

KMT2A-PTD

Une anomalie accessible à la cartographie optique du génome



Article

Detection of *KMT2A* Partial Tandem Duplication by Optical Genome Mapping in Myeloid Neoplasms: Associated Cytogenetics, Gene Mutations, Treatment Responses, and Patient Outcomes

Qing Wei ¹, Shimin Hu ¹, Jie Xu ¹, Sanam Loghavi ¹, Naval Daver ², Gokce A. Toruner ¹, Wei Wang ¹, L. Jeffrey Medeiros ¹ and Guilin Tang ^{1,*}

¹ Department of Hematopathology, MD Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, TX 77030, USA; qwei1@mdanderson.org (Q.W.); shu1@mdanderson.org (S.H.); jxu9@mdanderson.org (J.X.); sloghavi@mdanderson.org (S.L.); gatoruner@mdanderson.org (G.A.T.); wwang13@mdanderson.org (W.W.); ljmedeiros@mdanderson.org (L.J.M.)

² Department of Leukemia, MD Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, TX 77030, USA; ndaver@mdanderson.org

* Correspondence: gtang@mdanderson.org

KMT2A (11q23): Un gène central de la régulation hématopoïétique

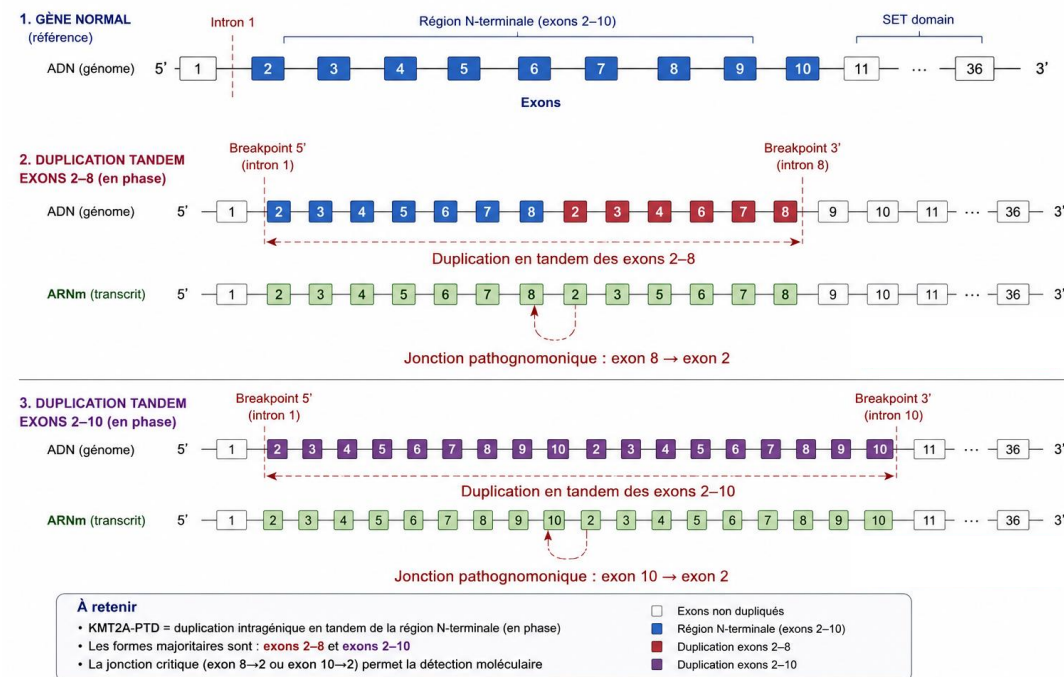
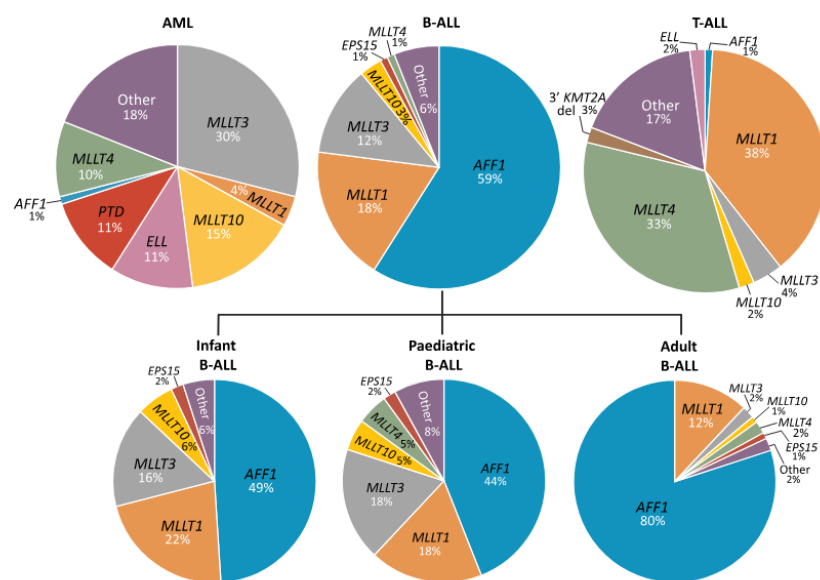
- Méthylation de la lysine 4 de l'histone 3 (H3K4) des régions promotrices des gènes cibles
- Large éventail de cibles notamment *HOXA* et *MES1*

