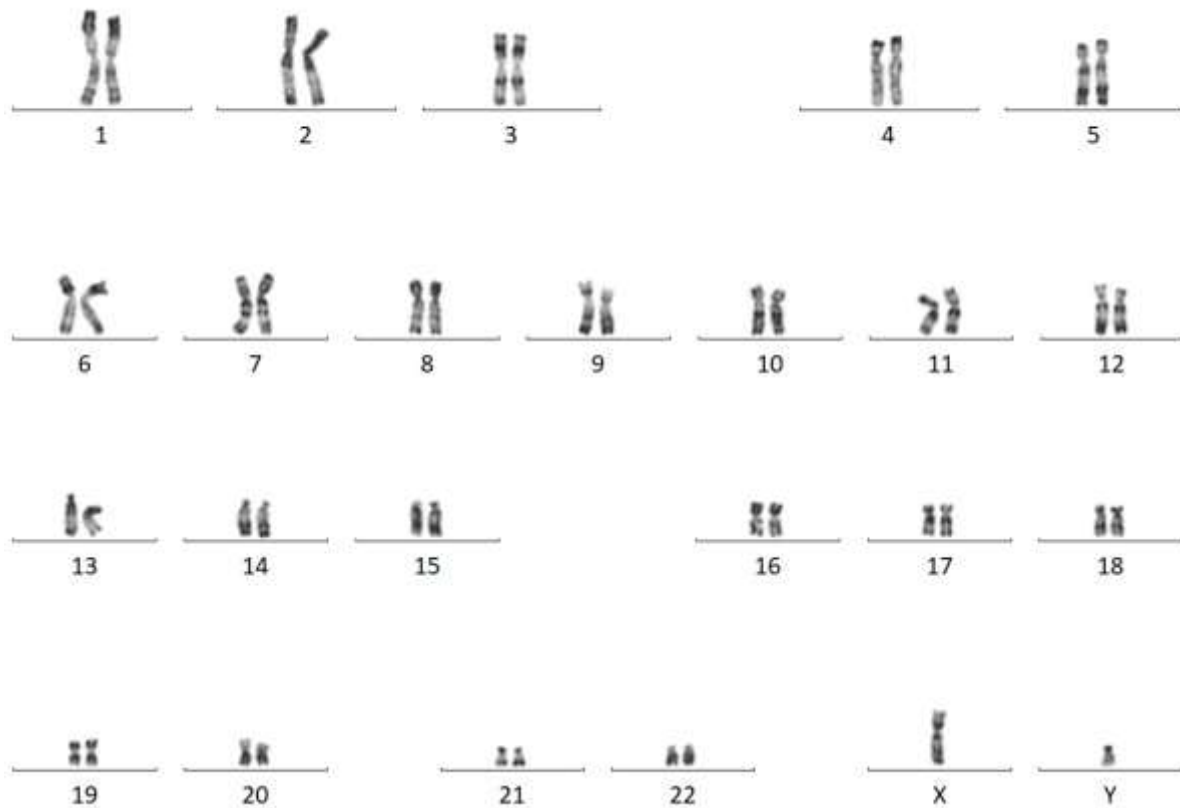
03/2023: rechute / rattrapage de type G-CLAM puis Vidaza

