

# Journée du Centre de Référence des Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

## Vendredi 6 Octobre 2023



# Somatic genetic rescue

Lise Larcher

Université Paris-Cité

Laboratoire d'Hématologie et de référence des aplasies médullaires, Pr Jean Soulier

Hôpital Saint-Louis, Paris



# Plan

## Introduction

Mutations somatiques dans les tissus  
Hématopoïèse clonale

## Somatic Genetic Rescue

Définition

## SGR dans les aplasies médullaires constitutionnelles

SGR adaptative

Directe : la Réversion, exemple de la maladie de Fanconi

Indirecte : Syndrome de Shwachman-Diamond

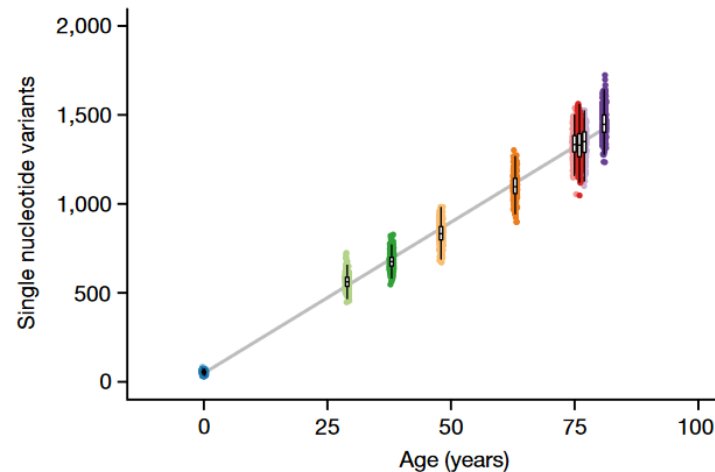
SGR maladaptative

Réponse TP53

A découvrir

# Les mutations somatiques

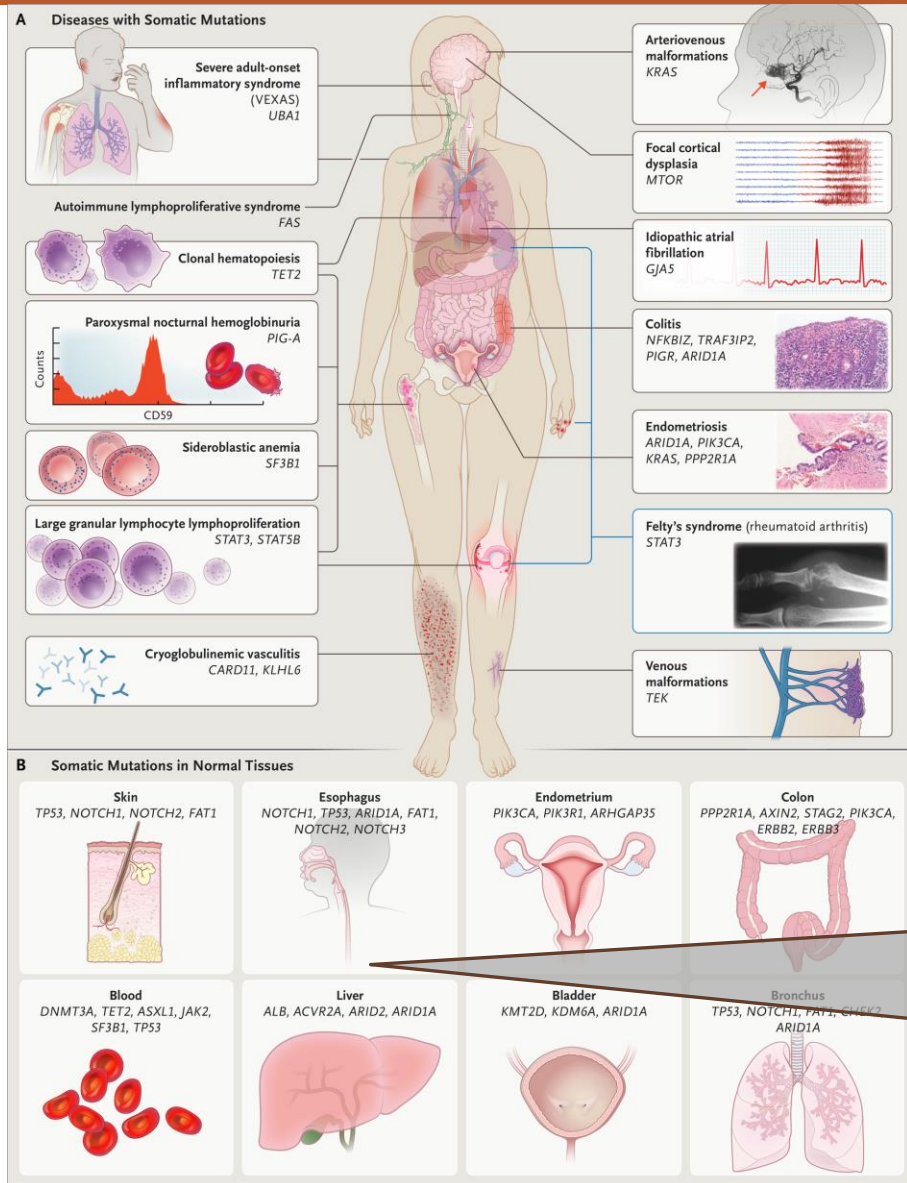
- Etiologies endogènes et exogènes
- Multiplicité des systèmes de réparation (NER, BER, RH, FA/BRCA...)
- Longtemps liées à la tumorigenèse
- Acquisition tout au long de la vie de manière linéaire
  - JAK2 V617F au cours de l'embryogenèse (Williams et al, Nature 2022)



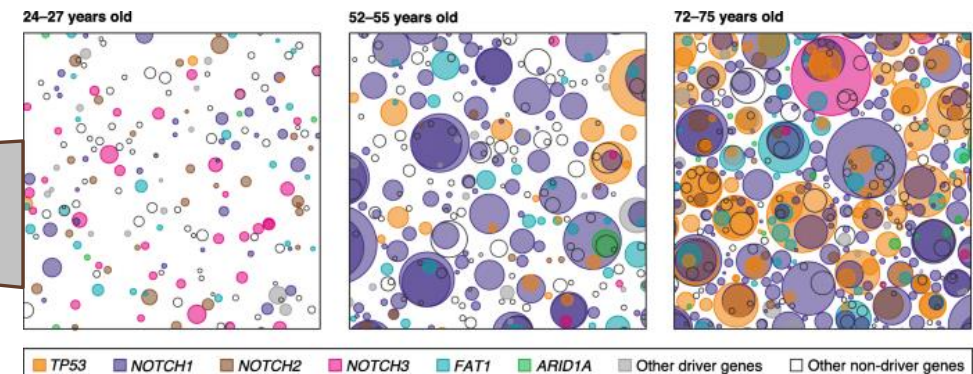
Hématopoïèse de sujets sains

Mitchell et al, Nature, 2022

# Oligoclonalité tissulaire avec l'âge



Martincorena, I. & Campbell, P. J. *Science* 2015  
 Risques, R. A. & Kennedy, S. R. *PLoS Genet* 2018  
 Martincorena, I. et al. *Science* 2015  
 Tang, J. et al. *Nature* 2020  
 Martincorena, I. et al. *Science* 2018  
 Yokoyama, A. et al. *Nature* 2019  
 Lee-Six, H. et al. *Nature* 2019  
 Brunner, S. F. et al. *Nature*. 2019  
 Moore, L. et al. *Nature* 2020. Yoshida, K. et al. 2020  
 Lodato, M. A. et al. *Science* 2018  
 Lawson, A. R. J. et al. *Science* 2020

