Carrefour Pathologie, 22 novembre 2023

Fusion de gènes dans les tumeurs solides humaines : Détection et interprétation

Jean-François Emile*

Service de pathologie & EA4340-BECCOH

Ambroise Paré hospital, APHP & Versailles University, Boulogne

Daniel Pissaloux**

Unité de pathologie moléculaire & Equipe génétique, épigénétique et biologie des sarcomes

Centre Léon Bérard & INSERM & CNRS, Lyon

Liens d'intérêt : *Qiagen, HalioDX, **Illumina

Fusion de gènes dans les tumeurs solides humaines : Détection et interprétation

Objectifs

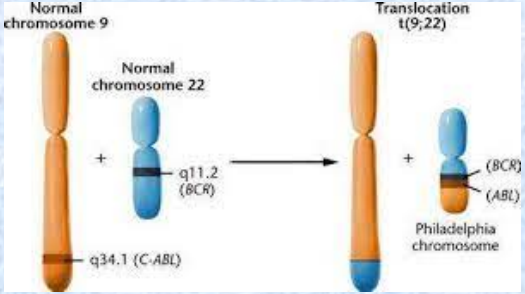
- Panorama des fusions. Indications des prescriptions. Méthodes de détection. Interprétation et intégration des résultats. Organisation des plateformes.

Agenda

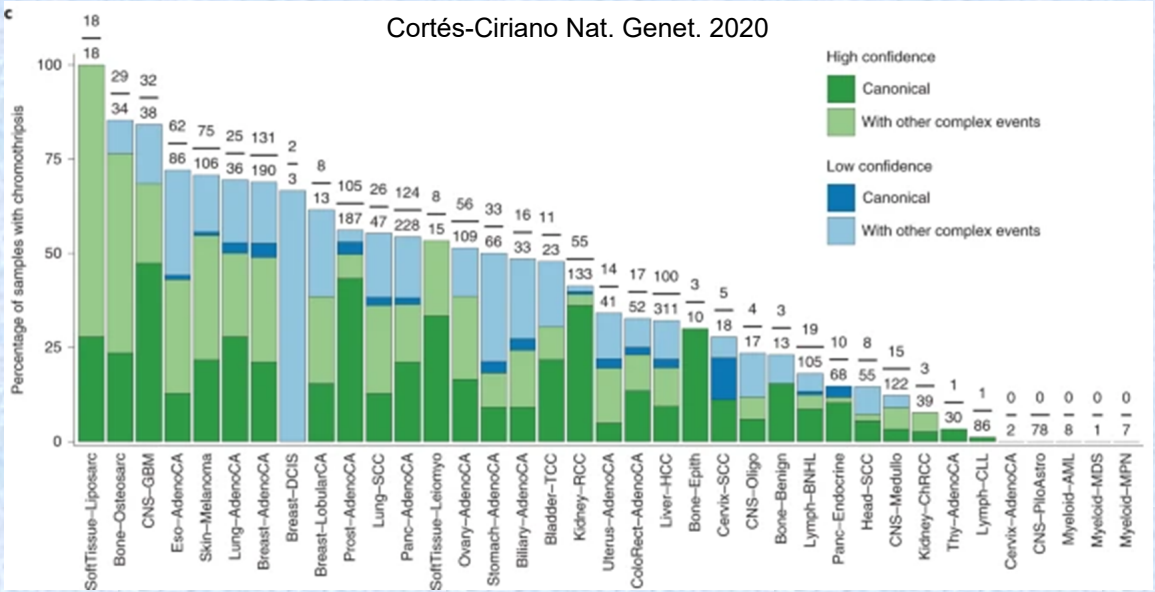
- Introduction / historique
- Panorama des fusions
- Techniques de mise en évidence
- Interprétation : message à retenir
- Conclusion

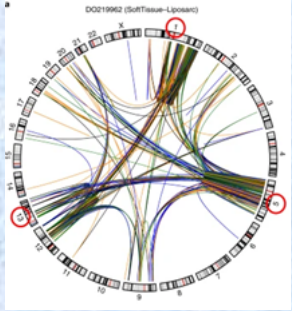
Historique : Du chromosome Philadelphie au chromothripsis

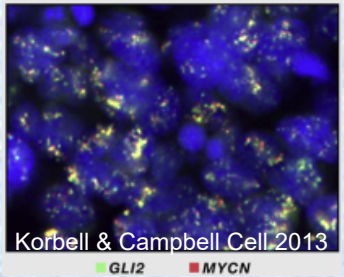
1960 : découverte dans les cellules de leucémie myéloïde chronique d'une anomalie chromosomique récurrente



2011 : découverte dans des cellules cancéreuses de multiples remaniements chromosomiques, survenus simultanément







AP-HP. Université Paris-Saclay

UVSQ Université Paris-Saclay

Rappels sur la tumorigenèse

Altérations du matériel génétique des cellules tumorales

- Constitutionnelles (prédispositions) ou somatiques. *Driver - Bystander*
- Clonales et accumulées au cours des étapes de la cancérogénèse
- Survenue souvent amplifiée des déficits des enzymes de réparation ou de synthèse de l'ADN
- Epigénétiques
- Génétiques
    - Mutation (substitution, courtes délétion ou insertions)
    - Longues délétions
    - Amplifications
    - Réarrangements chromosomiques - Fusions

Effets des réarrangements - fusions

- Expression d'une protéine chimère, avec début d'un gène et fin d'un autre
- Surexpression du gène, par positionnement à coté du promoteur d'un autre
- Raccourcissement du gène, et suppression d'un domaine fonctionnel interne

QUIZ

Fusion de gènes dans les tumeurs : Pourquoi nous y intéresser ?

Nouveautés :

- Séquençage massif à couts de plus en plus faibles
- Analyses sur ARN extraits de blocs fixés en formol et inclus en paraffine (FFPE)
- Développement des thérapies ciblées

Impact en pathologie : Détection de fusion sur bloc FFPE

- Pour aider au diagnostic
- Pour prédire la réponse à des thérapies ciblées (= théranostic)

Contraintes :

- Couts des techniques, délais des réponses
- Management de la qualité, normes, partage des compétences