Réarrangements

> 100 partenaires de fusion

duplication intragénique en tandem

probablement sous-détectée, car difficilement accessible aux outils conventionnels



Qu'est-ce que l'anomalie *KMT2A*-PTD ?

Duplication intragénique en phase dans la région N-terminale

Points de cassure souvent dans les séquences introniques adjacentes aux **exons 2 à 8 ou 10**

5 à 10% des LAM / **3 à 5%** des NMD

Pic 60-80 ans



Ce n'est pas l'évènement driver

un événement souvent précoce, parfois fondateur, mais rarement suffisant seul.

nécessite des hits coopératifs pour la leucémogénèse
Complète

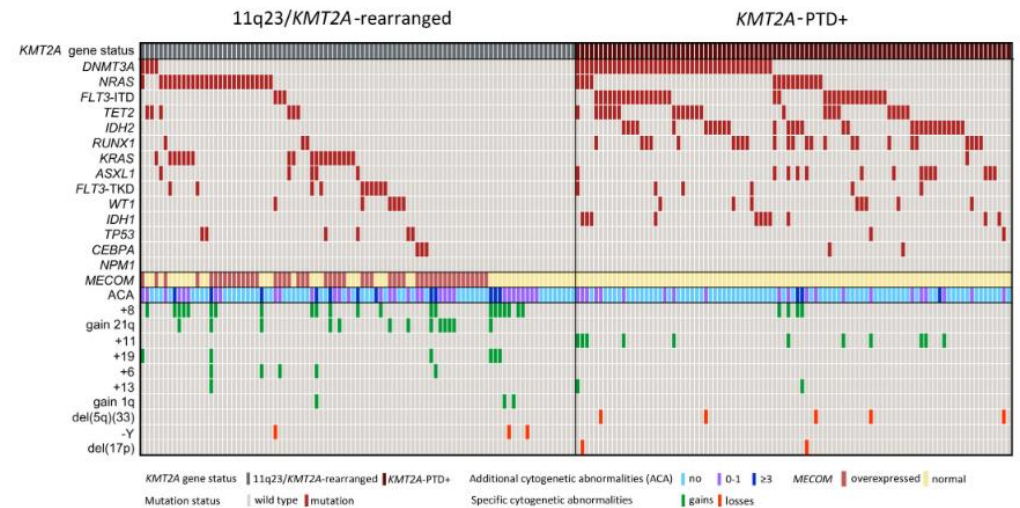
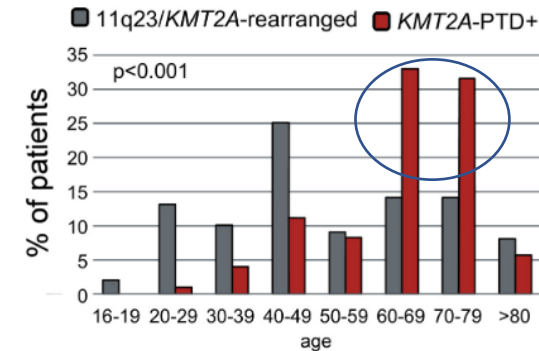
KMT2A-PTD peut être acquise lors de la transformation
d'un NMD en LAM