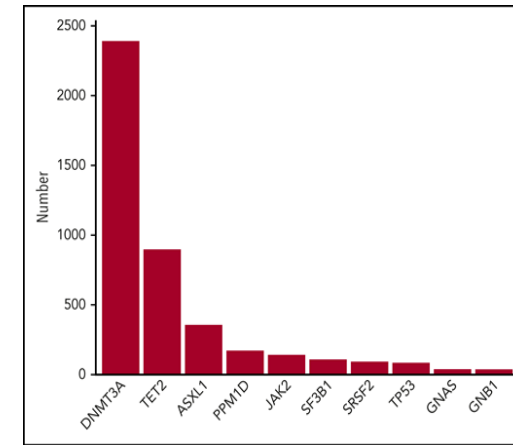


# Hématopoïèse clonale

## Hématopoïèse clonale liée à l'âge

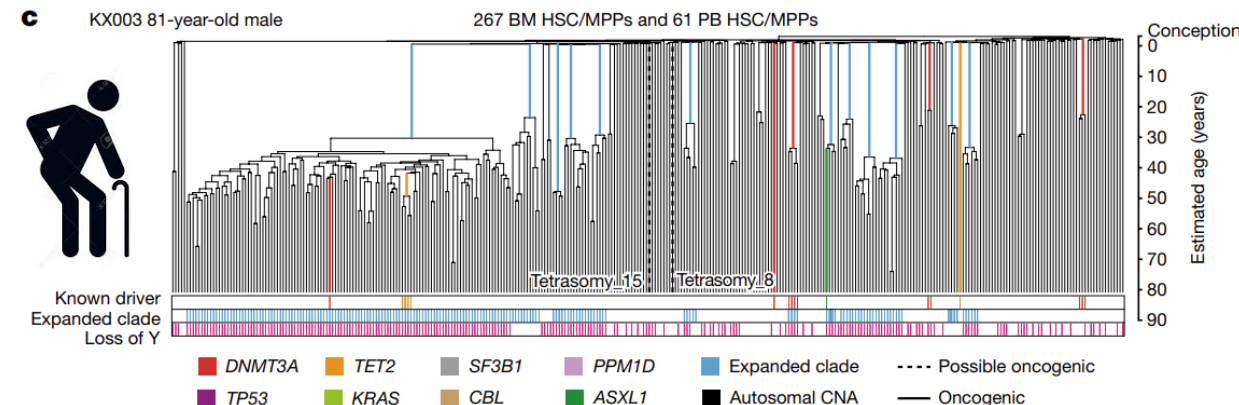
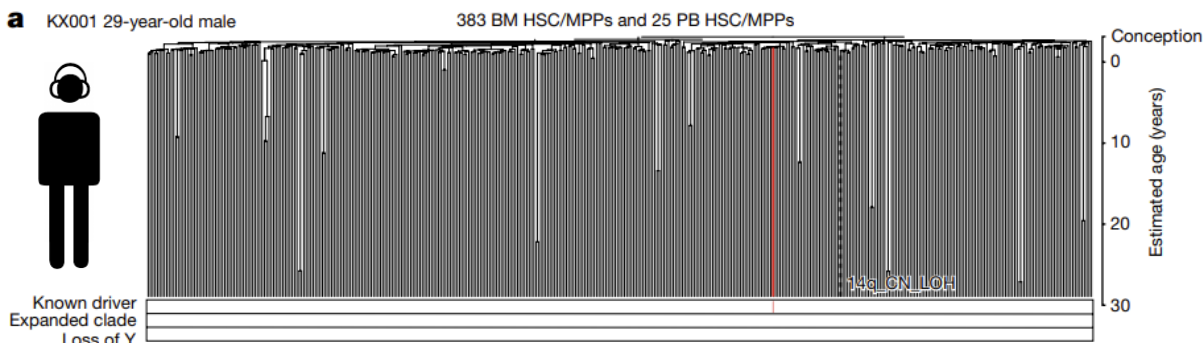
(Busque et al, Nat Genet 2012; Jaiswal et al, NEJM 2014; Genovese et al, NEJM 2014)

- Mutations de gènes associés aux hémopathies malignes (*DNMT3A*, *TET2*...)
- Initialement 10% des individus >70 ans (Sensibilité VAF 2%)
- Augmente le risque d'hémopathie myéloïde ultérieure
  - Taille du clone
  - Gène (*SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *JAK2*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *RUNX1*, *TP53* - Weeks et al, NEJM Evid 2023)



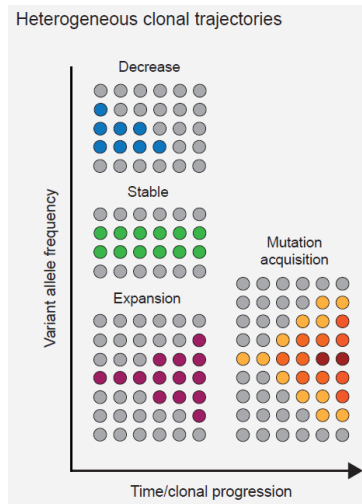
Jaiswal, Blood 2020

- Oligoclonalité (Mitchell et al, Nature, 2022)
  - Majorité de gènes non précédemment connus comme drivers d'hémopathie maligne

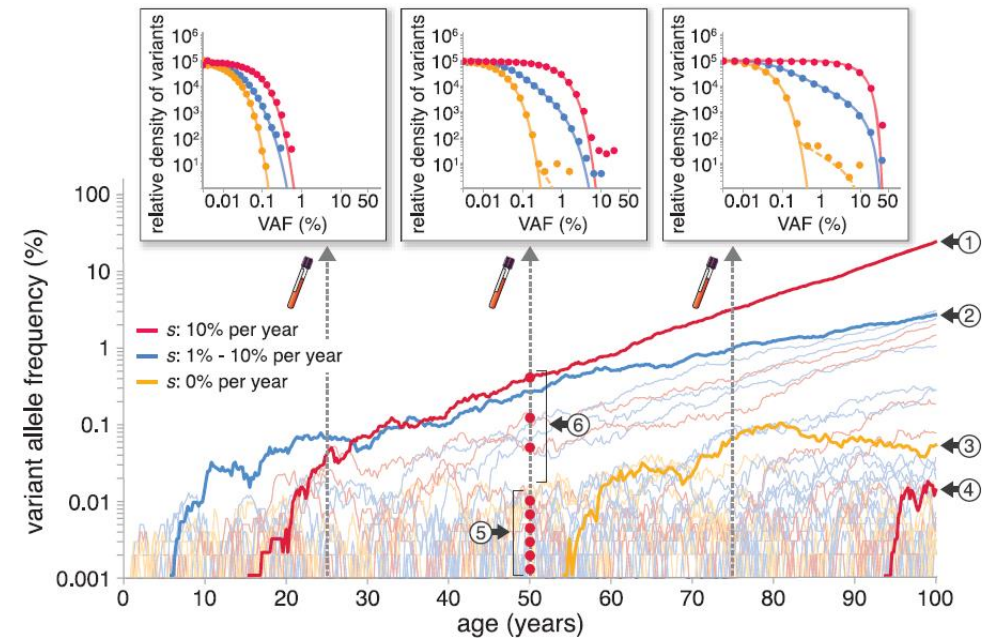


# Architecture clonale

- Dynamique clonale et taux de progression :
  - Dépendante de l'environnement selon un système évolutif Darwinien
    - Avantage sélectif
    - Interférence clonale
  - Mutation elle-même et de sa fitness
    - neutre : mutation "passenger"
    - positive : mutation "driver"
    - "oncogènes" et "gènes suppresseurs de tumeurs"



Van Zeventer et al, Cancer Cell, 2023



Watson CJ et al, Science, 2020

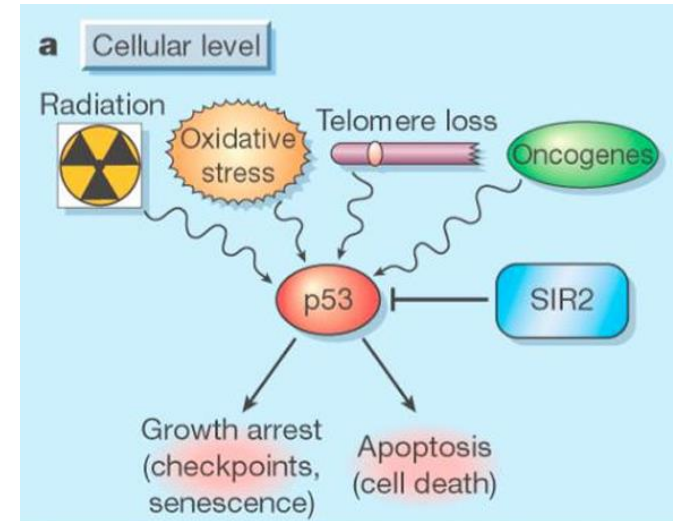
# Aplasies médullaires constitutionnelles

## Environnement médullaire déficitaire

- Hyperexpression de TP53
  - Maladie de Fanconi (Ceccaldi et al, Cell Stem Cell 2012)
  - Shwachman- Diamond (Elghetany et al, Arch Pathol Lab Med, 2002)
  - Dyskératose congénitale (Peremboom et al, Blood, 2011)
  - Anémie de Blackfan Diamond (Dutt et al, Blood, 2011)
  - ...
- Excès de mort cellulaire
- Arrêt du cycle cellulaire
- Diminution de prolifération
  - SAMD9/9L (Tesi et al, Blood, 2016; Sahoo, Nat Med, 2021)

## Hématopoïèse clonale

- Fréquent
- Avantage sélectif et Dérive neutre
- Interprétation et risque de transformation ?

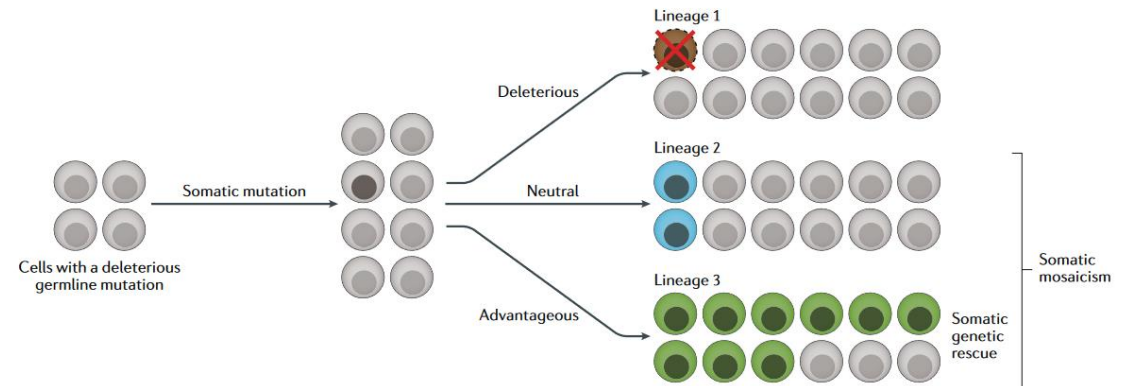


# Somatic genetic rescue (SGR)

## Somatic genetic rescue in Mendelian haematopoietic diseases

Patrick Revy<sup>1,2\*</sup>, Caroline Kannengiesser<sup>3,4</sup> and Alain Fischer<sup>2,5,6,7</sup>

Abstract | Somatic mutations occur spontaneously in normal individuals and accumulate throughout life. These genetic modifications contribute to progressive ageing phenotypes and are directly involved in cancer development. However, a growing number of studies of Mendelian haematopoietic disorders indicate that somatic genetic events can offset the pathogenic effect of germline mutations at the cellular level, leading to genetic mosaicism and, in some cases, resulting in a milder disease phenotype. Notably, spontaneous genetic events that confer a positive effect on cells do not always benefit the individual, for whom the effects can be neutral or even clinically detrimental. These somatic genetic rescue events have important diagnostic, therapeutic and clinical consequences and constitute valuable models for studying the differentiation and/or homeostasis of haematopoietic lineages.