En RC actuellement, Vidaza arrêté en déc 2024

→ RNA-seq sur pvt de 2023: *HNRNPH1::ERG*, vérifié sur pvt de 2020: déjà présent

→ Confirmé par séquençage Sanger



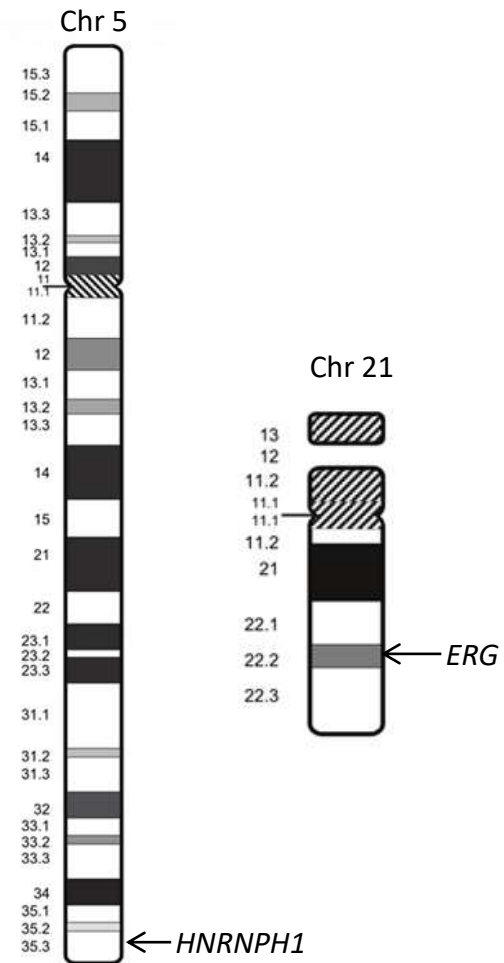


Transcrit *HNRNPH1::ERG*

- *HNRNPH1* en 5q35.3 et *ERG* en 21q22.2
- t(5;21)(q35;q22) cryptique au caryotype

chr5:179047893

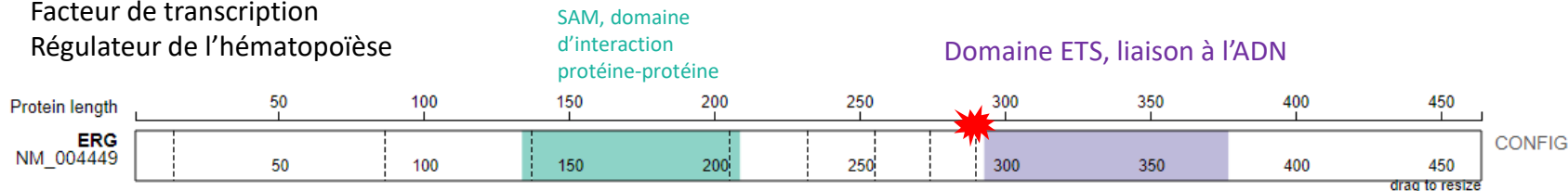
chr21:39755845



Transcrit *HNRNPH1::ERG*

- ERG

Facteur de transcription
Régulateur de l'hématopoïèse



Réarrangements de *ERG* décrits dans le cancer de la prostate, le sarcome d'Ewing, les LAL et les LAM.

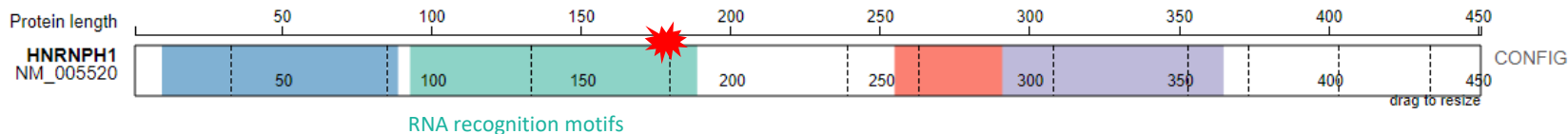
Dans les LAM, partenaire récurrent=*FUS* (*HNRNPH2*): t(16;21)(p11;q22).

Conservation du domaine ETS dans les différents transcrits décrits, nécessaire à l'activité facteur de transcription.

- HNRNPH1

Même famille que FUS, famille hnRNP (*heterogenous nuclear ribonucleoproteins*)

Protéines qui se lient à l'ARN: rôle dans l'épissage, la stabilisation des ARNm, la régulation de la transcription et de la traduction.



Transcrit *HNRNPH1::ERG* dans la littérature

Received: 22 November 2021 | Revised: 27 April 2022 | Accepted: 28 April 2022
DOI: 10.1002/gcc.25051

BRIEF REPORT

WILEY

A novel *HNRNPH1::ERG* rearrangement in aggressive acute myeloid leukemia

Feiling Jiang¹ | Xingping Lang² | Nan Chen² | Liqin Jin² | Lingfeng Liu² | Xiaobin Wei² | Jianhua Pan¹ | Feng Yu² | Angela Blake³ | Sheng Xiao⁴

Cas 1

42 ans, LAM non hyperleucocytaire
Echec caryotype mais analyse CNV avec gain 1q, gain 5p, délétion interstitielle 5q32q35 (préservant *HNRNPH1*).

Traité par chimiothérapie 3+7
Décès de la patiente dans les 3 mois suite à une infection pulmonaire.