Profil type :

LAM à caryotype normal ou avec **+11**

FLT3-ITD / *RAS*

DNMT3A, *IDH1/2*, *RUNX1*, spliceosome



Pourquoi rechercher l'anomalie *KMT2A*-PTD ?

Pronostic :

controversé dans la LAM
associé à EB, risque élevé de LAM et OS plus faible dans le NMD : caractéristique moléculaire à haut risque de **I'IPSS-M**

Ye, BMJ Open 2023
Bernard, NEJM Evid. 2022

Inhibiteurs de Menin

KMT2A-PTD n'était pas inclus dans les essais pivots initiaux
KMT2A-PTD et *KMT2A*-r partagent une dépendance à l'axe **menin–KMT2A** => Les profils transcriptionnels sont proches (signature HOXA/MEIS1) => donc **sensibilité théorique aux inhibiteurs de menine**
KMT2A-PTD pourrait appartenir au spectre émergent des « HOX-AML »

Allogreffe

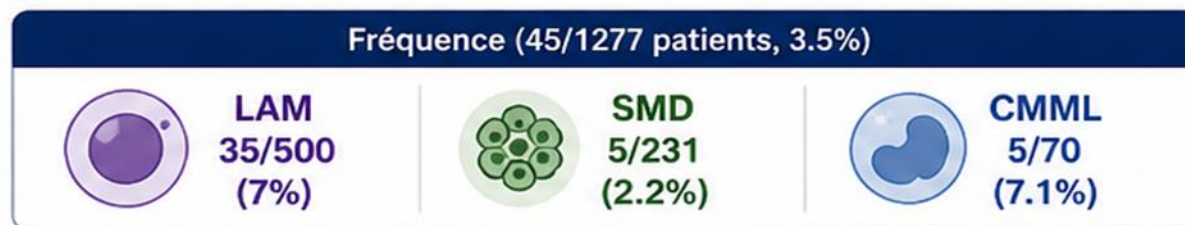
Allogreffe et *FLT3*-ITD :
variables indépendantes associées à l'OS

Table 2. Multivariate analysis						
Variables	OS			LFS		
	HR (IC 95%)	Range	p-Value	HR (IC 95%)	Range	p-Value
Age < 60 vs. ≥60 years old	1.74	(0.77–3.91)	0.180	2.15	(0.99–4.67)	0.053
HSCT (yes vs. no)	2.35	(1.06–5.19)	0.034	2.36	(1.08–5.13)	0.031
<i>FLT3-ITD</i> (mut vs. wt)	0.29	(0.11–0.78)	0.014	0.27	(0.11–0.70)	0.007

