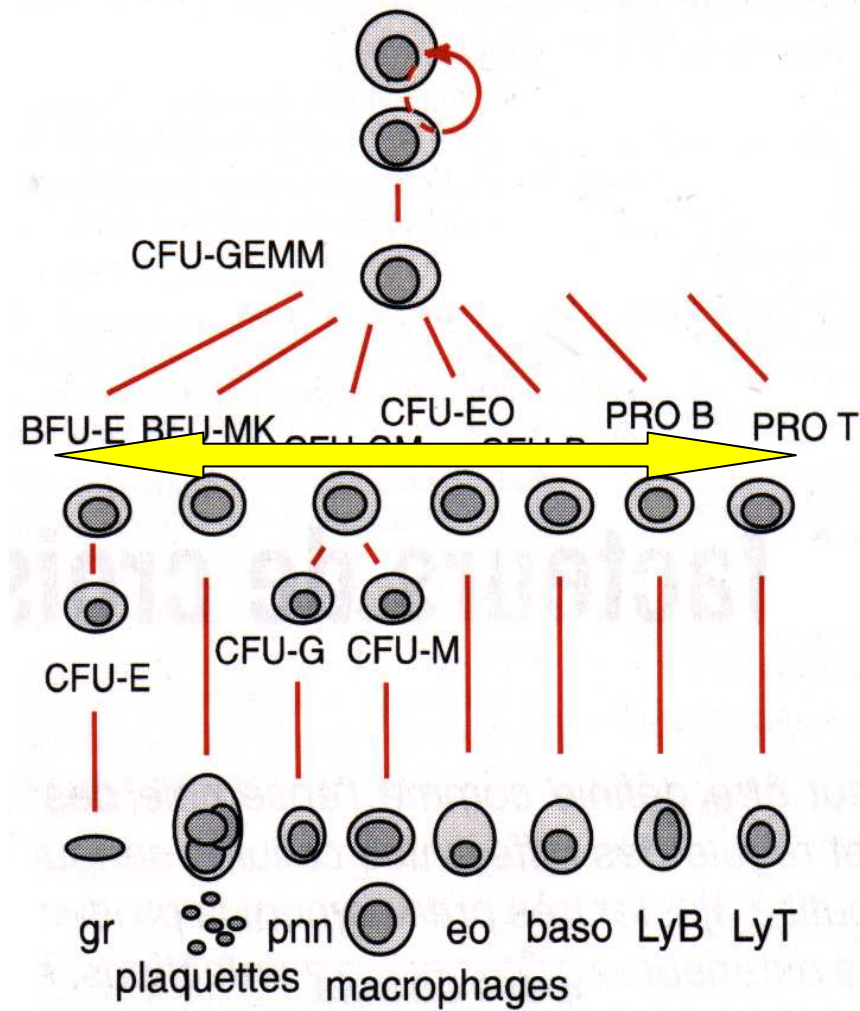


# **Approches génomiques des cancers**

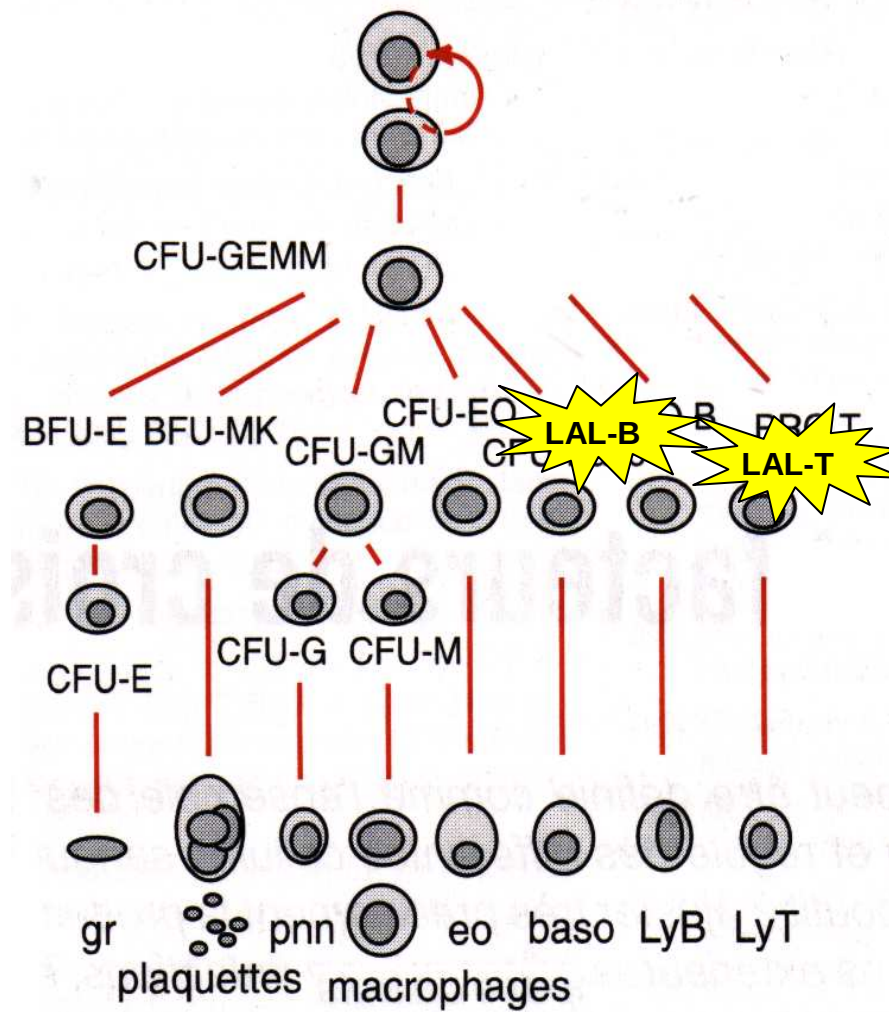
## **Exemple des leucémies aiguës**

**Jean Soulier**  
**Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Saint-Louis**

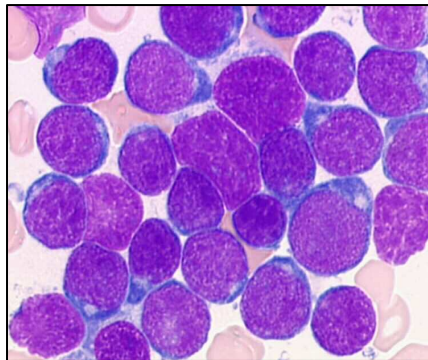
## Leucémies aiguës : prolifération de progéniteurs immatures



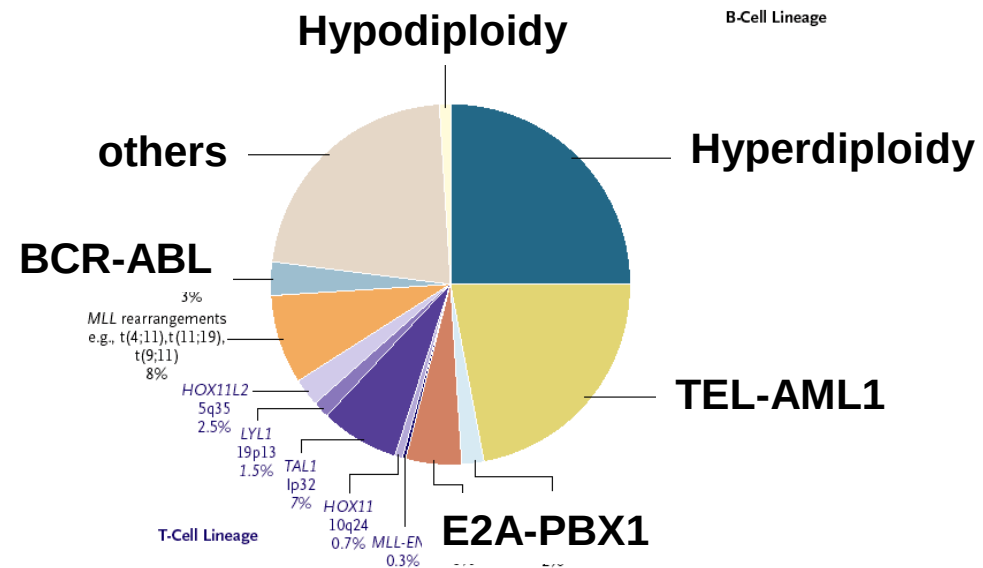
# Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)