- Mosaïcisme somatique hématopoiétique
- Défini en 2019 - Revy P, Kannengiesser C, Fischer A, Nature Reviews, 2019
- Maladies génétiques hématologiques (AMC) et déficits immunitaires constitutionnels
- Compensation somatique de la voie déficiente sous-jacente
- Clone porteur d'un avantage prolifératif
- SGR **directe** (même gène) *versus* **indirecte** SGR (autre gène)
- **Adaptatif** (améliore l'hématopoièse) *versus* **maladaptatif** (favorise la transformation leucémique) - Kennedy & Shimamura, Blood, 2019



# SGR adaptative – Directe : la réversion

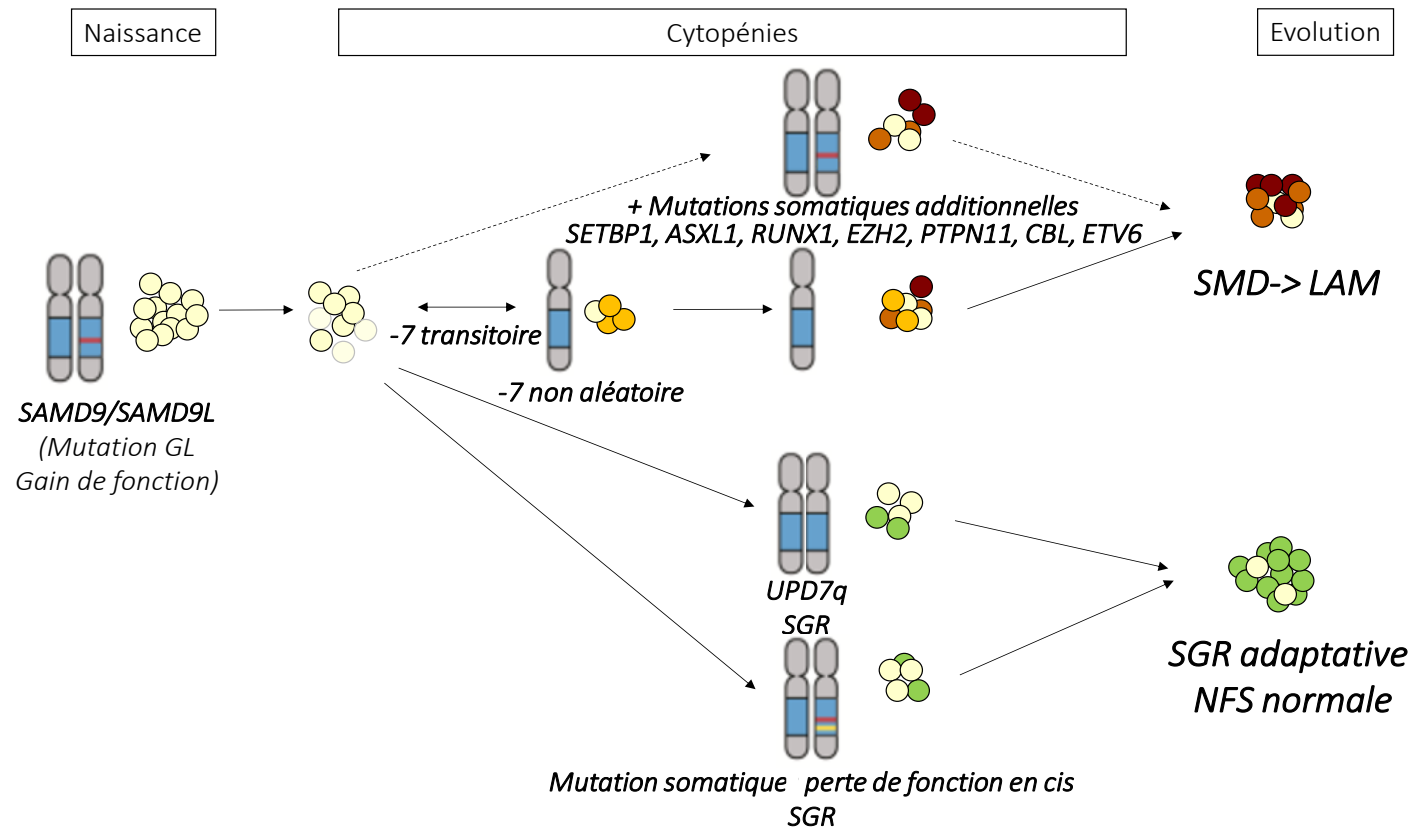
- Correction de la mutation (si pathologie dominante) ou de l'une des mutations (si pathologie récessive) constitutionnelle(s) causale(s)
- Différents mécanismes génétiques
- Pathologies hématologiques dont les AM et des déficits immunitaires constitutionnels
  - Syndromes SAMD9/9L (Bluteau et al, Blood 2018; Sahoo et al, Nat Med 2021)
  - Maladie de Fanconi (Waisfiz et al, Nat Genet 1999; Soulier et al, Blood 2005)
  - Téloméropathies
  - Anémie de Blackfan-Diamond...
- Meilleur devenir hématologique
  - NFS (sub)normale
  - Moins de transformation maligne

# SGR adaptative – Directe

## Un phénomène fréquent chez les patients SAMD9/9L

Concernerait près de 60% d'entre eux (Sahoo et al, Nat Med 2021)

Mécanismes génétiques variés visant à éliminer le gain de fonction de la mutation germinale de SAMD9/9L (7q)