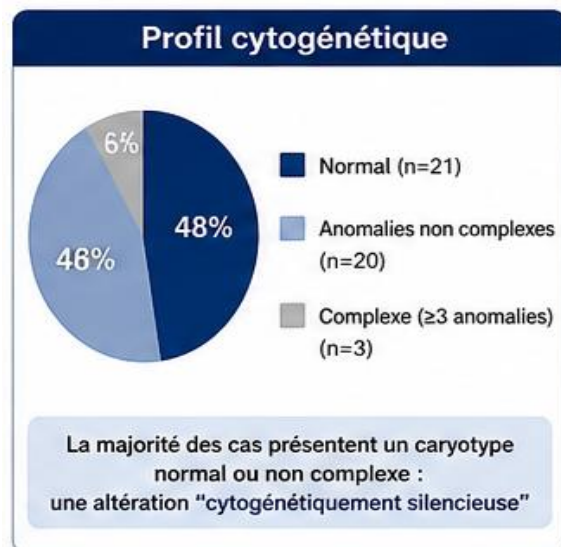
Bold was used to highlight statistically significant results.

Cohorte MD Anderson de 1277 patients
Toutes hémopathies confondues
Nov 2022-Oct 2024

Caryotype
OGM : RVA 1.8.2
PCR Multiplex FLT3
Panel NGS myéloïde 81 gènes
Archer RNA Fusion assay