# Hétérogénéité génétique des LAL

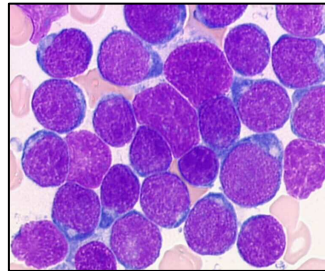


**LAL**

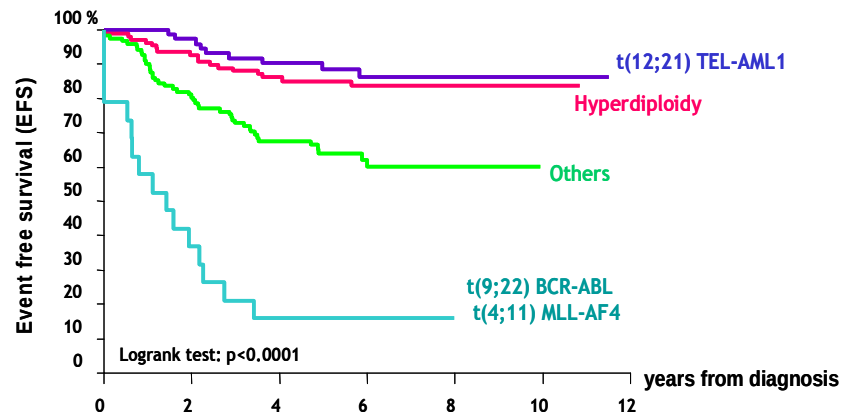


*Pediatric ALL, Pui, New Eng J Med 2004*

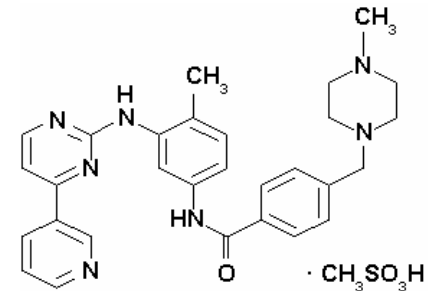
# L'hétérogénéité génétique des LAL est associée à des pronostics différents = différentes maladies avec traitements différents



- Traitement adapté à la gravité
- Parfois thérapie ciblée (Imatinib et BCR-ABL)

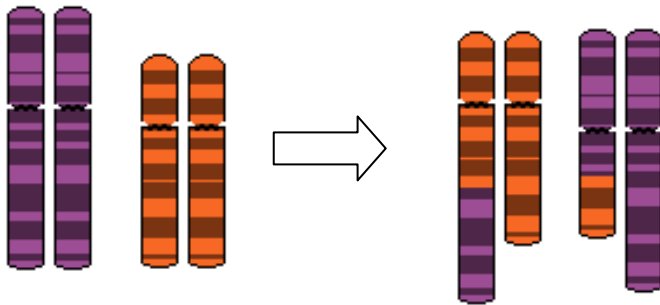


LAL B pédiatriques

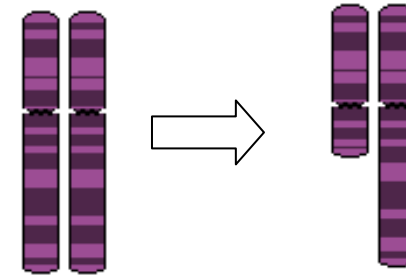


Imatinib

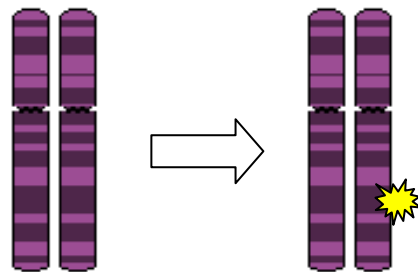
## Plusieurs types d'anomalies chromosomiques et moléculaires acquises dans les leucémies



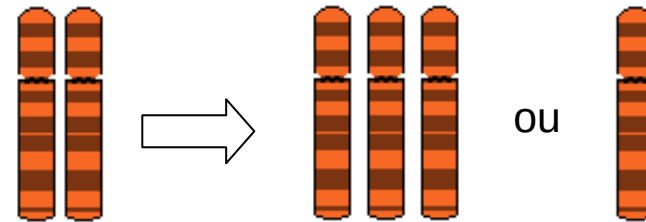
Translocation (ou inversion)



Délétion

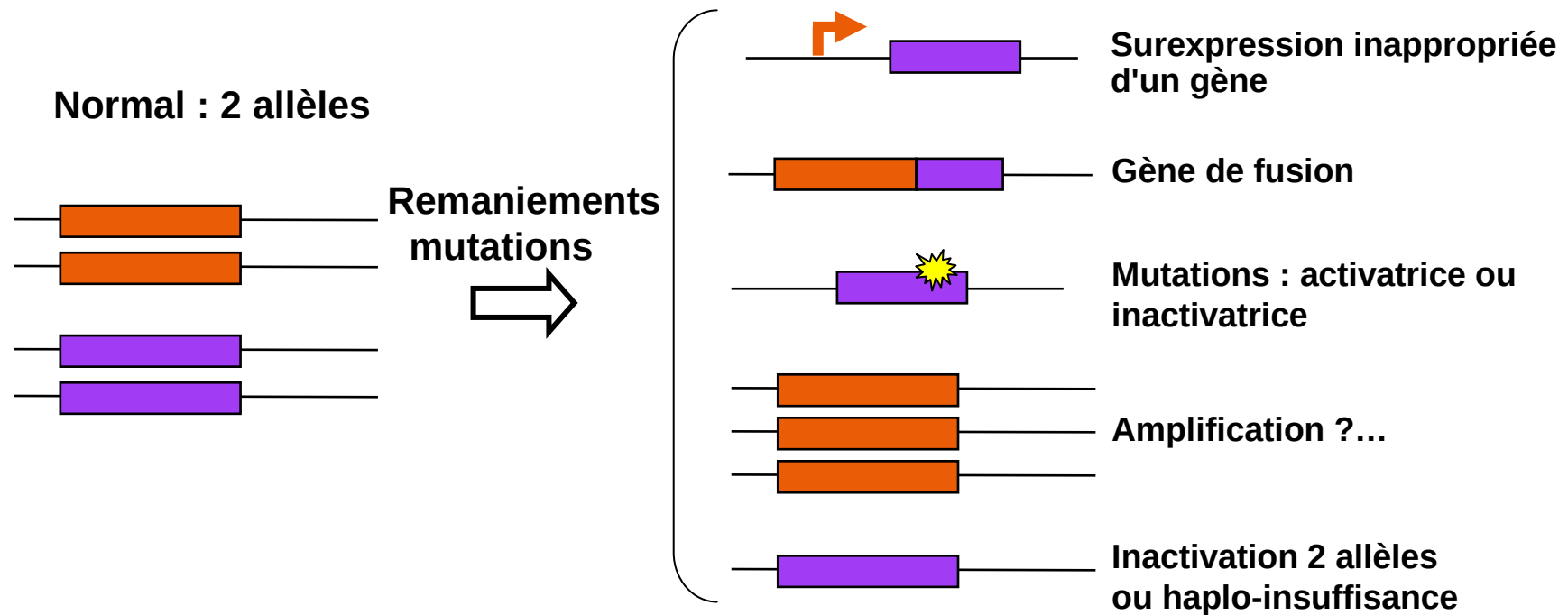


Mutation (indétectable sur le caryotype)



Trisomie(s) / monosomie  
Hyper / hypodiploidie  
Hyperploïdie(ps-tri, tétra)/ hypoploïdie

## Conséquences moléculaires des remaniements chromosomiques : modification de l'expression de gènes cibles



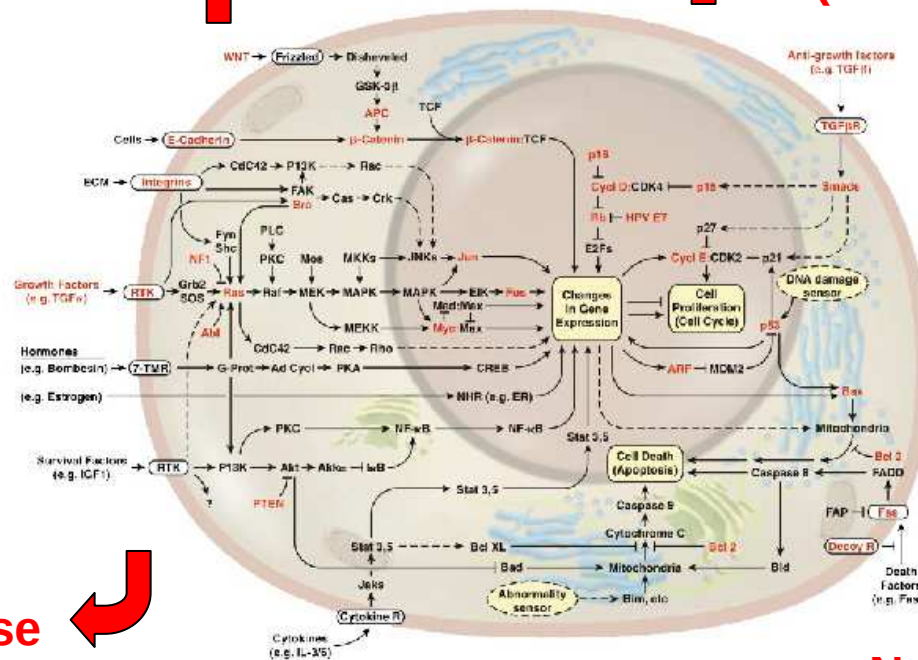
➔ ACTIVATION D'ONCOGENES

➔ INACTIVATION DE GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR  
(ANTI-ONCOGENES)

# Conséquences cellulaires des anomalies chromosomiques : acquisition du phénotype tumoral

Non différenciation

Prolifération  
(accumulation)