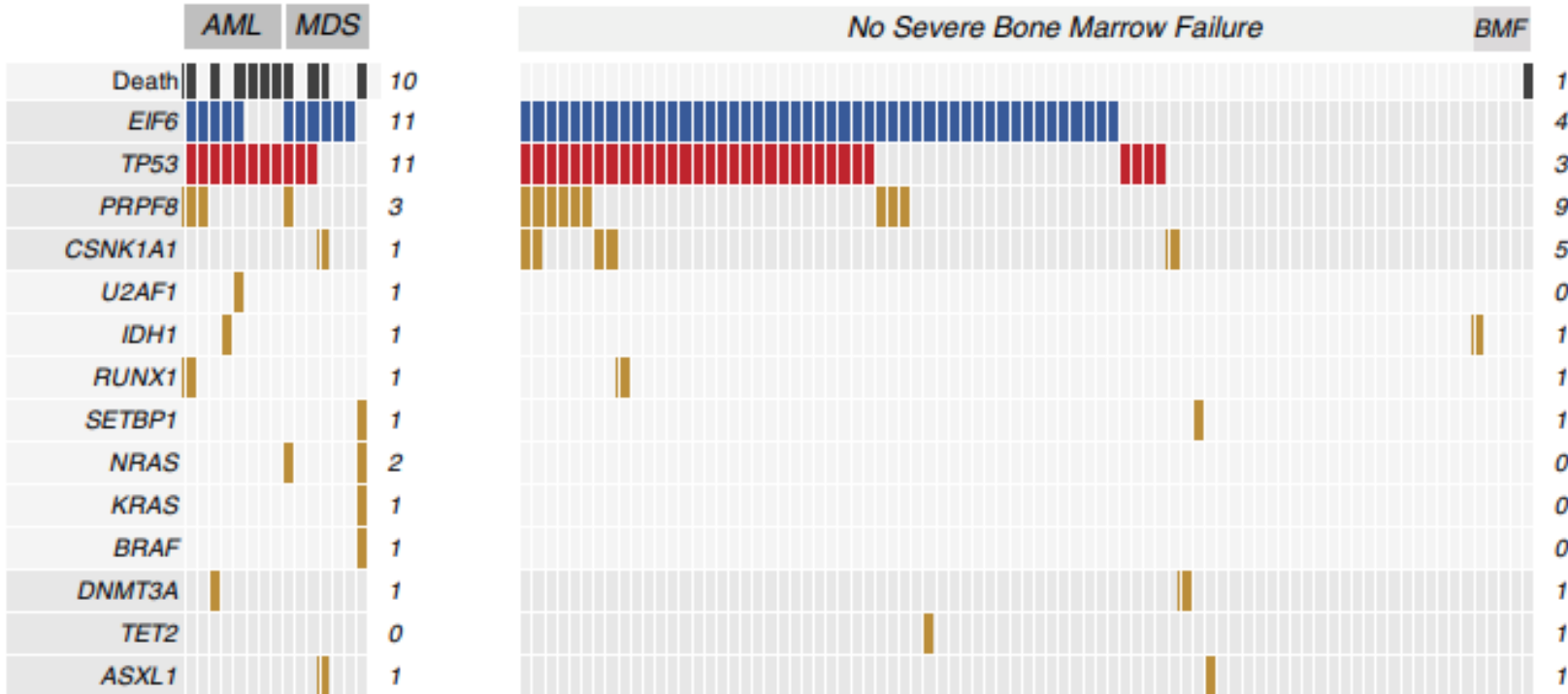


# SGR adaptative – Indirecte

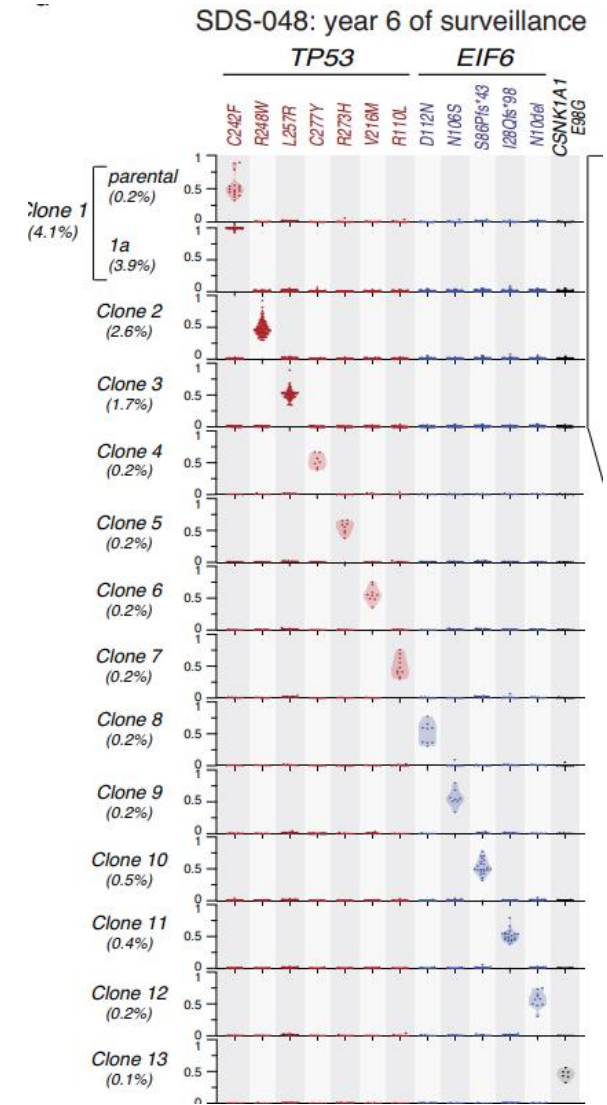
## Syndrôme de Shwachman-Diamond

Des mutations « LOF » d' *EIF6* (20q) et *TP53* sont identifiées de manière récurrente

Shwachman-Diamond syndrome with biallelic germline *SBDS* mutations



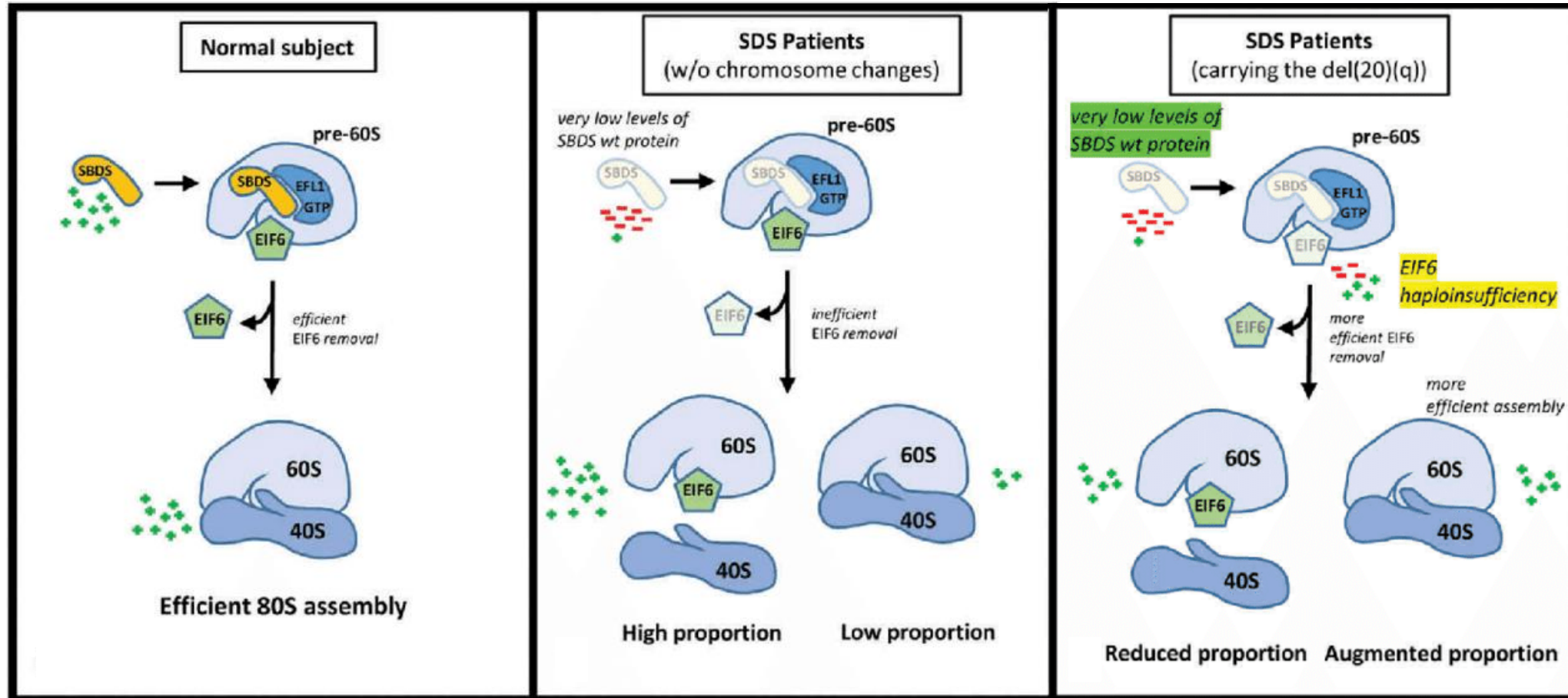
Tan et al & Kennedy et al, Nat Commun 2021