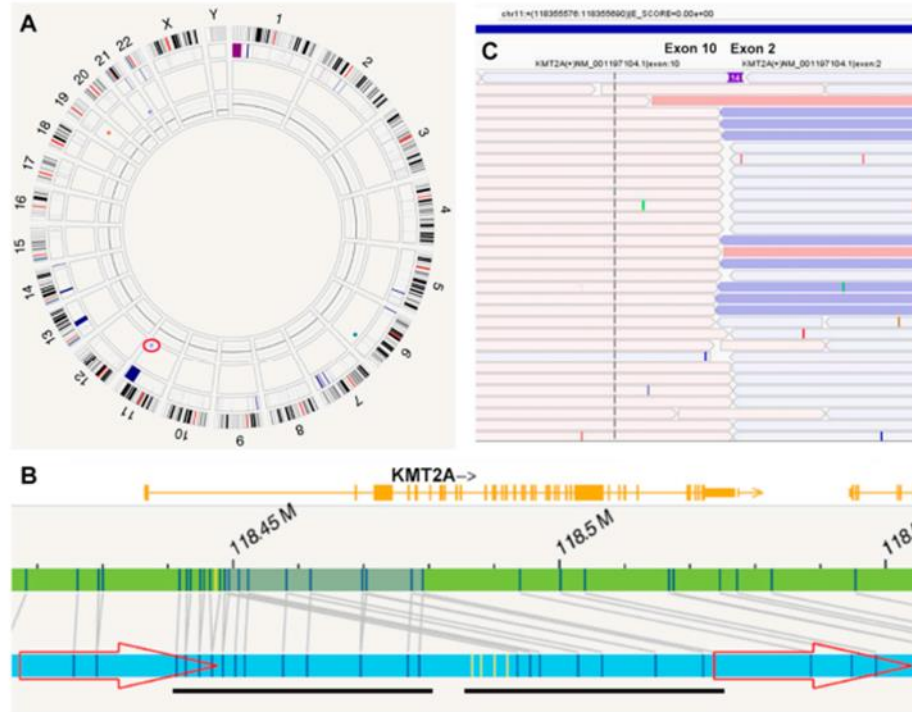
Médiane d'âge: 68 ans



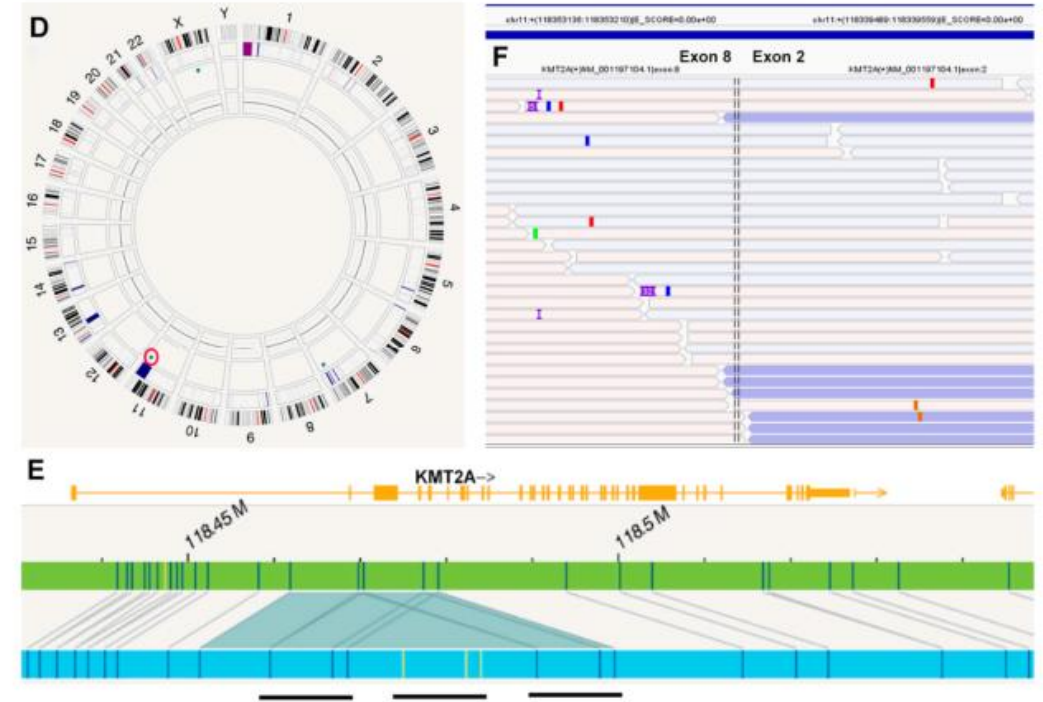
15 avec +11/+11q ont été identifiés, dont 6 (40 %) avec *KMT2A*-PTD

AML

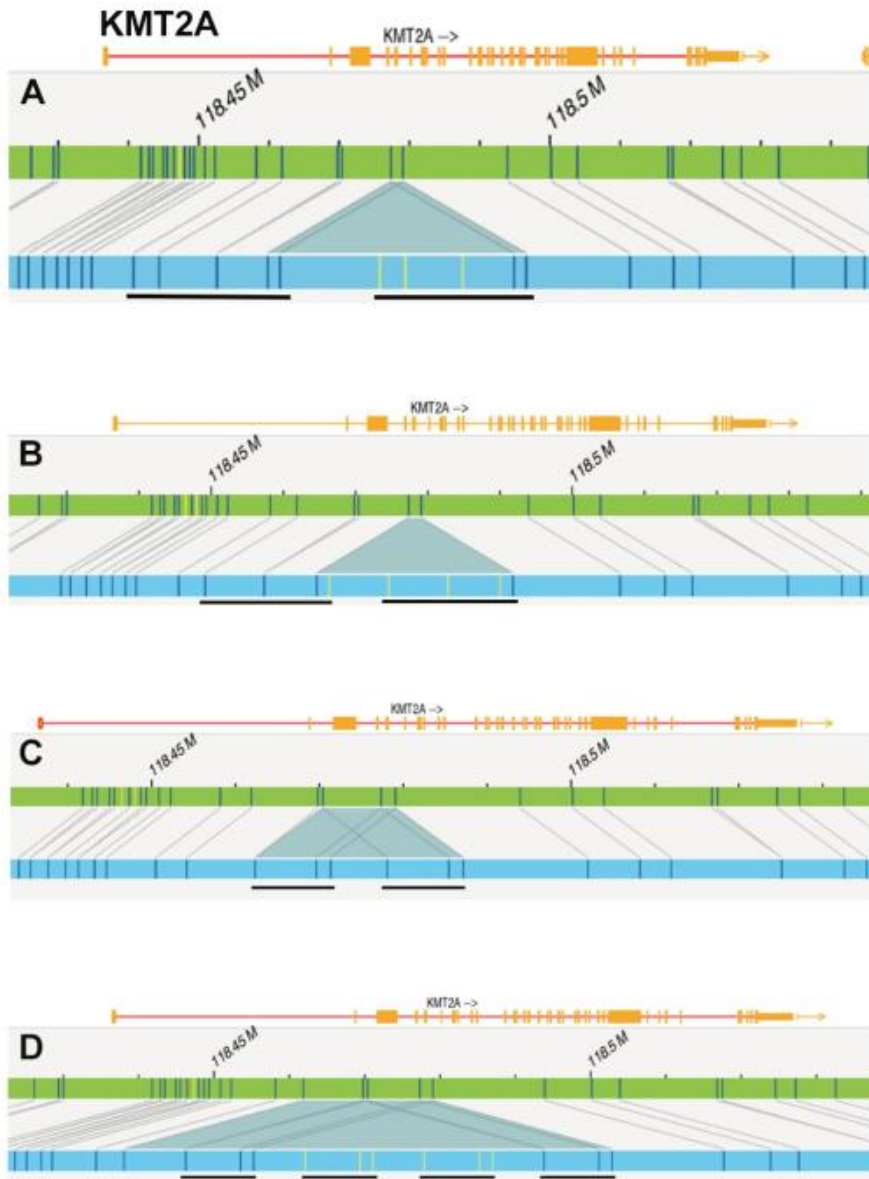
[illegible]