Auto-  
renouvellement

Non apoptose

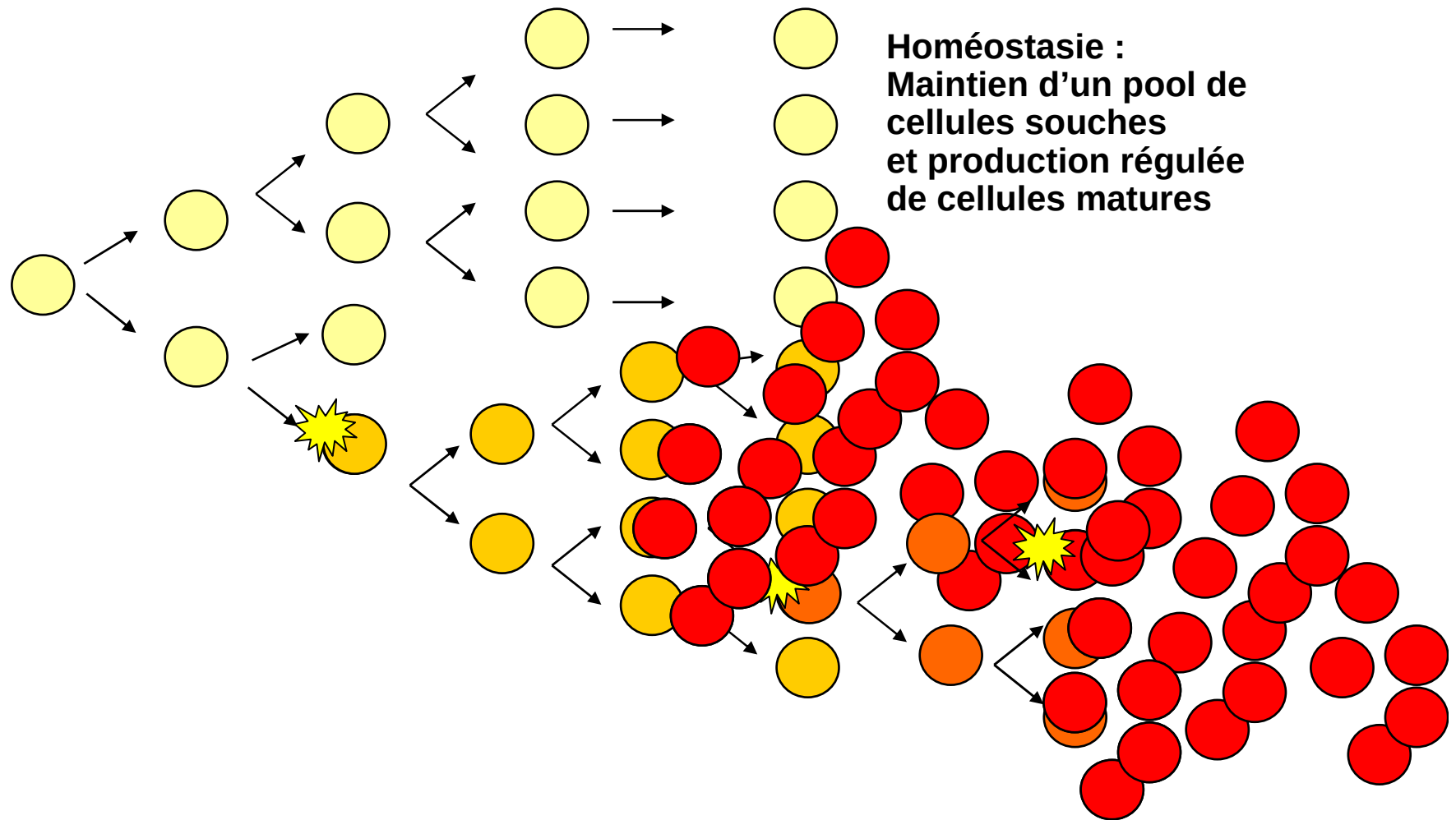
Non sénescence

D'après Hanahan et Weinberg, Cell 2000

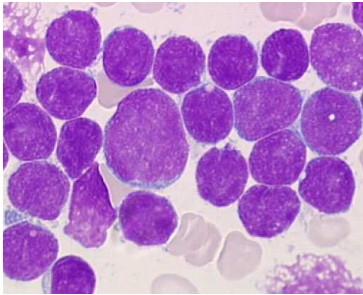


# Prolifération tumorale " néo-darwinienne "

## Oncogenèse multi-étape



# Conséquences pour l'organisme des remaniements chromosomiques

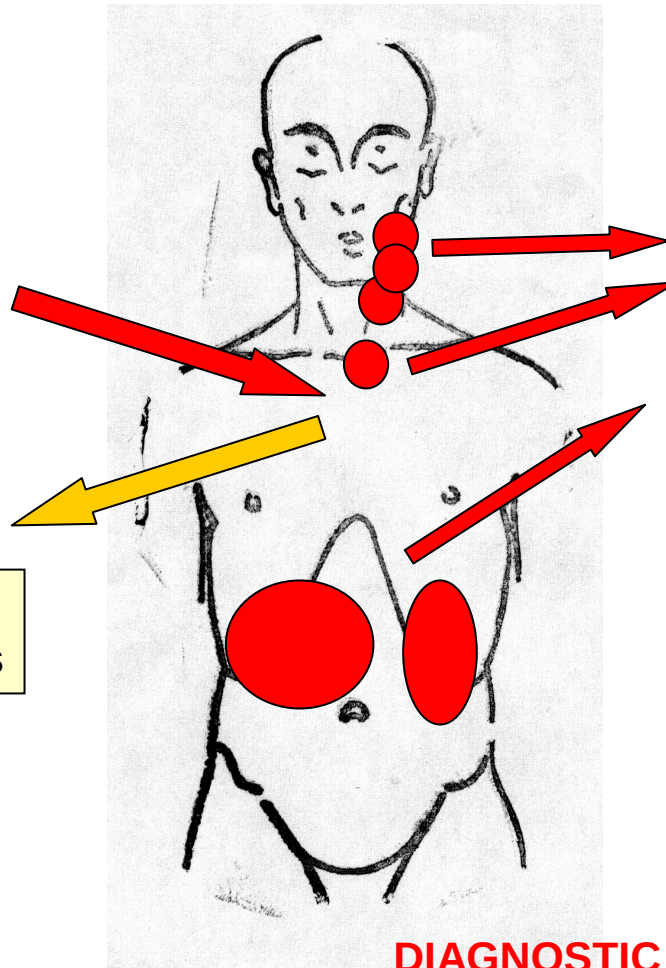


Prolifération médullaire de cellules blastiques

Atteinte de l'hématopoïèse normale : PN, GR, plaquettes



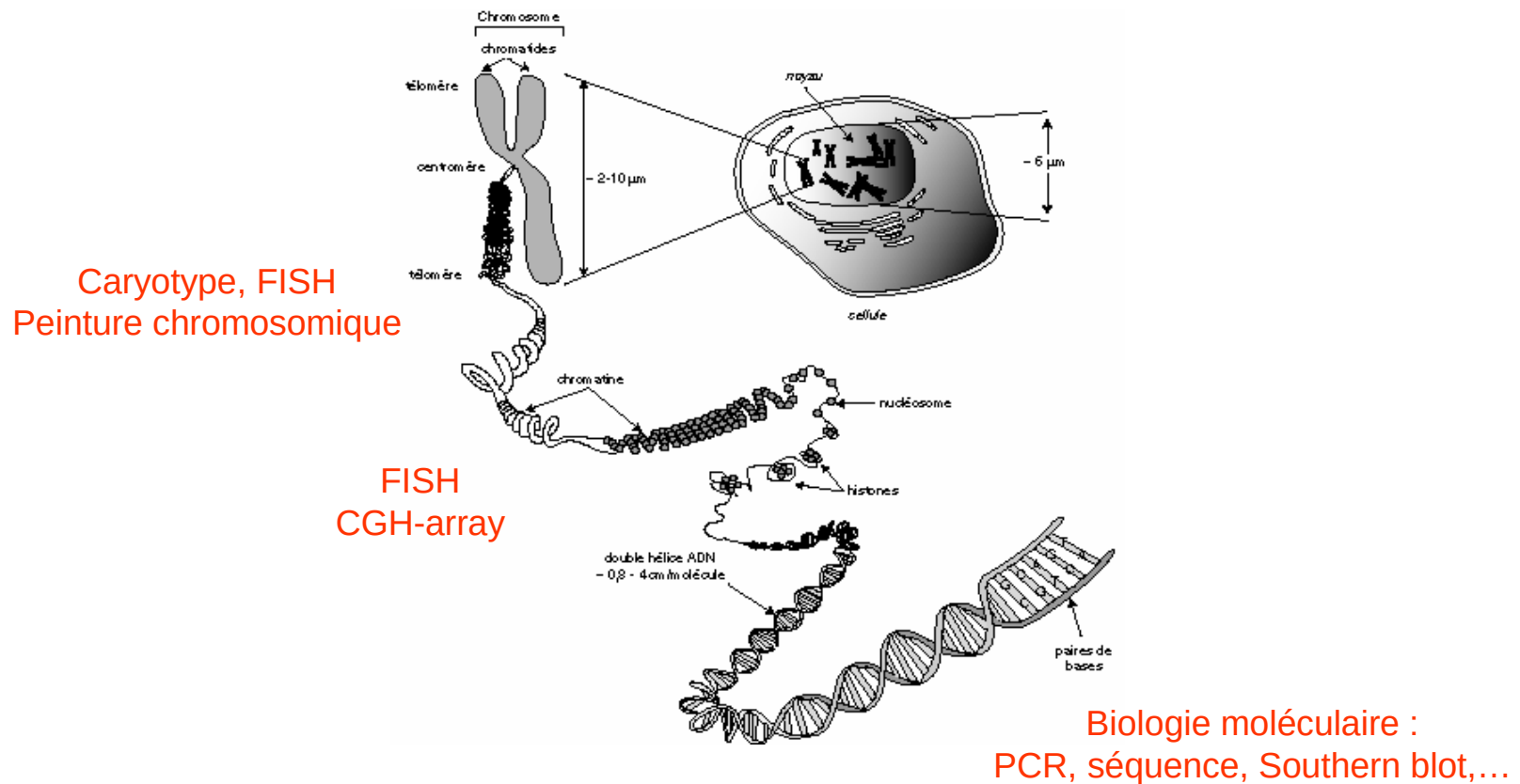
Syndrome d'insuffisance médullaire



Syndrome tumoral clinique et biologique

**DIAGNOSTIC : morphologique**  
**puis CARACTERISATION de la maladie**

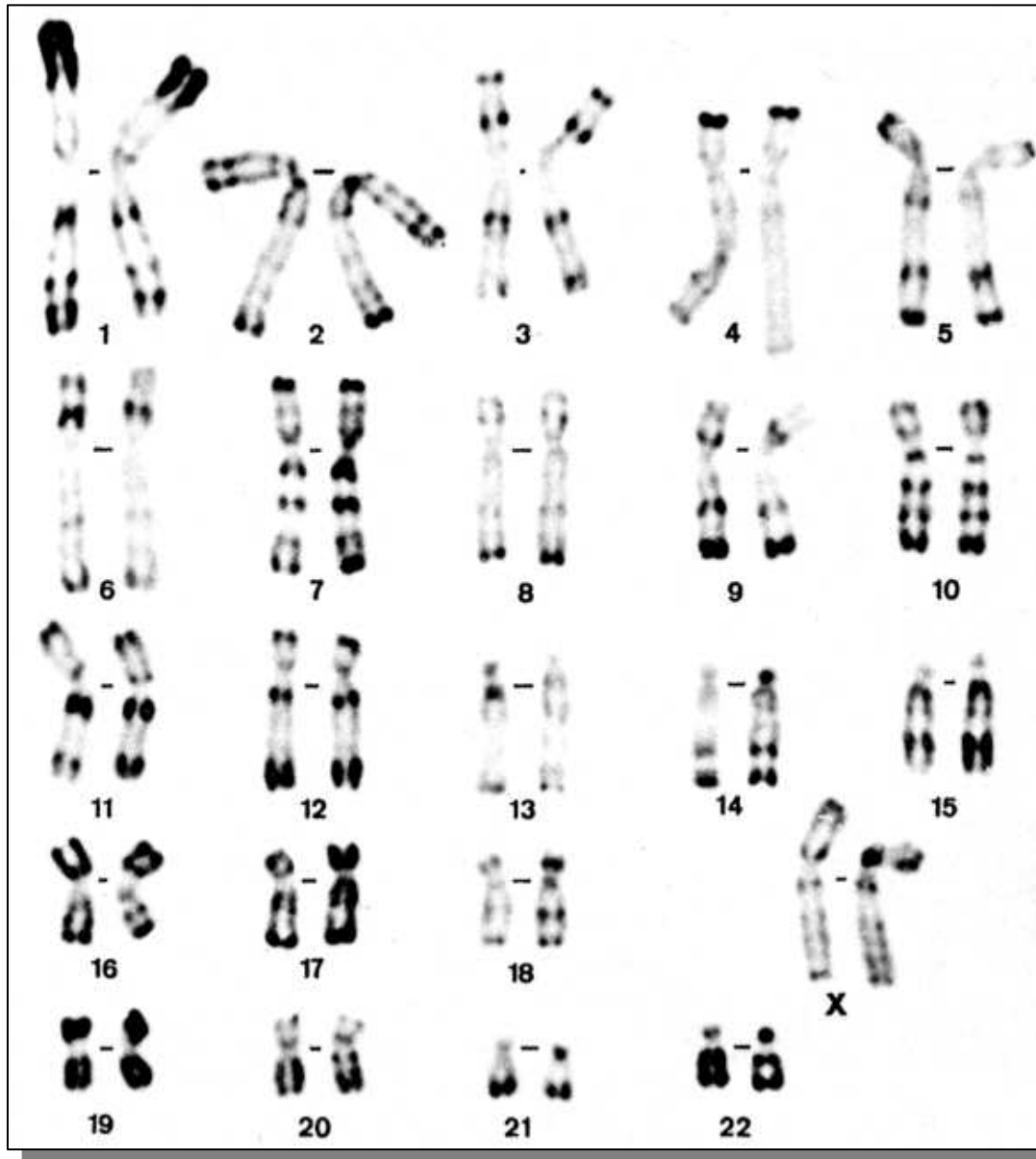