scDNAseq : clones multiples

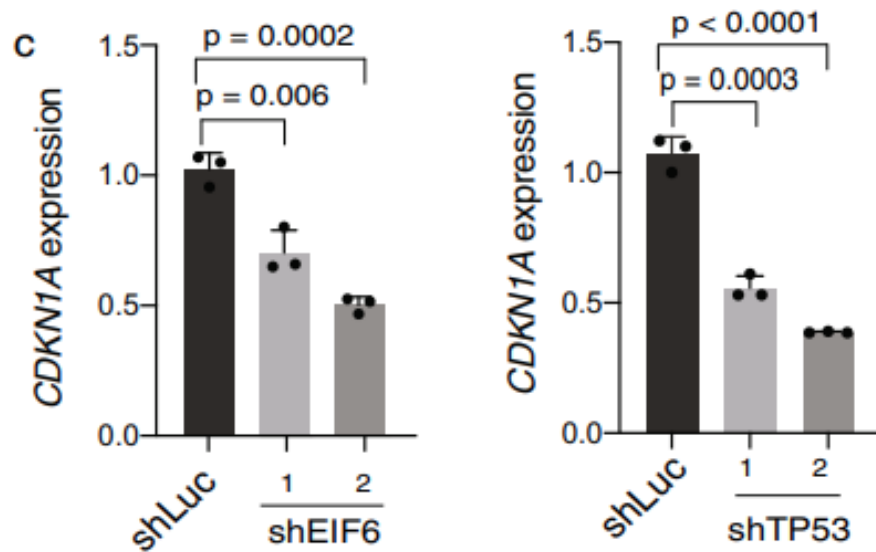
# SGR adaptative – Indirecte

## Syndrom de Shwachman-Diamond

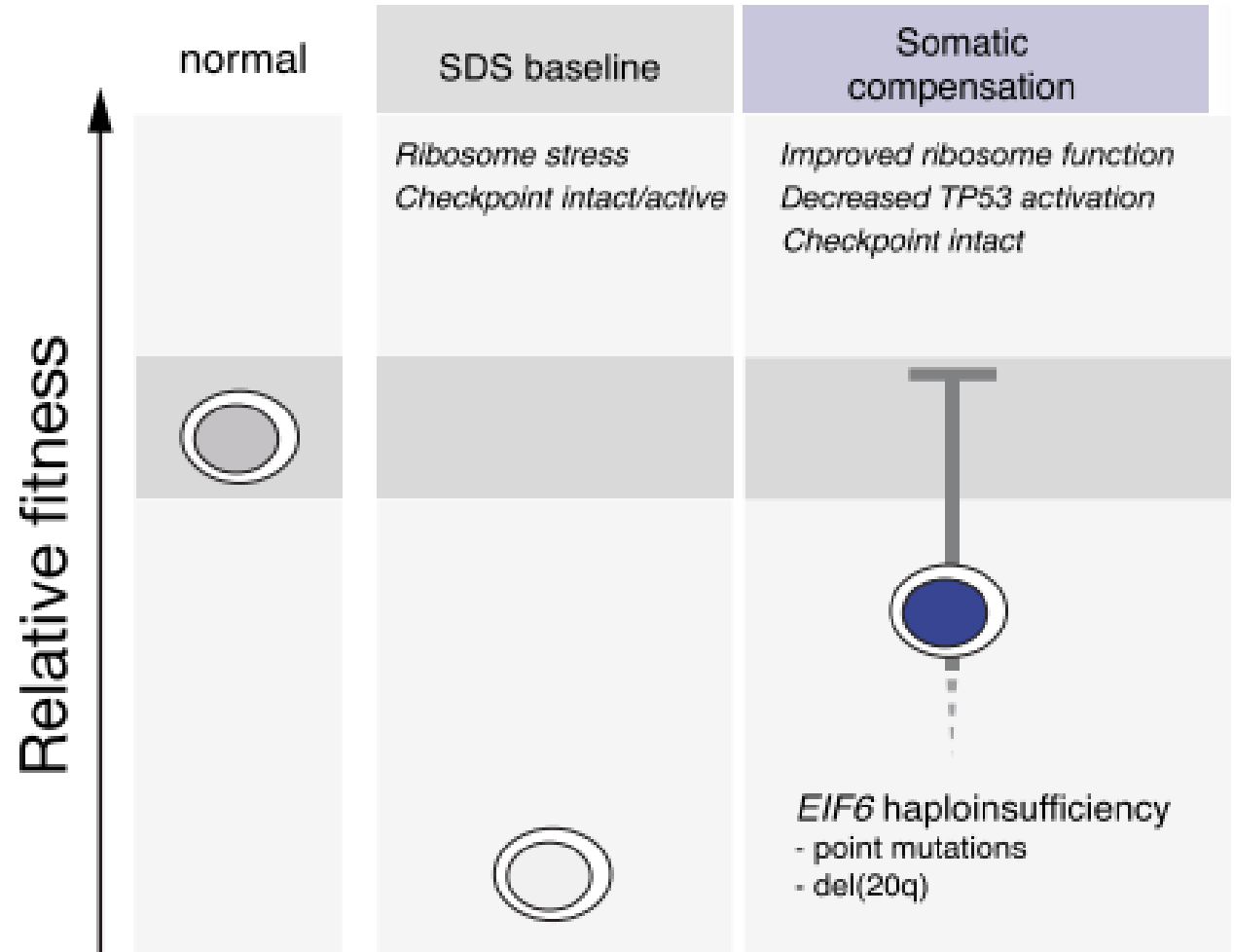


# SGR adaptative – Indirecte

## Syndrome de Shwachman-Diamond



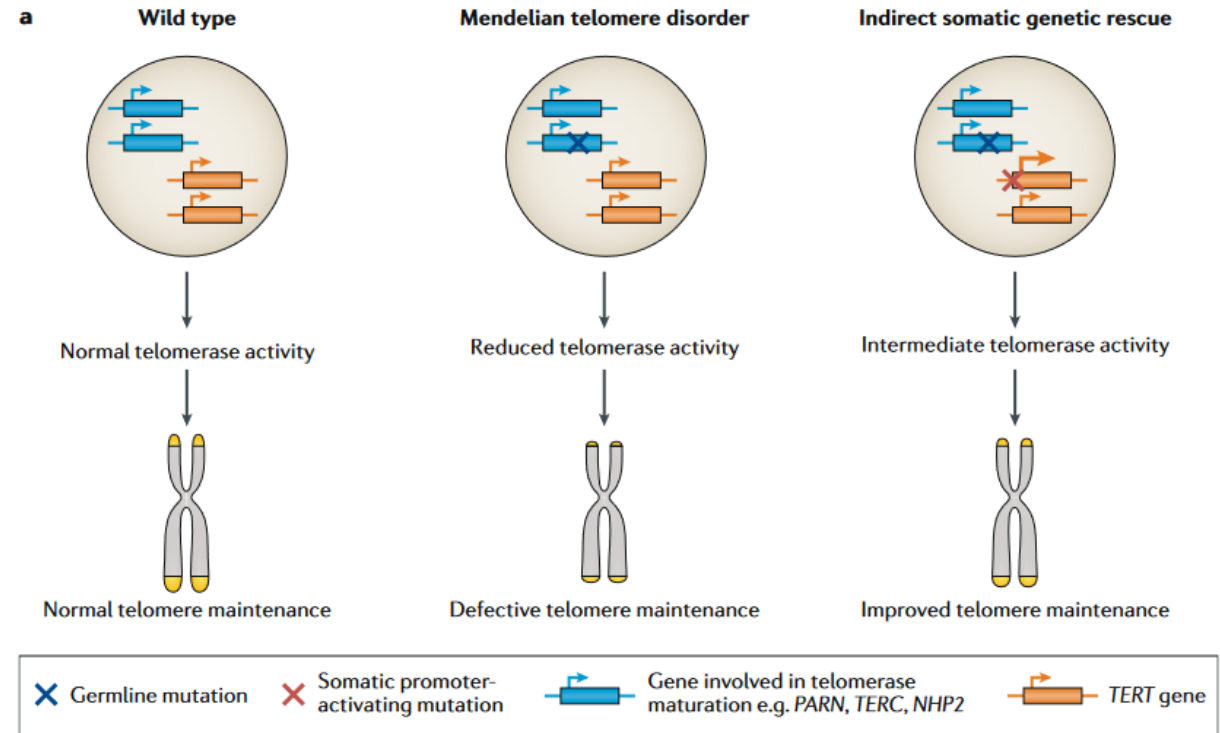
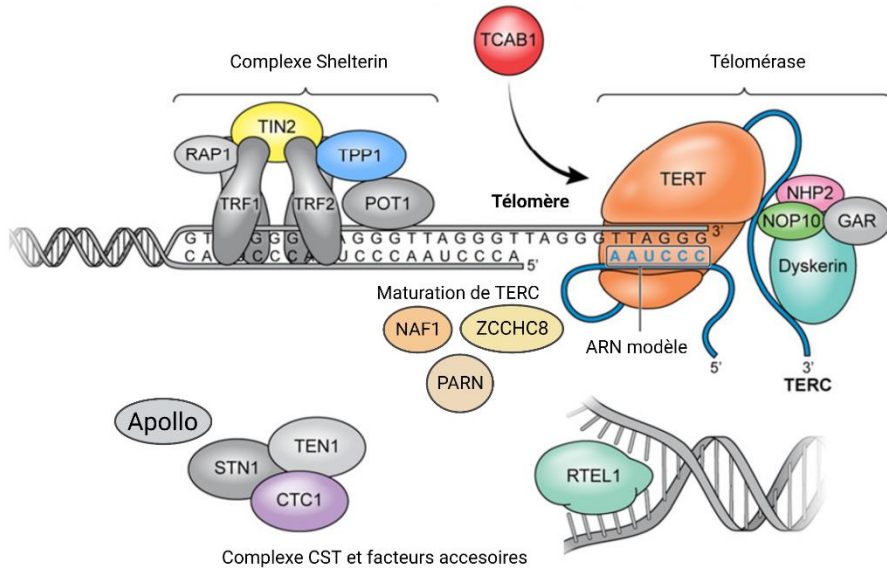
Atténuation de la réponse TP53  
intrinsèquement élevée  
+  
Amélioration de la synthèse  
protéique  
=  
Fitness augmentée



# SGR adaptative – Indirecte

## Téломéropathies

- Mutation du promoteur de *TERT* (Maryoung et al, J Clin Invest 2017)



Revy, Kannengiesser, Fischer, Nat Rev, 2019

# SGR maladaptative

Risque de transformation maligne malgré la compensation

- acquisition d'événements oncogéniques additionnels
- fonction de l'AMC sous-jacente

SGR maladaptative = événement clonal pré-leucémique

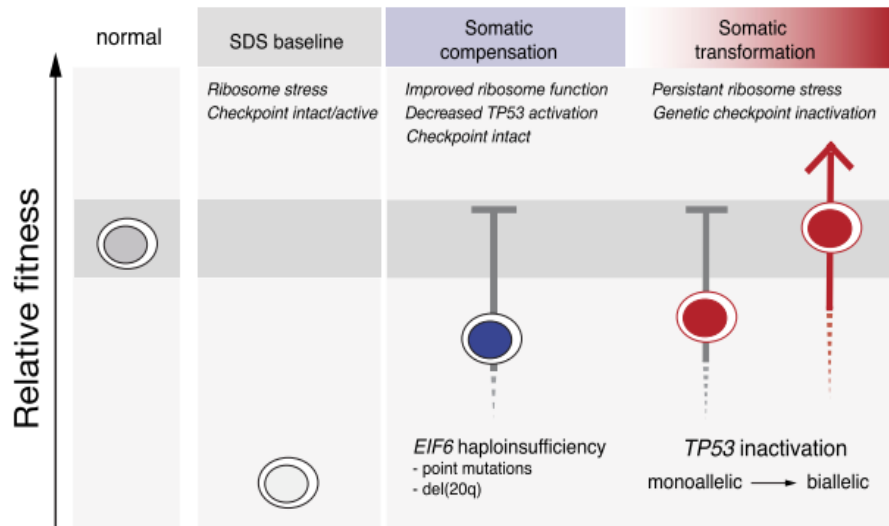
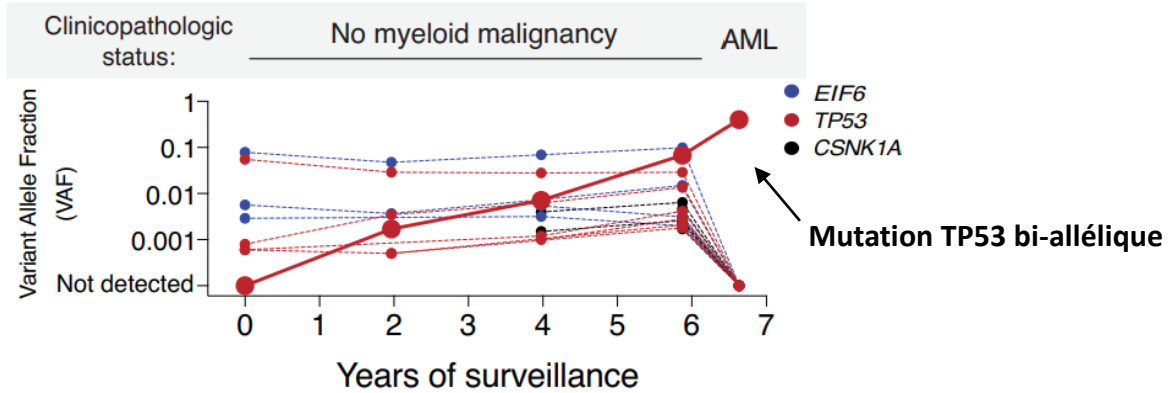
Inactivation de TP53

- Compensation de l'hyperexpression constitutive
- Voie d'évolution maligne commune à plusieurs AMC

# SGR maladaptative – Inactivation de TP53

## Syndrôme de Shwachman-Diamond

SDS-048



Kennedy et al, Nat Commun 2021

## ERCC6L2

	BMF N = 32	MDS/AML* N = 15
Age at initial diagnosis, years, median (range)	12 (2-57)	29 (12-65)
Hypocellular marrow	96%	36%
TP53 mutations, percent of cases	83%	100%
TP53 median VAF	12%	38%
Overall survival (3 yrs)	95%	19%
Survival after HSCT (3 yrs)	88%	28%