Duplication dup(11)(q23.3q23.3) : 4 cas



Insertion ins(11q23;?) dans 41 cas
= Répétition de séquences sur le profil des labels



Dans cette cohorte :

2 à 4 répétitions:

2 (58%) > 3 (38%) > 4 (4%)

RNA fusion pour 25 cas (55%)

2 grands types majoritaires :

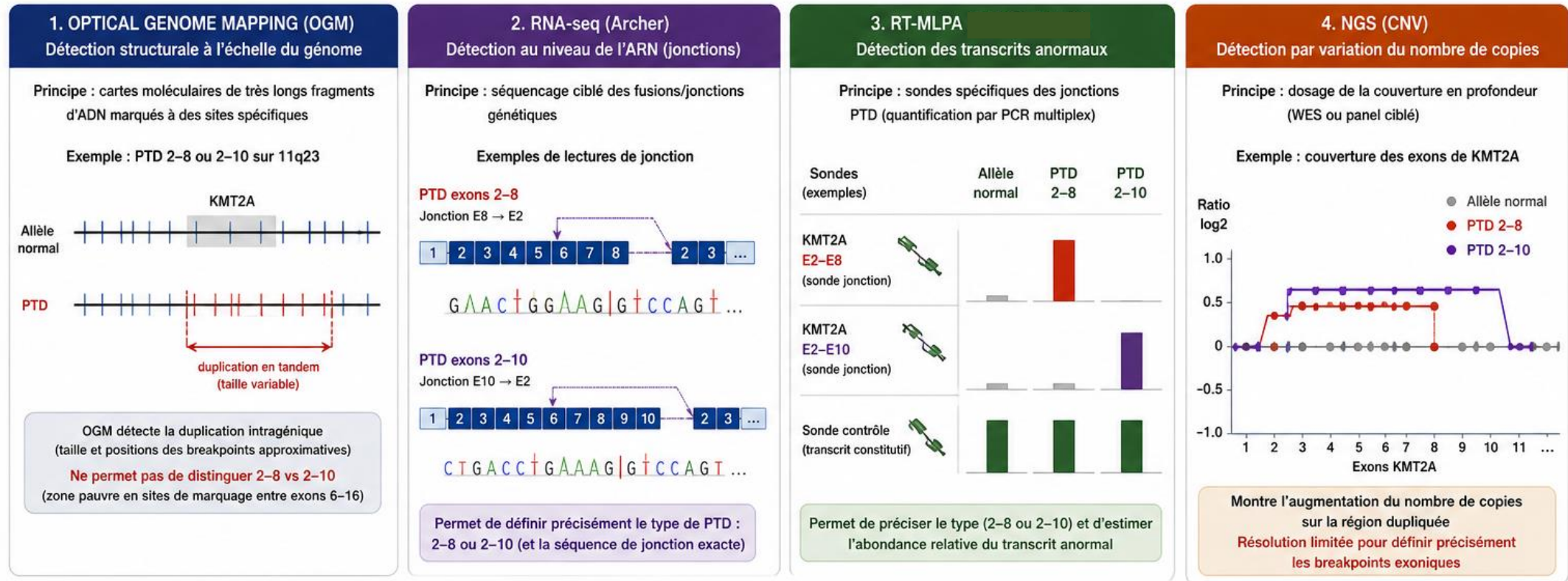
- **exons 2 → 8** (≈ 60%)
- **exons 2 → 10** (≈ 40%)