# Approches technologiques : cytogénétique conventionnelle et moléculaire (du chromosome à l'ADN)



# **Caryotype standard**

- **Technique :**
  - Mise en culture des cellules : fraîches
  - RPMI-SVF +/- stimulants
  - temps de culture : direct, 17h, 24h, 48h, 72h, 5 jours
  - colchicine : métaphases
  - choc hypotonique
  - fixation : Carnoy
  - étalement
  - traitement : bandes R, G, ...
  - coloration
- **Criblage de la lame et capture : photo ou numérique**
- **Classification et analyse**

# Caryotype normal



Environ 300 bandes  
Résolution: 10Mb

# Hyperdiploïdie

> 46 chromosomes par définition

25-30% enfants (pic 3-5 ans, F>M)

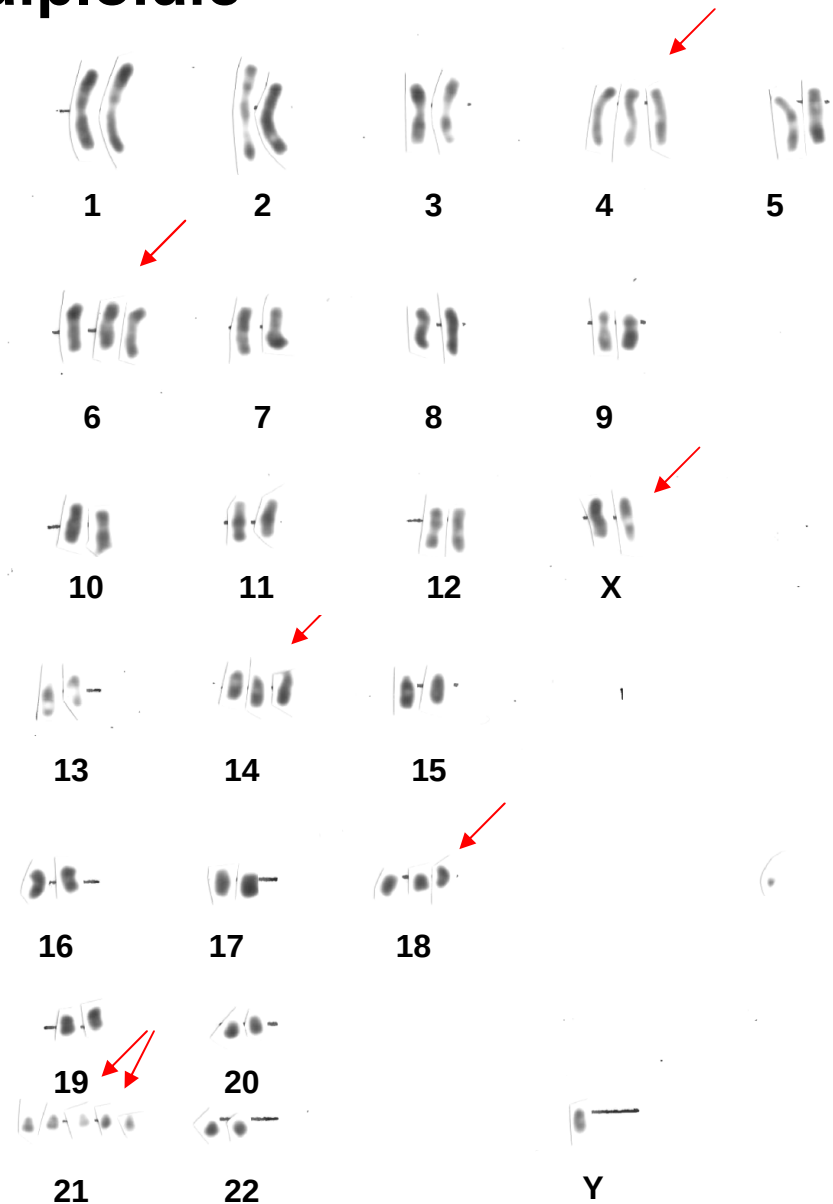
< 5% adultes

Trisomies, sauf 4 ou 5 x 21

bon pronostic

Formule chromosomique non aléatoire  
typiquement:

