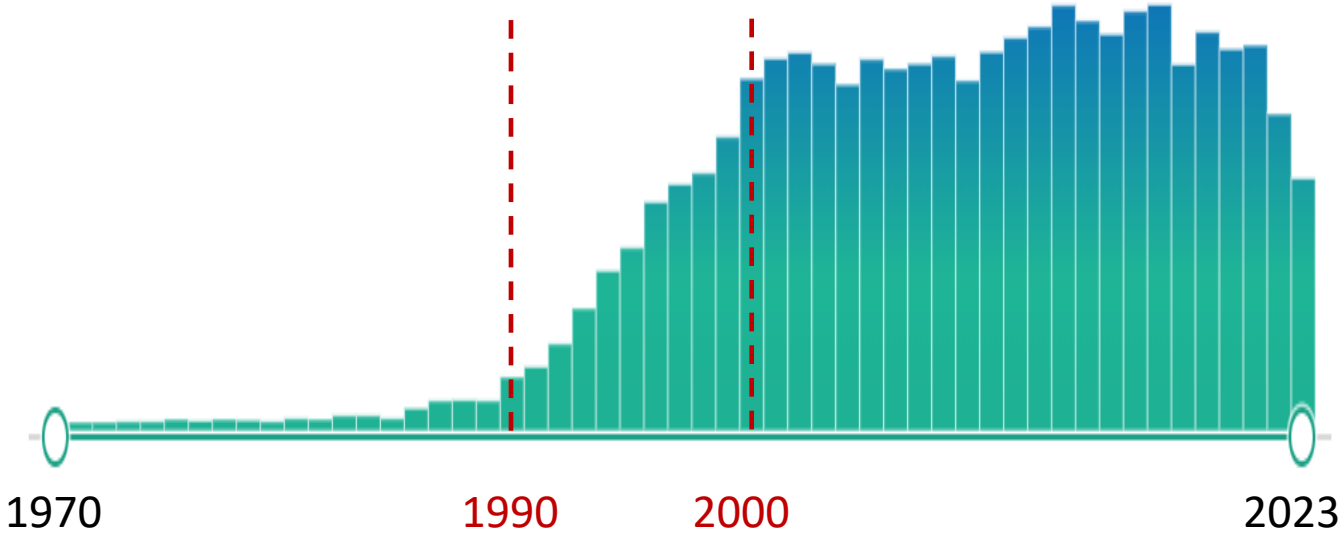
Panorama des fusions géniques
Type de fusions,
Utilité en pratique clinique

Daniel Pissaloux
Biologiste Moléculaire
Coordinateur de l'UF de Pathologie Moléculaire
Département de Biopathologie
CENTRE LÉON BÉRARD

2023
22 au 24 novembre
CARREFOUR PATHOLOGIE

Etat des lieux des transcrits de fusion en 2023

- Evolution des connaissances depuis la découverte du chromosome de Philadelphie (1960)



Recherche Pubmed générique
« *cancer fusion translocation* »

⇒ Environ 500 publications / an depuis le début des année 2000
⇒ Nombre de transcrits de fusion uniques dans la BDD Mitelman : 33 711 (au 16/10/2023)

Problématiques pour les biologistes moléculaires et les pathologistes

- Intérêt de la fusion : valeur diagnostique, théranostique, pronostique ?
- Nature de la fusion : driver ou passenger ?
- Degré de spécificité de la fusion vis-à-vis d'un histotype ?
- Quelles sont les techniques optimales pour détecter chaque type de fusion ?
- Comment interpréter des résultats complexes / des discordances :
  - Résolution / sensibilité / spécificité des techniques
  - Fusions non décrites en RNAseq : comment les gérer ? Quelles sont leurs significations cliniques ?