✓ Ce sont les formes “classiques” décrites dans la littérature

✓ Duplication **in-frame** dans la région N-terminale

Impossible de positionner précisément le breakpoint exonique en raison d'une **zone pauvre en labels entre exons 6 et 16** donc impossible de trancher entre exon 8 vs exon 10 comme borne distale

Quelle technique pour rechercher l'anomalie *KMT2A*-PTD ?



Méthode	OGM	RNA-seq (Archer)	RT-MLPA	NGS (CNV)
Détecte la PTD <i>KMT2A</i> ?	✓✓✓ (excellente sensibilité)	✓✓✓ (excellente sensibilité)	✓✓✓ (excellente sensibilité)	✓✓ (bonne sensibilité)
Définit précisément le type (2-8 vs 2-10) ?	✗ Non	✓✓✓ Oui (référence)	✓✓ Oui	✗ Limité (résolution dépend de la couverture)
Nature de l'information	Structure du génome (ADN)	Jonction de l'ARN (séquence exacte)	Quantification de transcrits spécifiques	Variation du nombre de copies (ADN)
Forces principales	Analyse haploïde, non biaisée, détection de toutes les SV à grande échelle	Typage précis et caractérisation de la jonction	Méthode simple, sensible et quantitative pour usage clinique	Accessible, applicable sur WES / panels, donne une estimation du CN
Limites principales	Résolution limitée dans <i>KMT2A</i> (impossible 2-8 vs 2-10)	Nécessite ARN de bonne qualité / analyse bioinformatique	Ne détecte que les jonctions connues (2-8 et 2-10)	Résolution limitée, dépend de la profondeur et de la densité des sondes

- ◆ **Le NGS est un excellent outil de dépistage**, mais peut générer des faux positifs en présence de réarrangements complexes de *KMT2A* avec perte des séquences 3' (ex. fusions *KMT2A::MLLT10* ou *KMT2A::ELL*).
- ◆ **La MLPA constitue une méthode de confirmation simple**, mais peut manquer certaines PTD atypiques lorsque la duplication n'implique pas la région ciblée par la sonde.
- ◆ **Le RNA-Seq confirme l'expression du transcrit *KMT2A*-PTD**, sans caractérisation précise de l'architecture génomique sous-jacente
- ◆ **L'OGM est actuellement la technique la plus spécifique et la plus informative**, permettant :
 - la visualisation directe de l'architecture de la PTD,
 - la distinction entre véritable *KMT2A*-PTD et réarrangement cryptique de *KMT2A*,
 - l'analyse de la taille, du nombre de copies.
- ➡ **En cas de résultat atypique ou discordant, l'OGM représente la méthode de référence pour confirmer et caractériser une *KMT2A*-PTD.**
- ➡ certaines limites persistent, notamment pour estimer précisément la taille de la duplication, les exons impliqués, le nombre de copies