55, +X, +4, +6, +10, +14, +17, +18, +21, +21



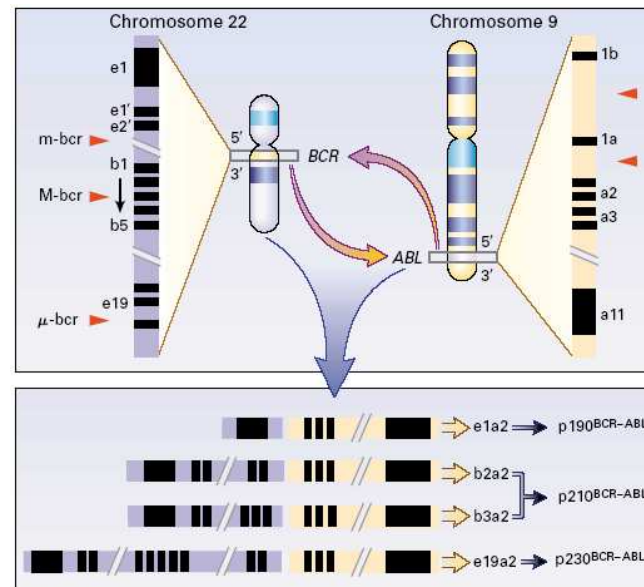
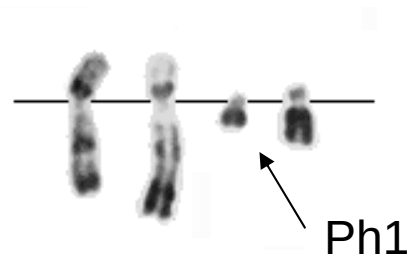
# t(9;22)(q34;q11)

~ 20-30% LAL adultes, rare chez l'enfant

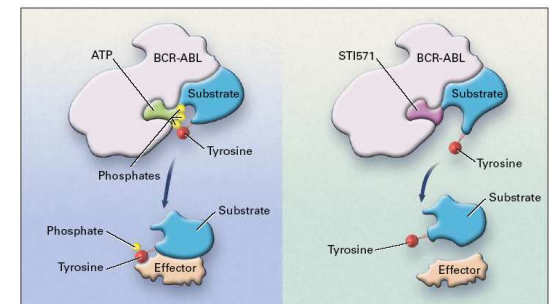
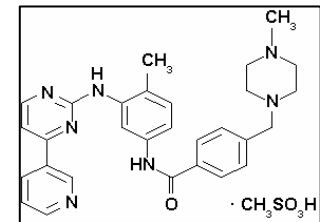
pronostic péjoratif

Fusion *BCR-ABL*

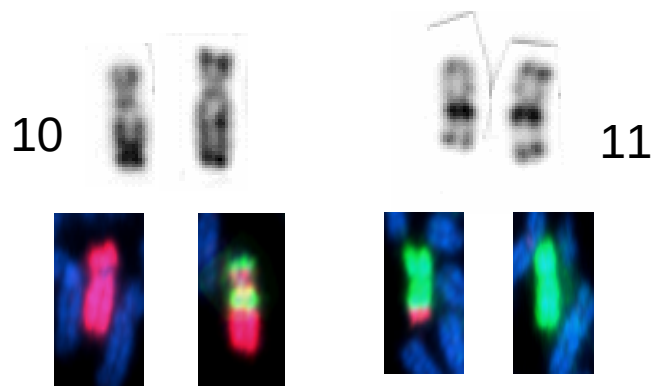
FISH ou BM



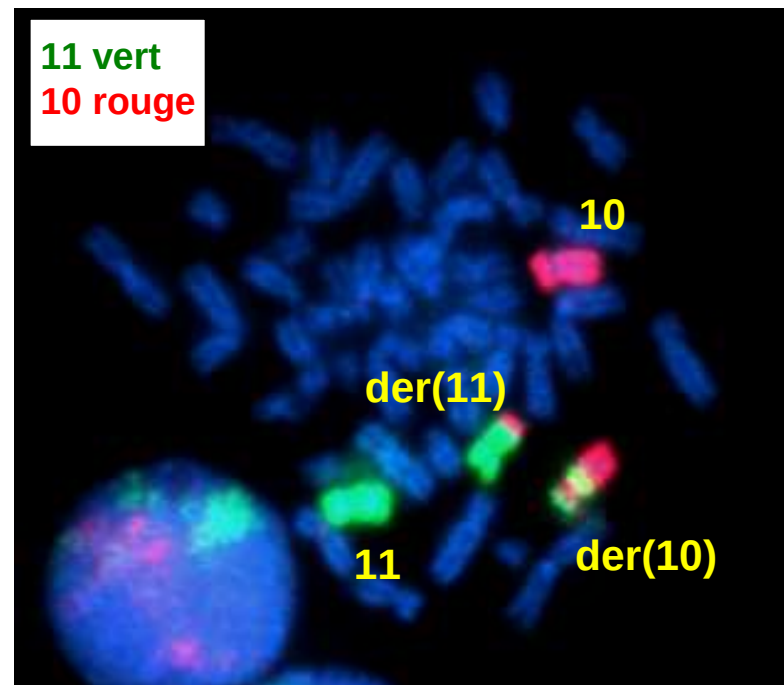
**Imatinib  
(Gleevec)**



# Peinture chromosomique

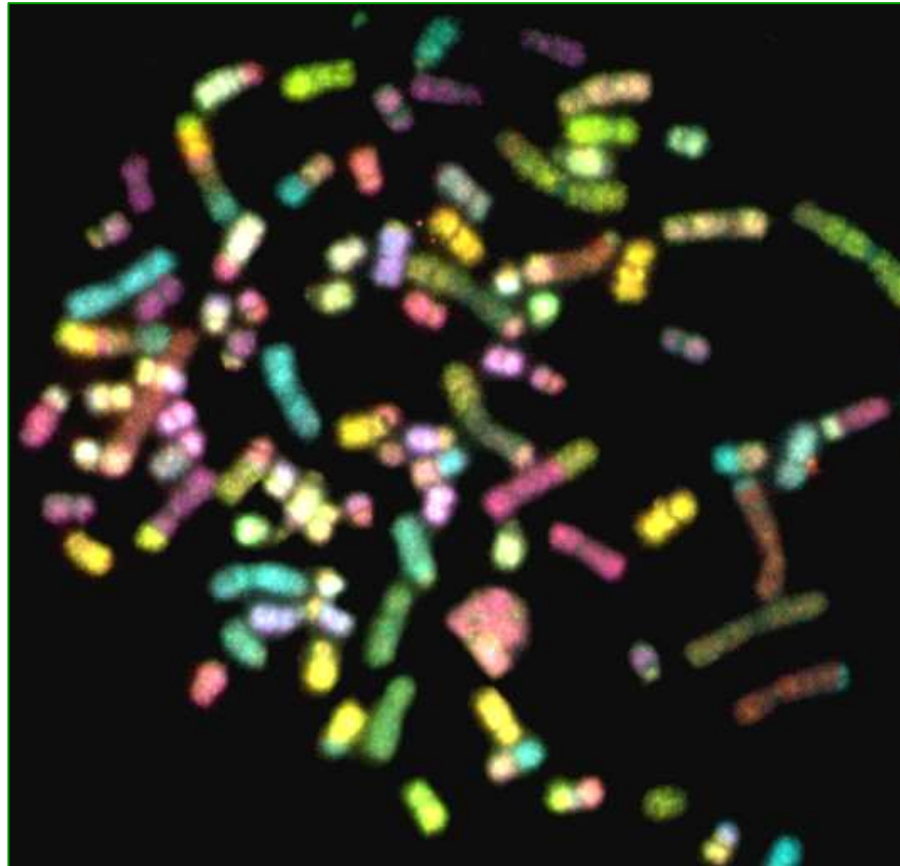


t(10;11)  $\Rightarrow$  AF10-MLL  
Enfant 5 ans, LAM5A





## **Caryotype 24 couleurs (M-FISH ou SKY)**



**Caryotypes complexes**

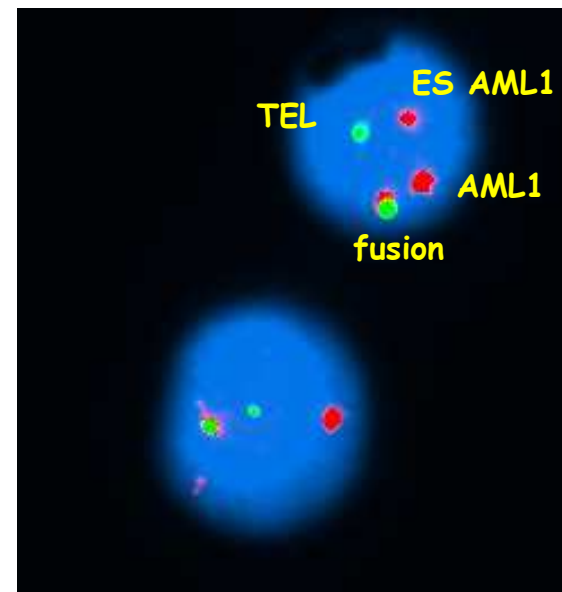
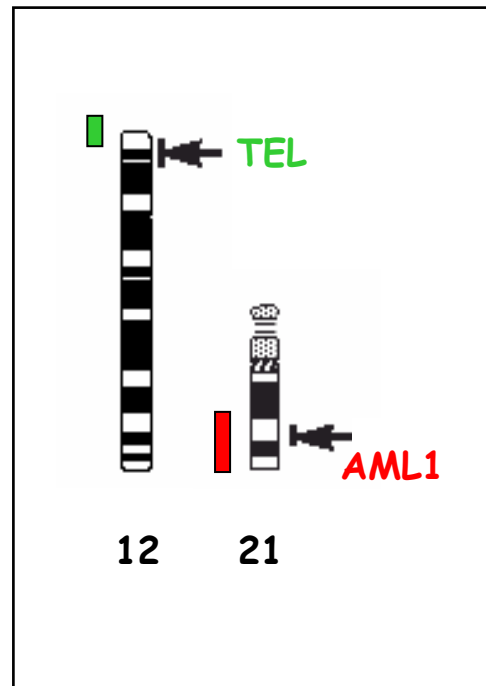
# FISH: exemple de la translocation t(12;21)(p12;q22)