Transcrits de fusion à valeur diagnostique

- L'exemple des sarcomes à petites cellules rondes indifférenciées

Histotype	Translocation	Fusion
Sarcome d'Ewing	t(11;22)(q24;q12)	EWSR1::FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1::ERG
	t(2;22)(q36; q12)	EWSR1::FEV
	t(17;22)(q21;q12)	EWSR1::ETV4
	t(7;22)(q22;q12)	EWSR1::ETV1
	t(4;22)(q31;q12)	EWSR1::SMARCA5
	t(2;22)(q31;q12)	EWSR1::SP3
	t(2;16)(q36;p11)	FUS::FEV
	t(16;21)(p11;q22)	FUS::ERG
	t(21;22;22)(q22;q12;q12)	EWSR1::RBFOX2::ERG

Histotype	Translocation	Fusion
Ewing-like CIC-réarrangés	t(4;19)(q35;q13)	CIC::DUX4
	t(X;19)(q13;q13)	CIC::FOXO4
	t(15;19)(q14;q13)	CIC::NUTM1
	t(10;19)(q23;q13)	CIC::NUTM2A
	t(19;19)(q13;q13)	CIC::AXL
	t(X;19)(q13;q13)	CIC::CITED1
	t(9;19)(q22;q13)	CIC::SYK
	t(19;19)(q13;q13)	CIC::LEUTX
Ewing-like BCOR-réarrangés	inv(X)(p11;p11)	BCOR::CCNB3
	t(X;4)(p11;p31)	BCOR::MAML3
	t(X;16)(p11;p13)	CIITA::BCOR
	Xp11	BCOR-ITD
	t(X;21)(p11;q22)	BCOR::ITGB2
	t(X;22)(p11;q13)	BCOR::ZC3H7B
	t(10;17)(q22;p13)	YWHAE::NUTM2B
Ewing-like PATZ1-réarrangés	t(22;22)(q12;q12)	EWSR1::PATZ1

⇒ Un ou deux gènes récurrents en 5' ou 3' de la fusion

Transcrits de fusion à valeur diagnostique

- L'exemple des sarcomes à petites cellules rondes indifférenciés

Histotype	Translocation	Fusion
Sarcome d'Ewing	t(11;22)(q24;q12)	EWSR1::FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1::ERG
	t(2;22)(q36; q12)	EWSR1::FEV
	t(17;22)(q21;q12)	EWSR1::ETV4
	t(7;22)(q22;q12)	EWSR1::ETV1
	t(4;22)(q31;q12)	EWSR1::SMARCA5
	t(2;22)(q31;q12)	EWSR1::SP3
	t(2;16)(q36;p11)	FUS::FEV
	t(16;21)(p11;q22)	FUS::ERG
	t(21;22;22)(q22;q12;q12)	EWSR1::RBFOX2::ERG

Histotype	Translocation	Fusion
Ewing-like CIC-réarrangés	t(4;19)(q35;q13)	CIC::DUX4
	t(X;19)(q13;q13)	CIC::FOXO4
	t(15;19)(q14;q13)	CIC::NUTM1
	t(10;19)(q23;q13)	CIC::NUTM2A
	t(19;19)(q13;q13)	CIC::AXL
	t(X;19)(q13;q13)	CIC::CITED1
	t(9;19)(q22;q13)	CIC::SYK
	t(19;19)(q13;q13)	CIC::LEUTX
Ewing-like BCOR-réarrangés	inv(X)(p11;p11)	BCOR::CCNB3
	t(X;4)(p11;p31)	BCOR::MAML3
	t(X;16)(p11;p13)	CIITA::BCOR
	Xp11	BCOR-TD
	t(X;21)(p11;q22)	BCOR::ITGB2
	t(X;22)(p11;q13)	BCOR::ZC3H7B
	t(10;17)(q22;p13)	YWHAE::NUTM2B
Ewing-like PATZ1-réarrangés	t(22;22)(q12;q12)	EWSR1::PATZ1

⇒ Mais pas toujours !

Transcrits de fusion à valeur diagnostique

- L'exemple des sarcomes à petites cellules rondes indifférenciés

Histotype	Translocation	Fusion
Sarcome d'Ewing	t(11;22)(q24;q12)	EWSR1::FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1::ERG
	t(2;22)(q36; q12)	EWSR1::FEV
	t(17;22)(q21;q12)	EWSR1::ETV4
	t(7;22)(q22;q12)	EWSR1::ETV1
	t(4;22)(q31;q12)	EWSR1::SMARCA5
	t(2;22)(q31;q12)	EWSR1::SP3
	t(2;16)(q36;p11)	FUS::FEV
	t(16;21)(p11;q22)	FUS::ERG
	t(21;22;22)(q22;q12;q12)	EWSR1::RBFOX2::ERG