Cas 2

7 ans, LAM non hyperleucocytaire
Caryotype normal
Décès de la patiente 18 mois post-diagnostic après traitement selon AAML0531, groupe standard-risk.

Cas 3

9 ans, LAM non hyperleucocytaire
Caryotype normal
Rechute à 14 mois, rattrapage, patient toujours vivant à 5 ans post-diagnostic.

Transcrit *HNRNPH1::ERG* dans la littérature

Clinical Case Report

Medicine

OPEN

The adult *HNRNPH1::ERG* positive acute myeloid leukemia with clear lower remission and worse prognosis

A case report and review of the literature

Fév 2025

Yanyan Lu, MS^a, Rui Wei, MS^a, Jianlan Li, MS^a, Lianrong Xu, MD, PhD^{a*}

Table 1

Characteristics of *HNRNPH1-ERG* positive cases referred in the literature.

Number	Sex	Age	WBC ×10 ⁹ /L	Hb g/L	PLT ×10 ⁹ /L	BM (%)	Immune phenotype	Karyotype	Gene mutation	Induction chemotherapy	CR	Survival time (mo)	Reference
1	F	42	1.42	81	213	82	80.7% cells with CD117 ⁺ , CD33 ⁺ , CD13dim, HLA-DR ⁺ , CD64 ⁺ , CD4 ⁺ , CD36 ⁺ , 56, CD19 ⁺ , CD7 ⁺ , CD5 ⁺ , CD61 ⁺ , CD71 ⁺	No split phase	CSF1R, CDK41	Standard 7 + 3 chemotherapy, with cytarabine 120 mg/m ² on days 1–7	No	3	Jiang et al ^[1]
2	M	54	2.66	74	117	55.50	71.6% cells with CD34, CD33, CD123, CD64, CD133, CD7dim, CD38 ⁺	NR	PHF6, PRPF8	IAI chemotherapy with idarubicin 10 mg/m ² on days 1–3, cytarabine 100 mg/m ² on days 1–7 and CTX 1000 mg on day 7	No	8	
3	F	7	7.7	NR	NR	96	NR	46, X(20)	CCND3, ETS2	AAML0531 chemotherapy	Yes	18	Bolouri et al ^[1]
4	F	9	16.2	NR	NR	79	NR	46, X(20)	NR	AAML0531 chemotherapy	Yes	60	Bolouri et al ^[1]
5	M	4	62.7	87	37	90	85% cells with CD34, CD117, CD13 dim, CD33, CD38 decreased, HLA-DR decreased, CD64 (partial), CD11b (subset), CD15, CD7 (small subset), CD56 (small subset) and MPO (small subset)	NR	NR	AAML1831 chemotherapy	Yes	0	Hansaul et al ^[2]

BM = bone marrow, CR = complete remission, NR = no report, PS = peripheral blood.