~ 20% enfants

Cryptique

Bon pronostic, parfois rechutes tardives

Fusion *TEL-AML1*, délétion fréquente du deuxième allèle de TEL

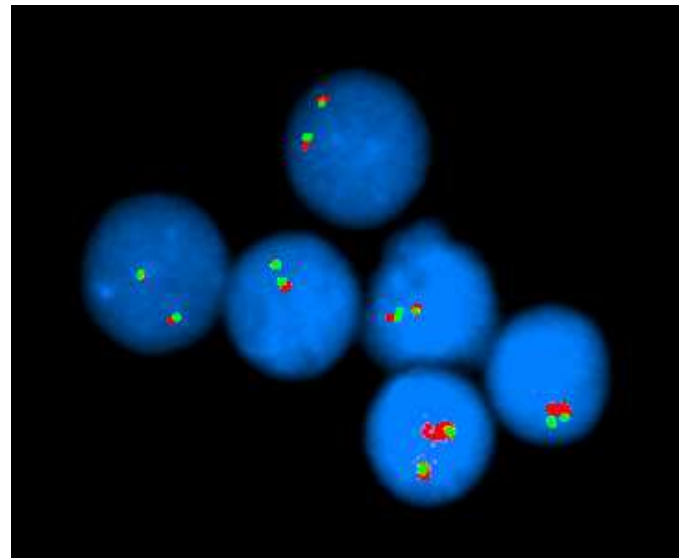
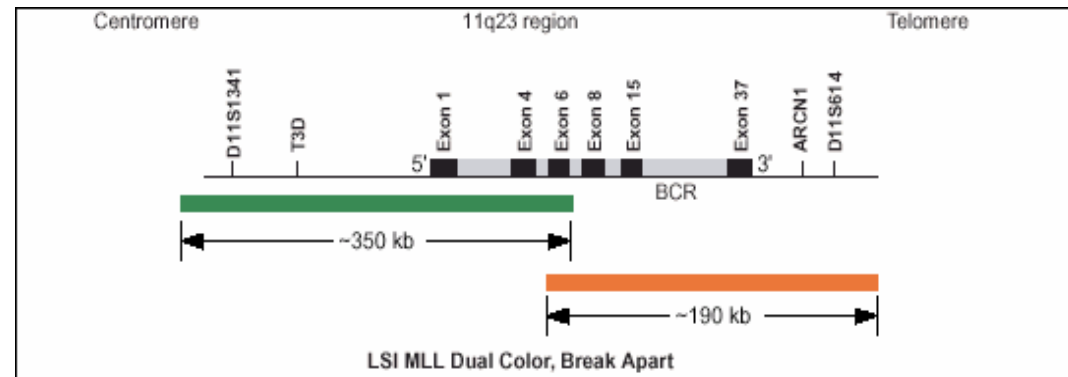


Sonde *AML1* splitée: ES

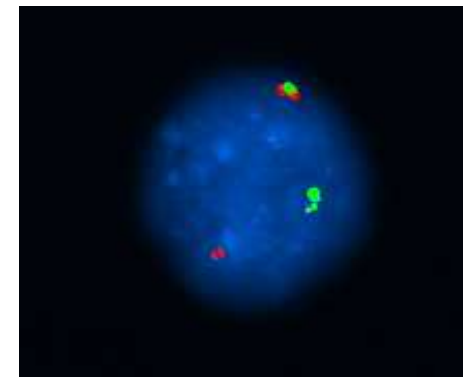
# Détection des translocations MLL par FISH



Chromosome 11



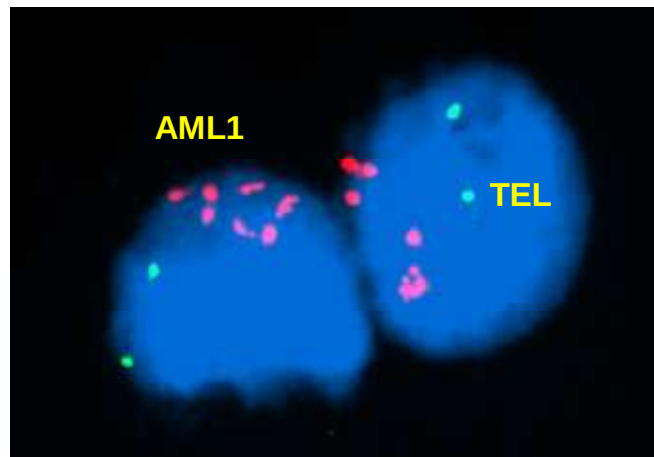
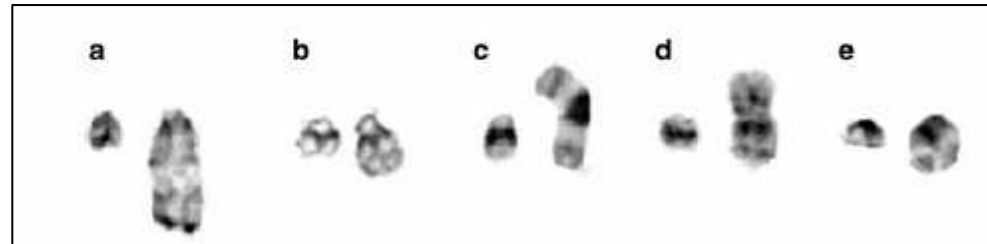
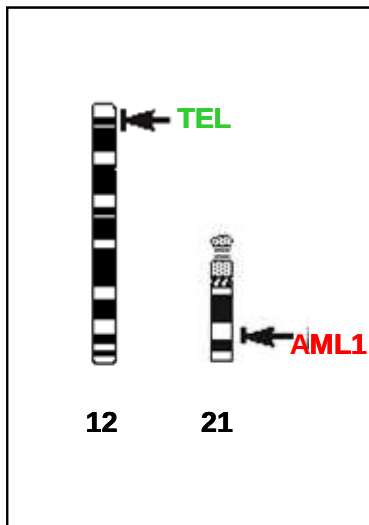
normal



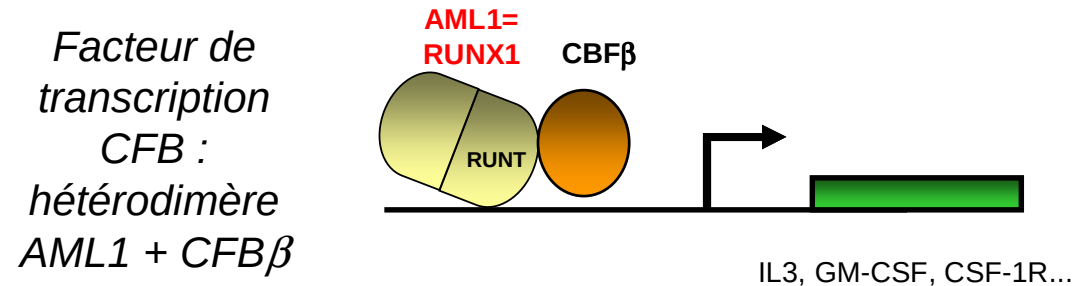
MLL réarrangé

## Amplification 21q22 (*AML1*?)

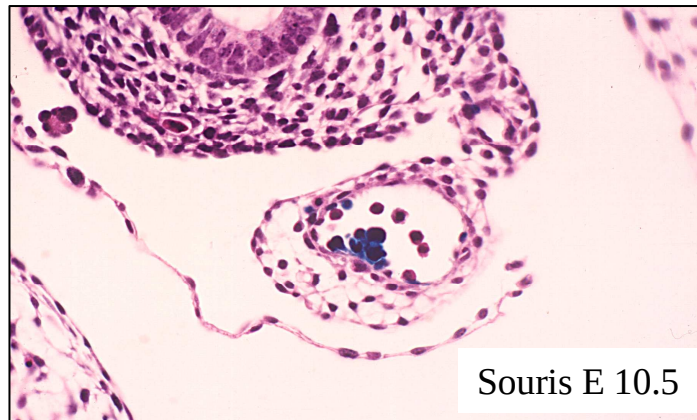
Enfants et adolescent : age median 11 ans  
Pauciblastiques  
Mauvais pronostic



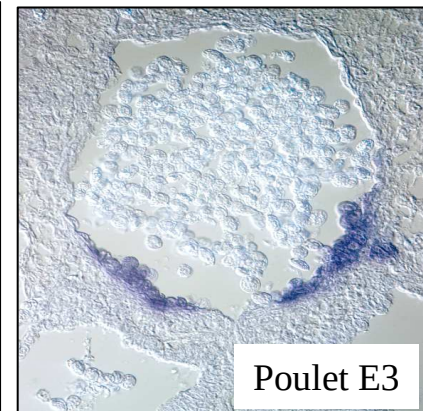
**L'oncogène *AML1*, comme *TAL1/SCL*, *LMO2* et *MYB*, est impliqué dans l'hématopoïèse embryonnaire et définitive (master gene)**