Hakkarainen et al, Blood 2023

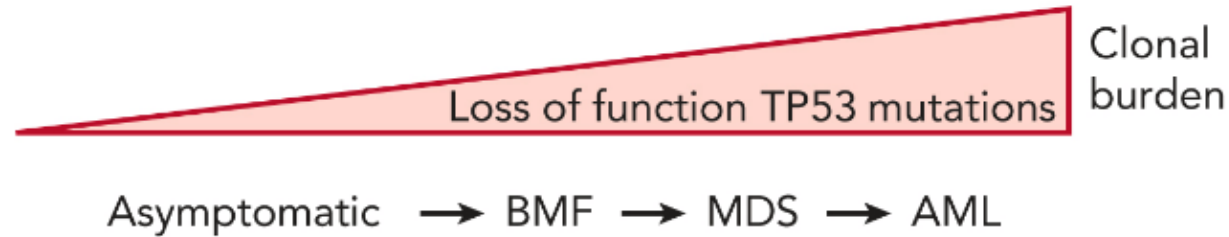
Tummala et al, Am J Genet 2014

Bluteau et al, Blood 2018



# SGR maladaptative – Inactivation de TP53

L'inactivation de TP53 est liée à la transformation et à la progression tumorale



Bluteau et al, Blood 2018

Yurchenko et al, Nat Commun 2020

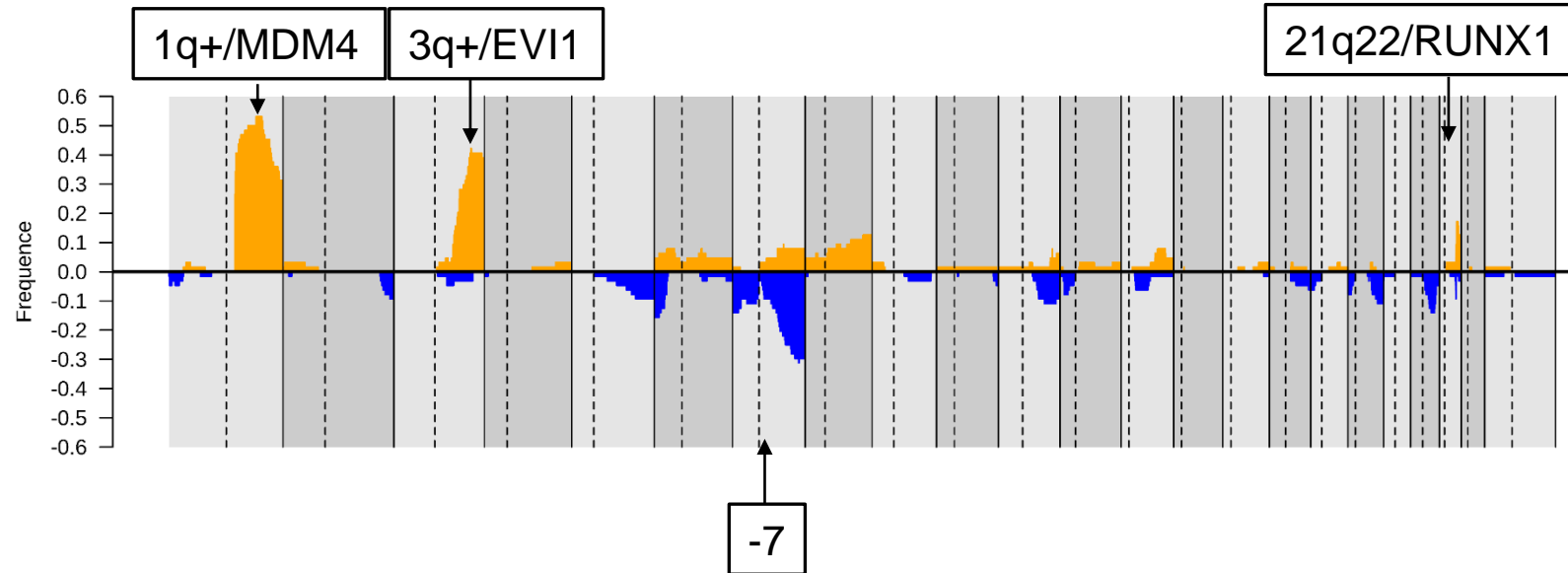
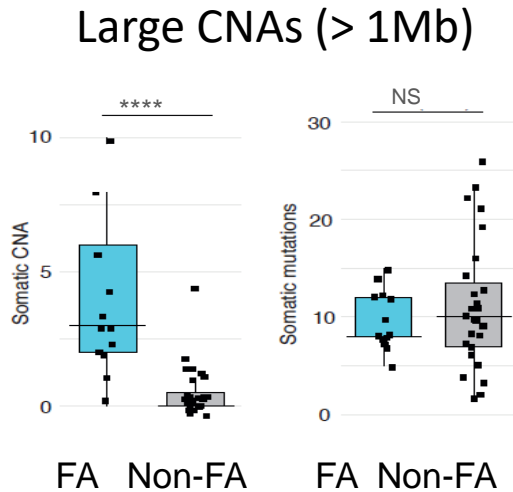
Kennedy et al, Nat Commun 2021

Hakkarainen et al, Blood 2023 . Edito M.Wlodarski

# SGR maladaptative – Maladie de Fanconi

## Etude génomique de 62 SMD/LAM

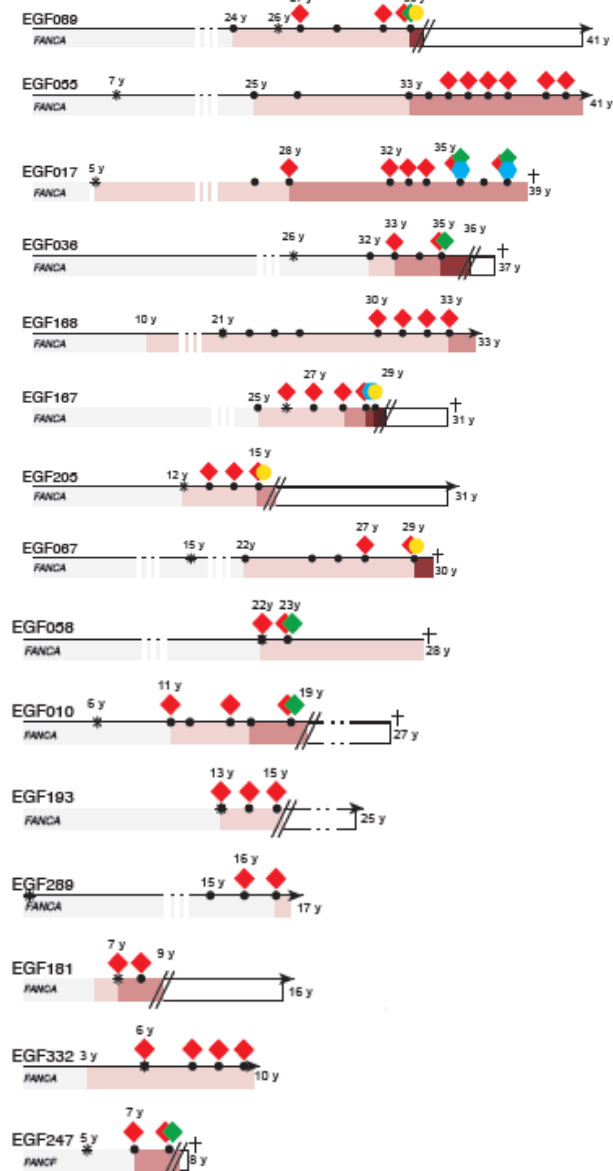
Sébert et al, Cell Stem Cell 2023



WES of paired AML+GL from FA pts (n=15 pairs)  
Non FA-control from the Beat-AML study (n=27 pairs)

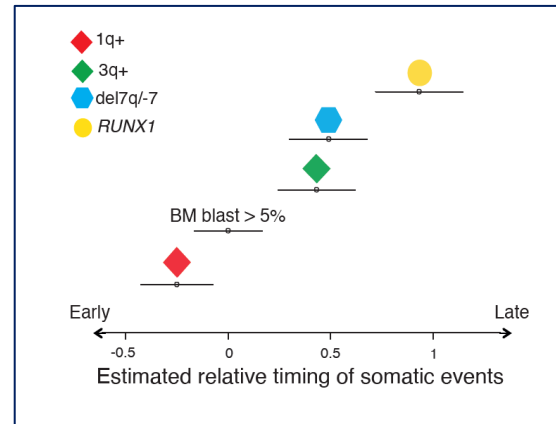
# SGR maladaptative – Maladie de Fanconi

b

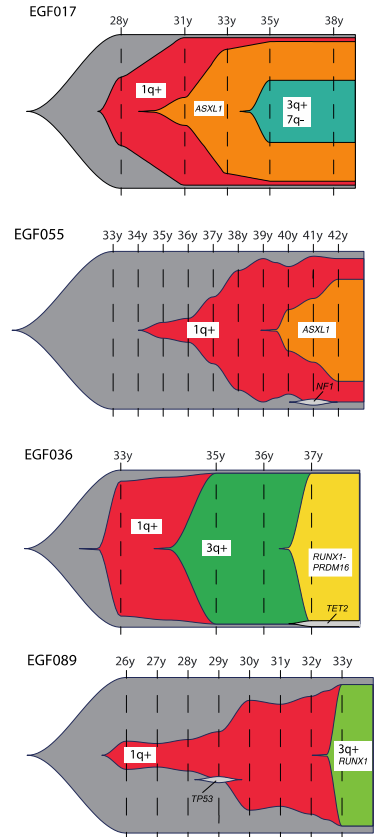


\* FA diagnosis  
 • BM evaluation  
 // HSCT † Death  
 No hematological sign  
 BMF MDS-MLD  
 MDS-EB AML  
 Post-HSCT