Cas 1

54 ans, LAM non hyperleucocytaire

Détection du transcrit par RNA-seq

Ex4 *HNRNPH1* – Ex10 *ERG*

Mutation PHF6 3% et PRPF8 5,4%

Traité par chimiothérapie 3+7

Pas de rémission complète

Refus de l'allogreffe

Chimio + VTX

Décès du patient 8 mois post-diag

Transcrit *HNRNPH1::ERG* dans la littérature

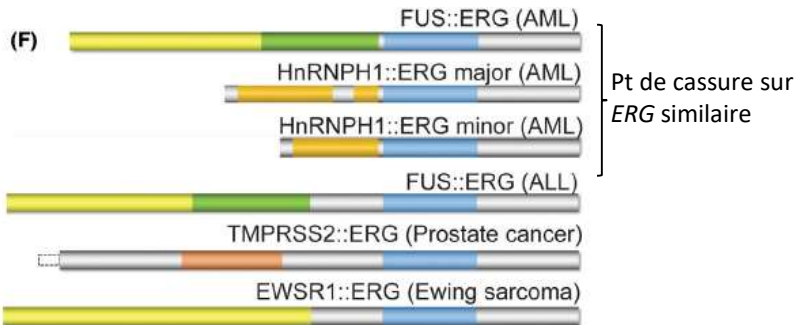
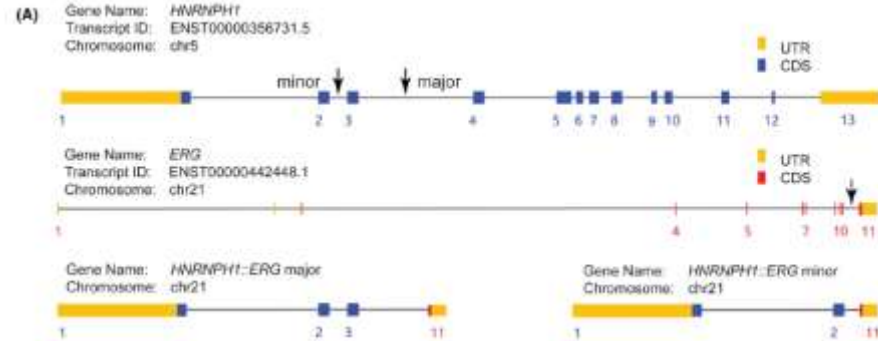
Received: 22 November 2021 | Revised: 27 April 2022 | Accepted: 28 April 2022
DOI: 10.1002/ggc.25051

BRIEF REPORT

WILEY

A novel *HNRNPH1::ERG* rearrangement in aggressive acute myeloid leukemia

Feiling Jiang¹ | Xingping Lang² | Nan Chen² | Liqin Jin² | Lingfeng Liu³ |
Xiaobin Wei⁴ | Jianhua Pan⁴ | Feng Yu² | Angela Blake⁴ | Sheng Xiao⁴



➔ Expression *ERG* sous la dépendance du promoteur de *HNRNPH1*

➔ Plusieurs mécanismes oncogéniques supposés:

- Conservation du domaine ETS de *ERG*: fixation de la p chimérique empêchant la fixation des FdT^o WT
- Conservation du domaine de fixation à l'ARN des hnRNP: interférence avec le métabolisme des ARN ?
- Fixation sur les mêmes régions génomiques que le récepteur à l'acide tout-*trans* rétinolique: déplacement de la fixation par administration d'ATRA ? Piste thérapeutique (Sotoca et al., 2022)

Transcrit *HNRNPH1::ERG* dans la littérature

Clinical Case Report

Medicine

OPEN

The adult *HNRNPH1::ERG* positive acute myeloid leukemia with clear lower remission and worse prognosis

A case report and review of the literature

Fév 2025

Yanyan Lu, MS¹, Rui Wei, MS², Jianlan Li, MS², Liangrong Xu, MD, PhD^{1*}

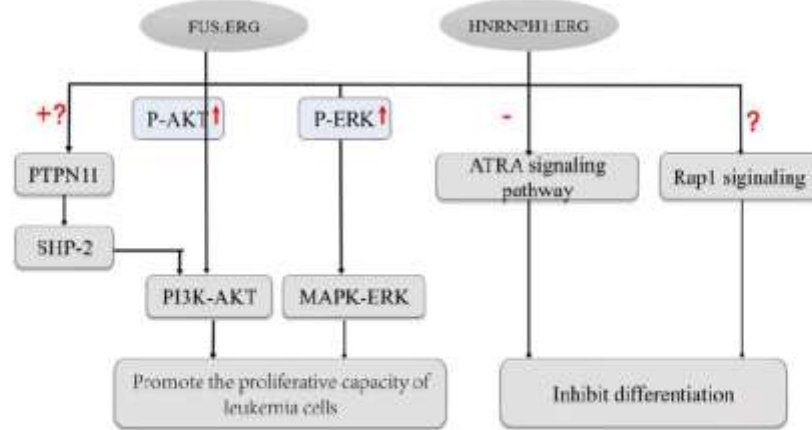
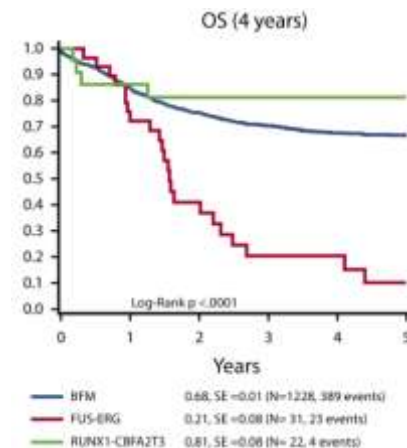