Expression de *aml1*, *scl* et *c-myb* dans les cellules souches hématopoïétiques précoces et les hémangioblastes



*Souris Aml1<sup>+LZ</sup>*

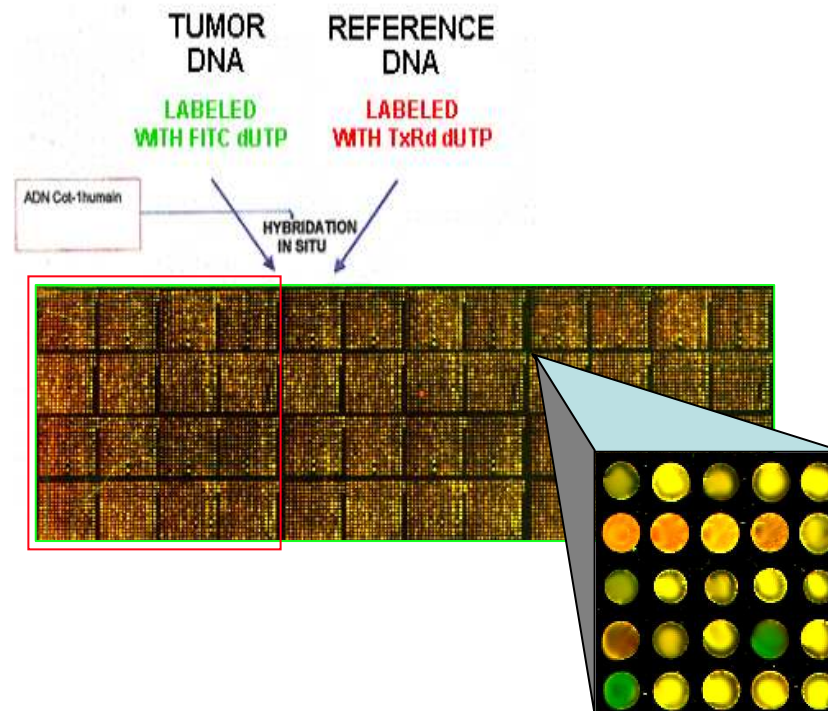


*T. Jaffredo*

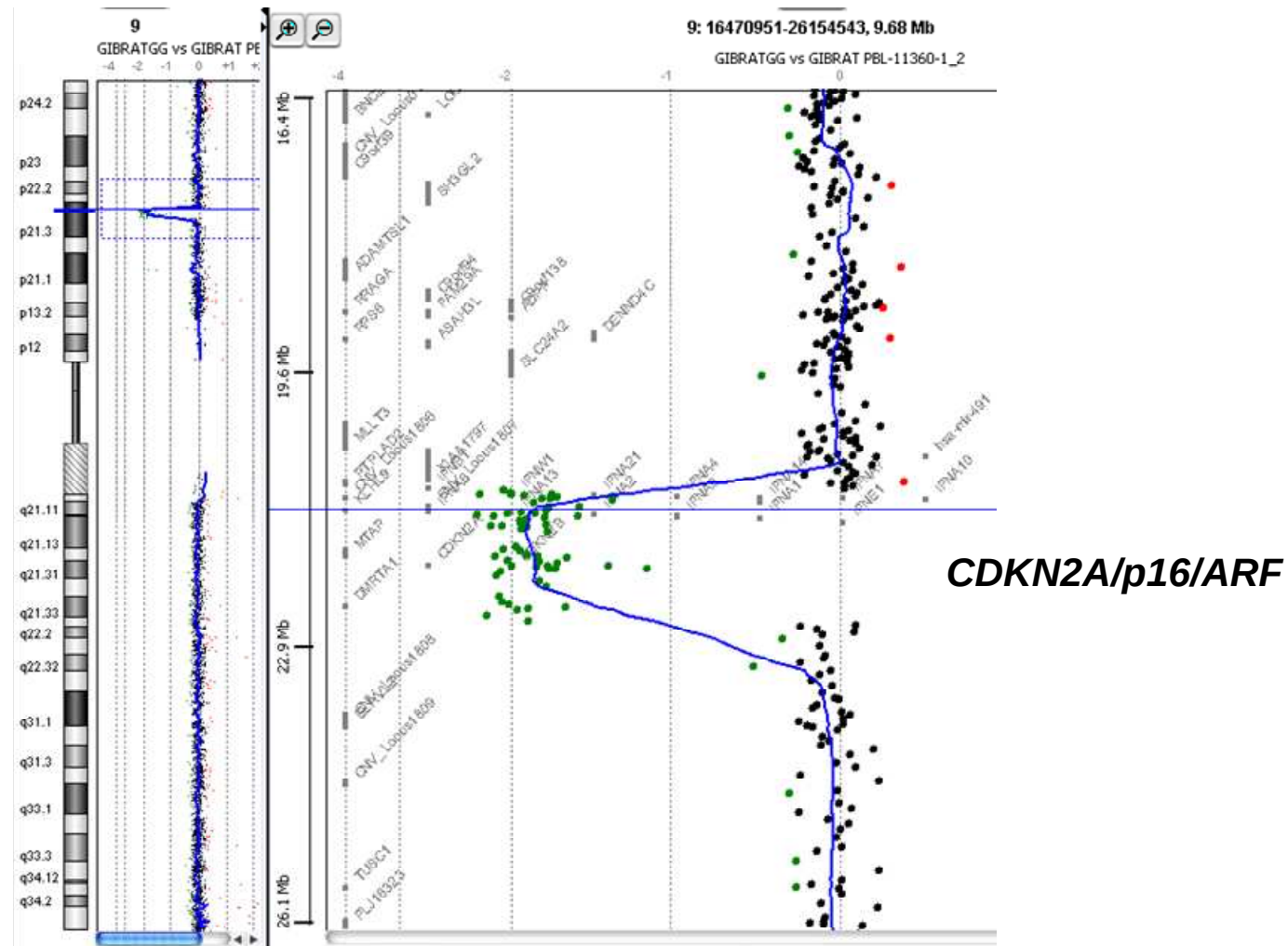
# Approches CGH-arrays dans les LAL-T

## *Comparative Genomique Hybridization*

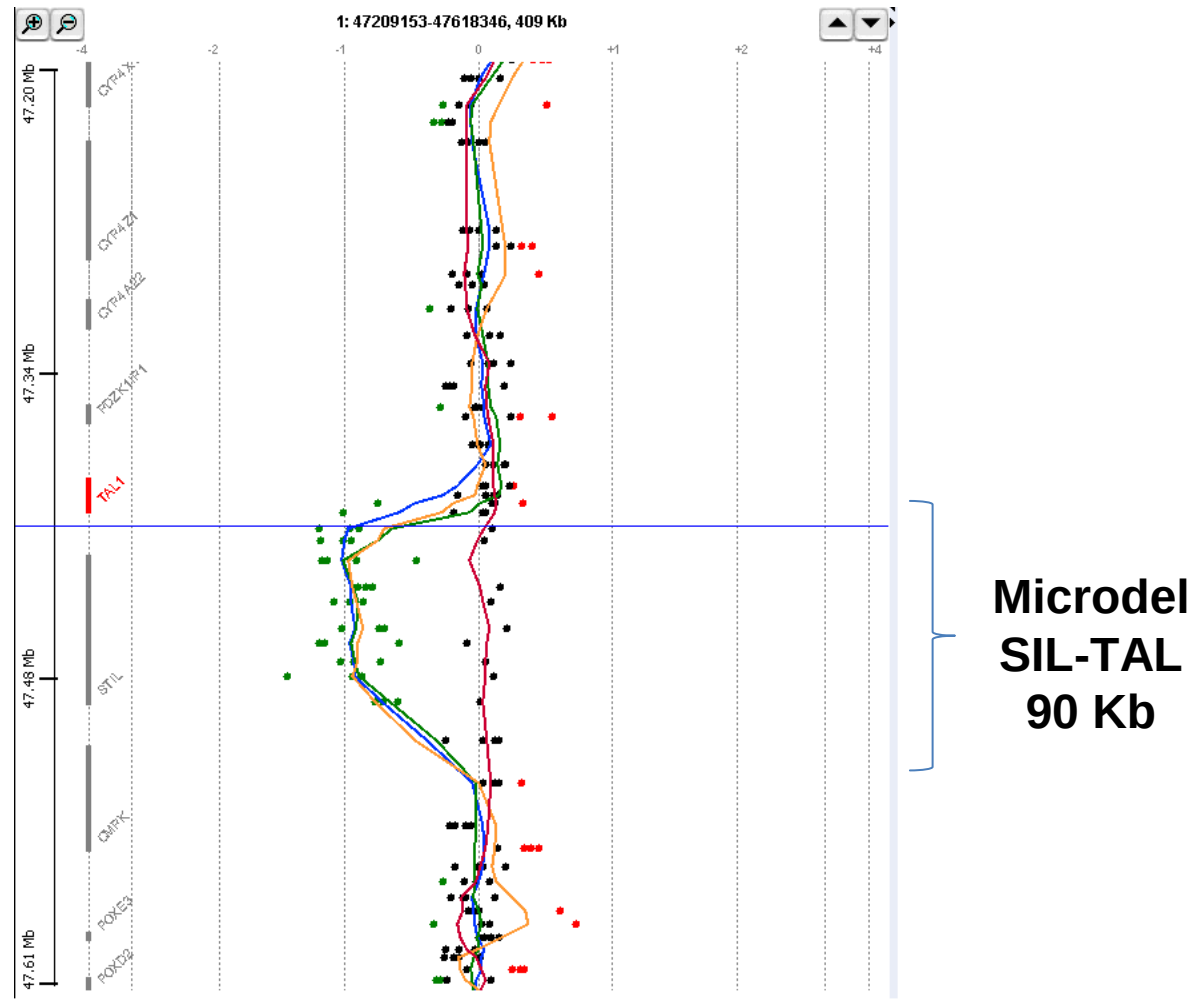
détecte les gains et pertes de matériel chromosomique