Histoire individuelle et ordre des événements clonaux :  
**1q+ est le 1er événement d'hématopoïèse clonale**



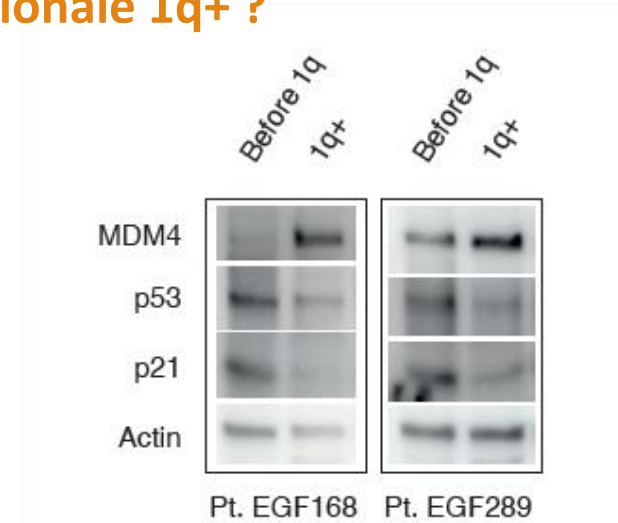
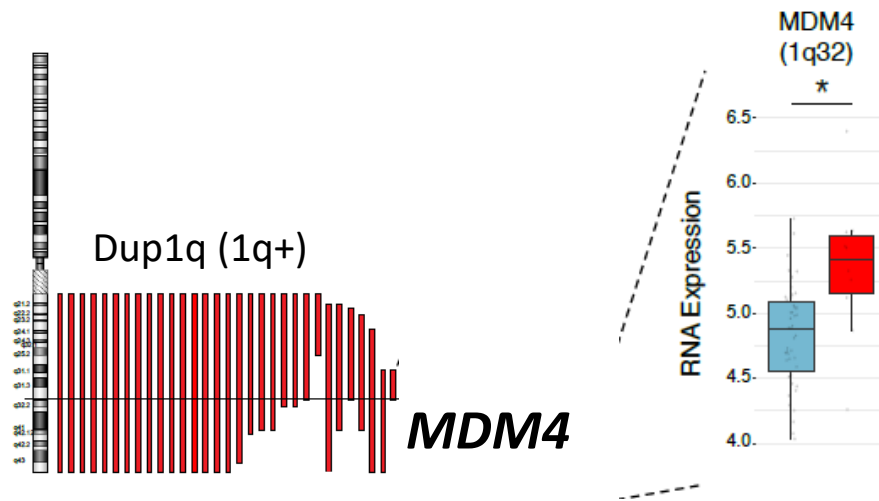
Ordre des événements  
 Bradley & Terry model



Evolution linéaire

# SGR maladaptative – Maladie de Fanconi

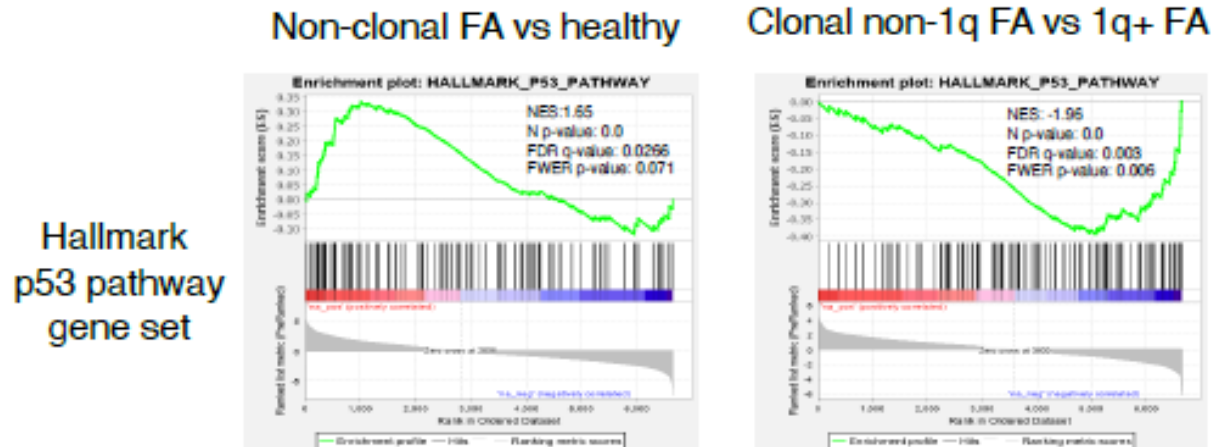
Quel est le driver de l'hématopoïèse clonale 1q+ ?



Avant et après évolution clonale 1q+

Chromosome 1

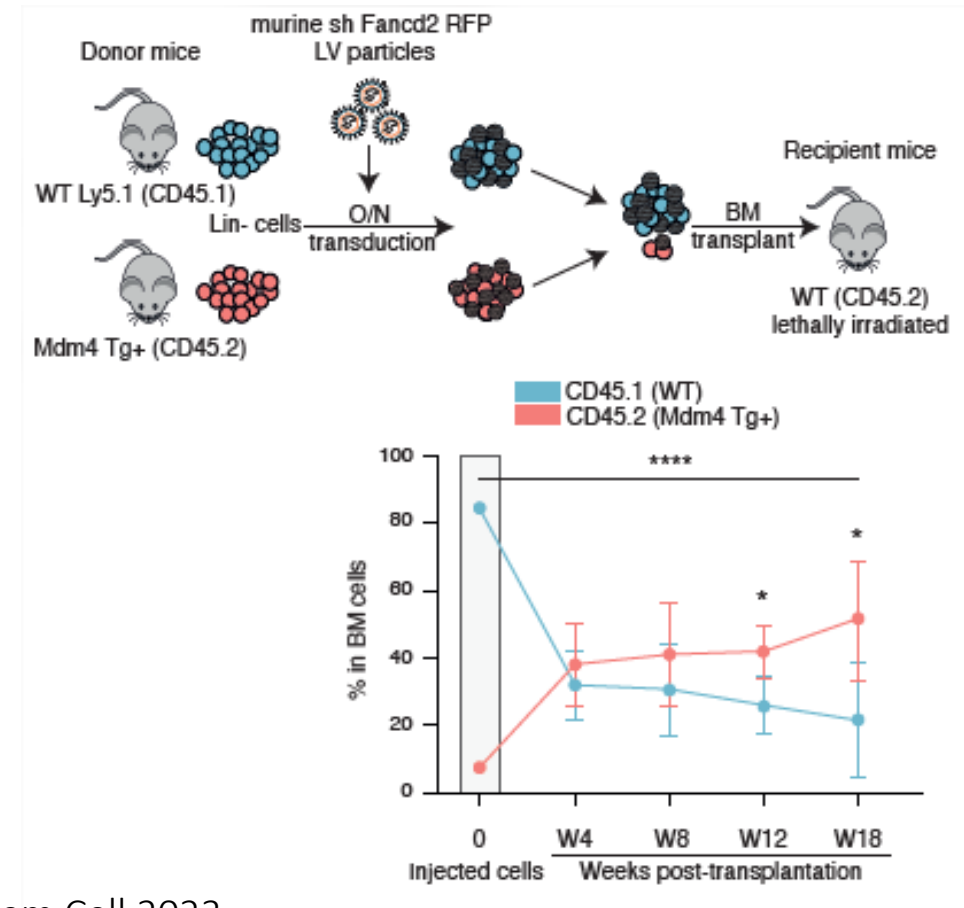
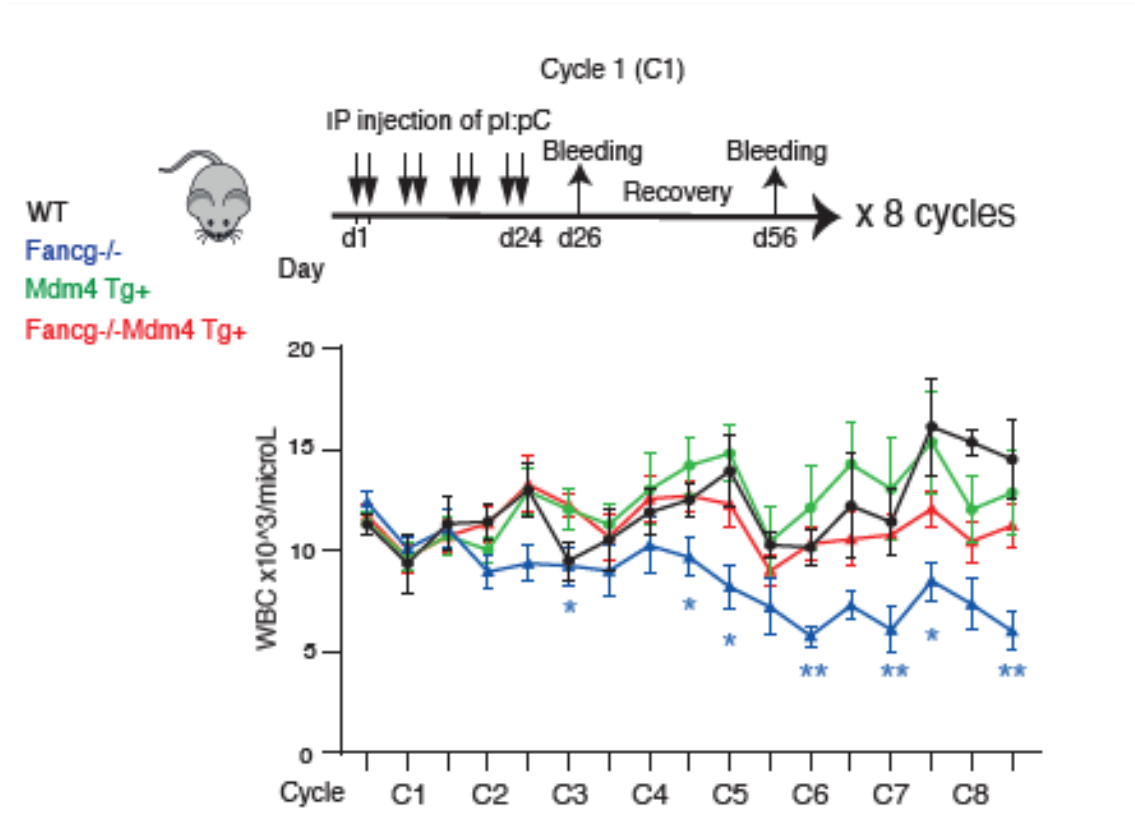
RNAseq