Figure 6. Leukemogenic mechanism of *FUS::ERG* and *HNRNPH1::ERG*. Red "plus" symbol indicates the cooperative relationship; red "minus" symbol represents the inhibitive relationship; red "question" mark represents unclearly detailed regulatory mechanisms. Red "up" arrow represents upregulation. *PTPN11* encodes the tyrosine protein kinase SHP-2 which serves as one of the upstream signaling molecules of the PI3K-AKT signaling pathway. Whether *PTPN11* mutation frequently co-occur with *FUS::ERG* positivity and the regulatory mechanism is unclear. Nevertheless, it has not yet been discovered that *HNRNPH1::ERG* fusion gene positive and *PTPN11* mutation coexist together in AML. The *FUS-ERG* fusion protein participates in the regulation of the MAPK-ERK and PI3K-AKT signaling pathways by upregulating P-ERK and P-AKT, which promotes the proliferation of leukemia cells. The *FUS-ERG* occupies genomic regions bound by the nuclear receptor heterodimer RXR:RARα, inhibiting the ATRA signaling pathway. The *FUS::ERG* may involve in the Rap1 signaling pathway to inhibit myeloid differentiation, by which mechanism is unclear. The chimeric proteins of *HNRNPH1::ERG* shares the same functional structural domains as *FUS::ERG*, which is considered the same leukemogenic mechanism. AML = acute myeloid leukemia.

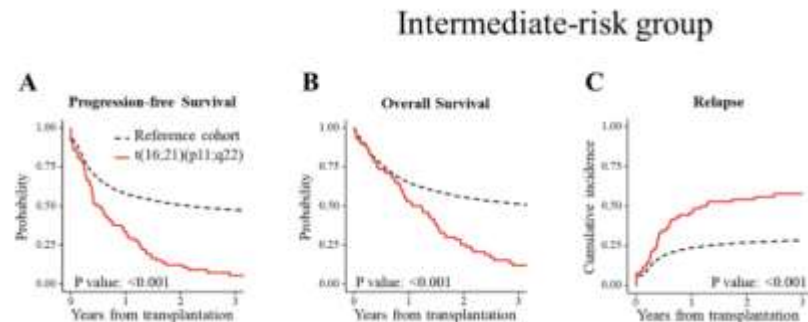
Transcrits *FUS::ERG* et *HNRNPH1::ERG*

- LAM du sujet jeune
- Mécanisme génétique similaire
- Mauvais pronostic ? Rechutes ++
- *FUS::ERG* 1% des LAM
- Déplacement de la fixation de FUS-ERG par l'ATRA *in vitro*
- Intermédiaire selon ELN 2022 (par défaut)

→ Même entité ? Entité à distinguer OMS/ELN ?
→ Intérêt de colliger les cas en multicentrique ?



Pediatric AML – 32 cas *FUS::ERG*
MRD non prédictive, RC 87%, 74% de rechute à 4 ans
Noort et al., Blood (2018)



Transplant outcomes within each of the intermediate- and poor-risk subgroups.
Mitsuyuki et al., Leukemia (2024)

Proposition étude HELAM

- Etude rétrospective multicentrique
- Cas adultes et pédiatriques
- LAM avec fusion *HNRNPH1::ERG* (RNA-seq, Bionano...) ou *FUS::ERG* (t(16;21) au caryotype)
- Objectif: décrire et comparer les caractéristiques clinico-biologiques des LAM avec des deux réarrangements
 - Profil clinique
 - Caractéristiques cytologiques et phénotypiques des blastes
 - Type et fréquence des anomalies cytogénétiques additionnelles
 - Paysage mutationnel
 - Caractéristiques moléculaires du réarrangement : points de cassure

Proposition étude HELAM

- Déclaration CNIL OK
- Avis positif du comité d'éthique
- Lettre d'information fournie si besoin (si pas d'information institutionnelle localement sur l'utilisation des données de santé)
- CRF

CONTACTS

Dr Margaux Wiber margaux.wiber@chu-angers.fr

Dr Laurane Cottin laurane.cottin@chu-angers.fr

Laboratoire d'Hématologie – Bâtiment IBS

CHU d'Angers

4 rue Larrey 49933 ANGERS CEDEX 09

Tel: 02 41 35 34 03 – 02 41 35 53 53 (secrétariat)