# Délétion de *CDKN2A* gène supresseur de tumeur

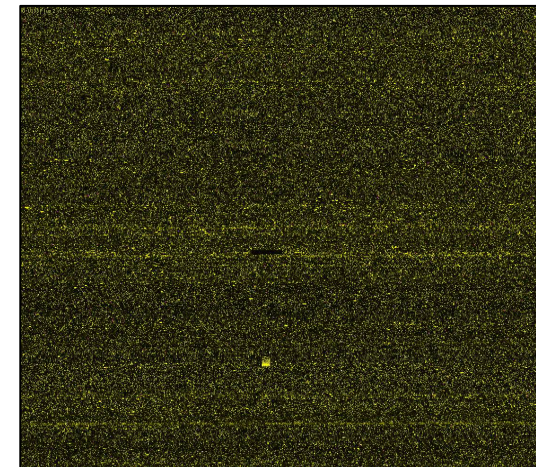
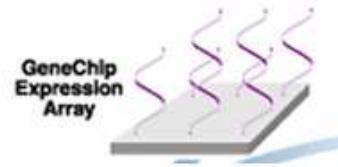
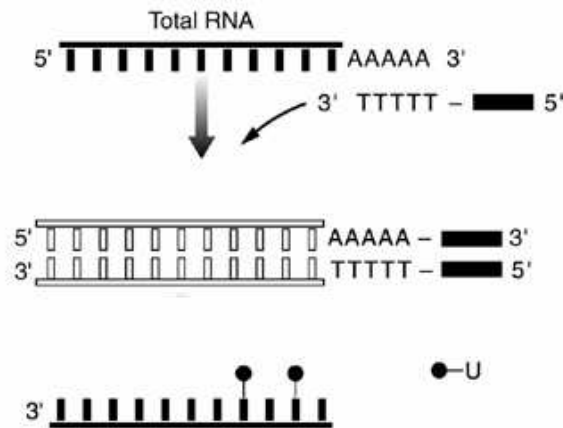


# Activation d'un oncogène par une délétion

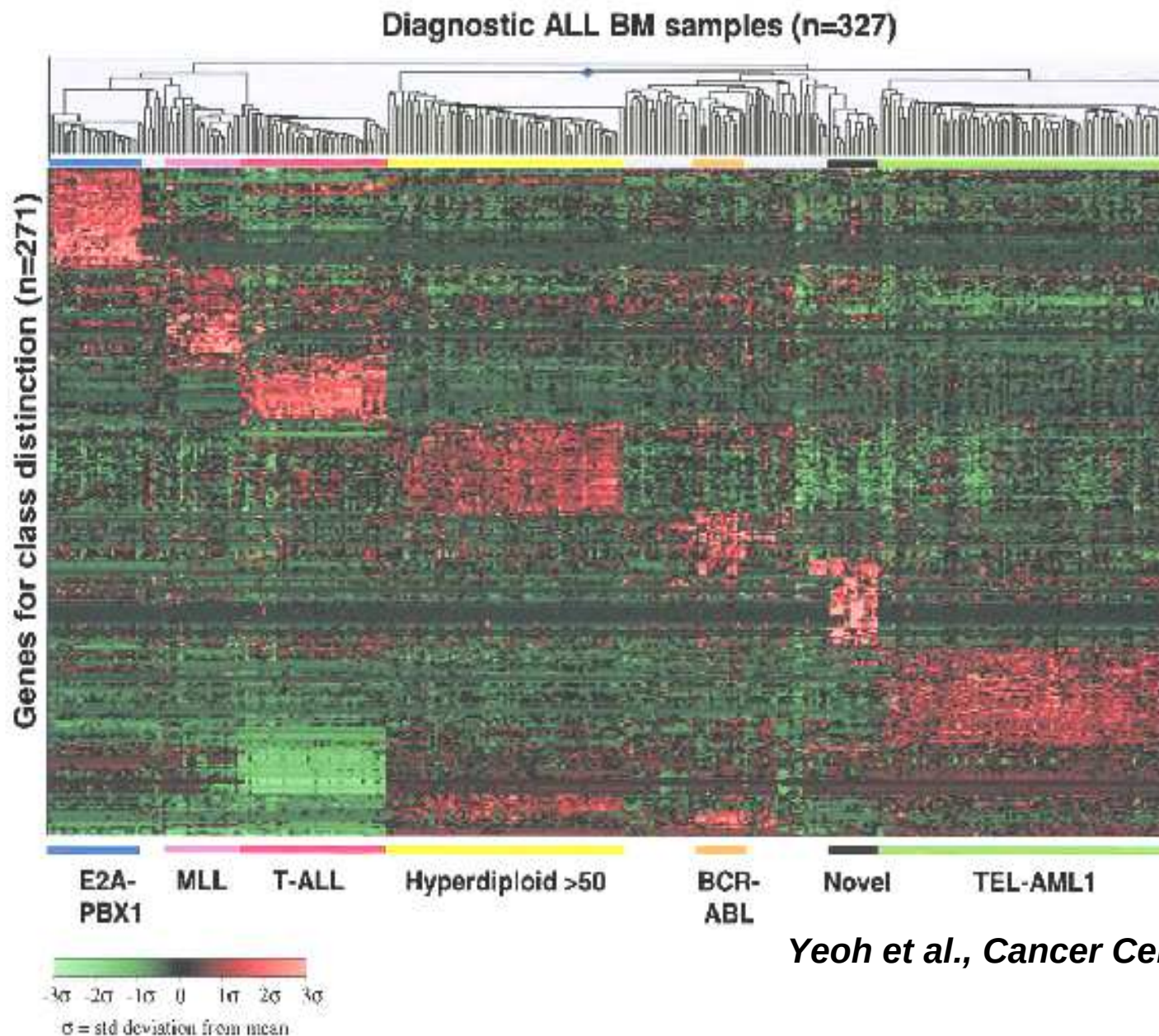




# Puces d'expression : Profil d'expression « transcriptome »



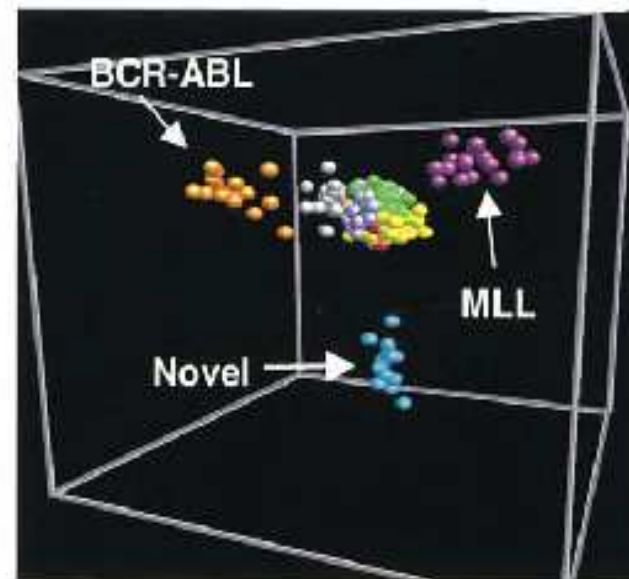
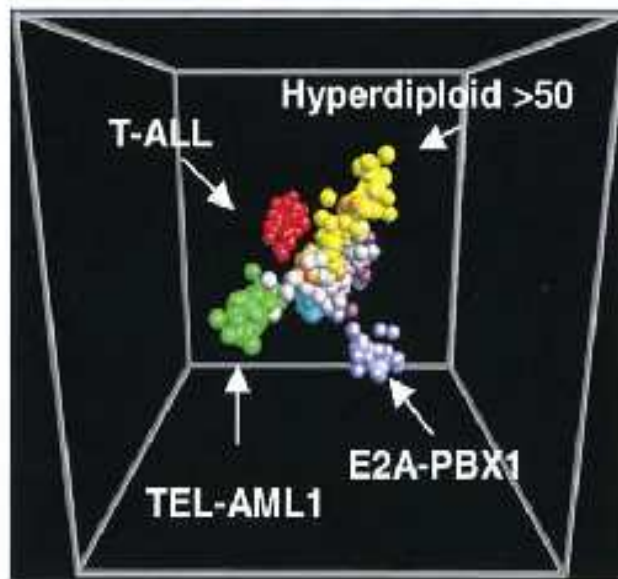
# Classification des LAL basée sur les groupes oncogéniques



*Yeoh et al., Cancer Cell 2002*



## Groupes homogènes de LAL



*Yeoh et al., Cancer Cell 2002*