Hallmark  
p53 pathway  
gene set

# SGR maladaptative – Maladie de Fanconi

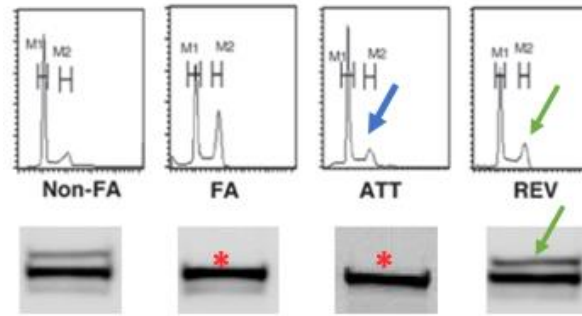
La trisomie de MDM4 empêche l'aplasie induite par un stress inflammatoire  
Et confère un avantage compétitif aux cellules porteuses



# SGR à identifier – Maladie de Fanconi

Abrogation du checkpoint G2/M acquise

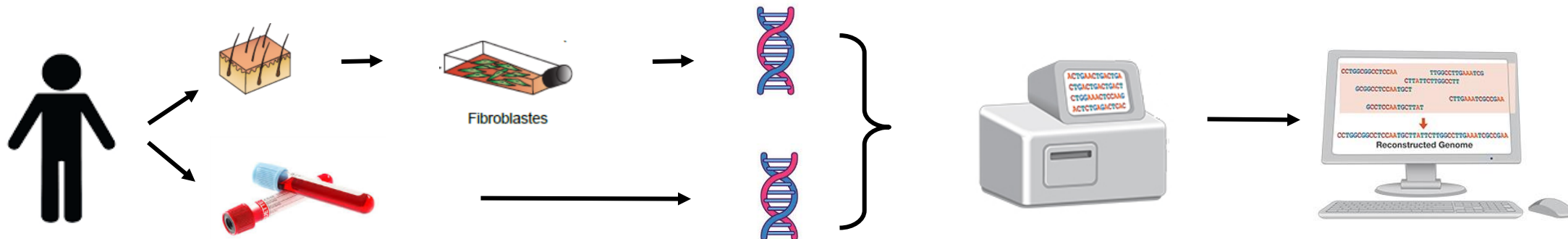
Pas de réversion



Ceccaldi et al, JCI 2011

## Identification d'événements génétiques somatiques candidats de SGR

WGS de **paires** cellules hématopoïétiques + fibroblastes cutanés  
(cellules atténuées) (référence constitutionnelle)

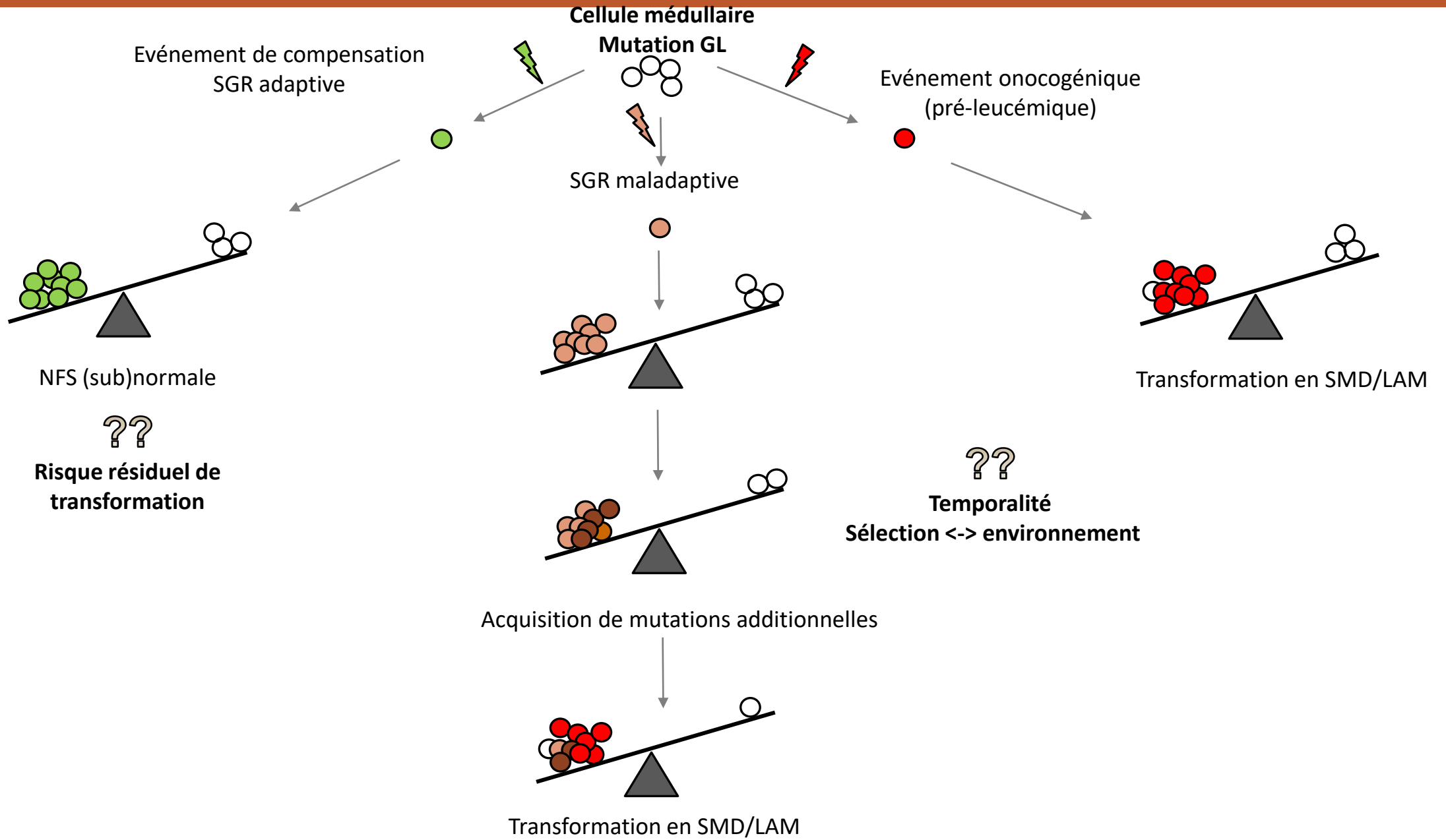


# Evolution clonale de signification inconnue

## Acquisition préférentielle de mutations de certains gènes pour certains syndromes

- Avantage sélectif
  - par la nature de la mutation elle-même ? (événement oncogénique fort)
  - ou par compensation du défaut constitutionnel (SGR) ?
- Signature du défaut constitutionnel sous-jacent ?
  
- Syndrome GATA2 et mutation de STAG2 (Largeaud et al, Hematologica 2023)
  - Potentiel leucémique limité ?
  
- Téloméropathies et mutation d'U2AF1 (Ferrer et al, AJH 2023)
  - SGR maladaptatif et risque de transformation en SMD/LAM ?
  
- Maladie de Fanconi; Syndrome de Bloom
  - CNV (Sébert et al, Cell Stem Cell 2023)

# Evolutions clonales - résumé





# Conclusion

- Hématopoïèse clonale, phénomène fréquent dans les AMC
- La compensation génétique somatique (SGR) est de plus en plus rapportée dans les AMC
  - Meilleure compréhension de la **variabilité** des phénotypes hématologiques
  - **SGR adaptative** : Meilleur devenir hématologique
  - **SGR maladaptative** : Evénement pré-leucémique dont la temporalité de transformation reste à préciser
- Signification
  - **Claire** pour certaines mutations (réversion, TP53 bi-allélique)
  - **A déterminer** pour d'autres (potentiel leucémique, amélioration de l'hématopoïèse précèdent la transformation ? )
- Suivi moléculaire et cytogénétique à réaliser chez ces patients
  - Discussion des résultats en RCP
- Améliorer les connaissances de compétition entre clones compensateurs et pré-leucémiques
- Nouveaux gènes compensateurs, de potentielles cibles thérapeutiques pour contrer les effets délétères des mutations constitutionnelles ?

**Equipe INSERM/CNRS U944 / 7212  
et Service d'Hématologie APHP**

Emmanuelle Clappier  
Christophe Antoniewski  
Hugo Bergugnat  
Mélanie Da Costa  
Marie de Tersant  
Stéphanie Gachet  
Claude Gazin  
Lucie Hernandez  
Rathana Kim  
Julie Lefrançois  
Loïc Maillard  
Marie Passet  
Samuel Quentin  
Marie Sébert  
Nadia Vasquez  
**Jean Soulier**

**CRMR Aplasies Médullaires  
Hôpital St-Louis and Robert Debré, Paris**

Régis Peffault de Latour  
Thierry Leblanc  
Flore Sicre de Fontbrune  
Jean-Hugues Dalle  
Gérard Socié

Nombreux pédiatres, hématologues et généticiens français



**Laboratoire d'oncogénétique**

Pr Dominique Stoppa-Lyonnet