Histotype	Translocation	Fusion
Ewing-like CIC-réarrangés	t(4;19)(q35;q13)	CIC::DUX4
	t(X;19)(q13;q13)	CIC::FOXO4
	t(15;19)(q14;q13)	CIC::NUTM1
	t(10;19)(q23;q13)	CIC::NUTM2A
	t(19;19)(q13;q13)	CIC::AXL
	t(X;19)(q13;q13)	CIC::CITED1
	t(9;19)(q22;q13)	CIC::SYK
	t(19;19)(q13;q13)	CIC::LEUTX
Ewing-like BCOR-réarrangés	inv(X)(p11;p11)	BCOR::CCNB3
	t(X;4)(p11;p31)	BCOR::MAML3
	t(X;16)(p11;p13)	CIITA::BCOR
	Xp11	BCOR-ITD
	t(X;21)(p11;q22)	BCOR::ITGB2
	t(X;22)(p11;q13)	BCOR::ZC3H7B
	t(10;17)(q22;p13)	YWHAE::NUTM2B
Ewing-like PATZ1-réarrangés	t(22;22)(q12;q12)	EWSR1::PATZ1

⇒ Pas toujours des fusions, ou des fusions entre 2 gènes…

Transcrits de fusion à valeur diagnostique

- L'exemple des sarcomes à petites cellules rondes indifférenciés

Histotype	Translocation	Fusion
Sarcome d'Ewing	t(11;22)(q24;q12)	EWSR1::FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1::ERG
	t(2;22)(q36; q12)	EWSR1::FEV
	t(17;22)(q21;q12)	EWSR1::ETV4
	t(7;22)(q22;q12)	EWSR1::ETV1
	t(4;22)(q31;q12)	EWSR1::SMARCA5
	t(2;22)(q31;q12)	EWSR1::SP3
	t(2;16)(q36;p11)	FUS::FEV
	t(16;21)(p11;q22)	FUS::ERG
	t(21;22;22)(q22;q12;q12)	EWSR1::RBFOX2::ERG

⇒ Réarrangements parfois intrachromosomiques (délétions, inversions)

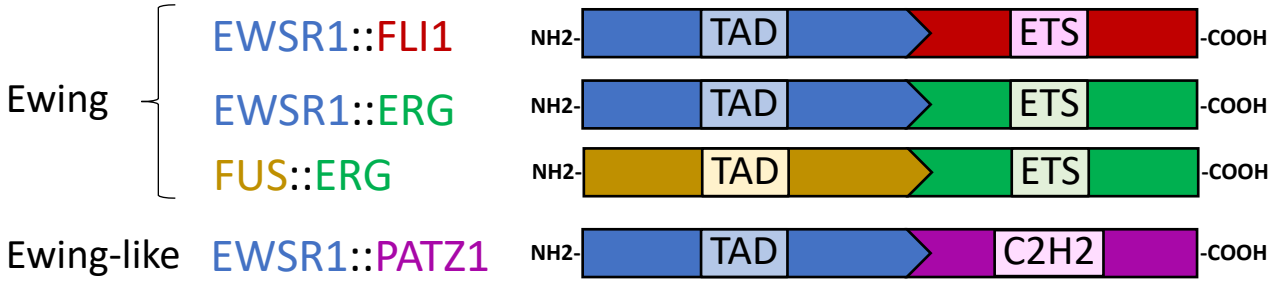
Histotype	Translocation	Fusion
Ewing-like CIC-réarrangés	t(4;19)(q35;q13)	CIC::DUX4
	t(X;19)(q13;q13)	CIC::FOXO4
	t(15;19)(q14;q13)	CIC::NUTM1
	t(10;19)(q23;q13)	CIC::NUTM2A
	t(19;19)(q13;q13)	CIC::AXL
	t(X;19)(q13;q13)	CIC::CITED1
	t(9;19)(q22;q13)	CIC::SYK
	t(19;19)(q13;q13)	CIC::LEUTX
Ewing-like BCOR-réarrangés	inv(X)(p11;p11)	BCOR::CCNB3
	t(X;4)(p11;p31)	BCOR::MAML3
	t(X;16)(p11;p13)	CIITA::BCOR
	Xp11	BCOR-ITD
	t(X;21)(p11;q22)	BCOR::ITGB2
	t(X;22)(p11;q13)	BCOR::ZC3H7B
	t(10;17)(q22;p13)	YWHAE::NUTM2B
Ewing-like PATZ1-réarrangés	t(22;22)(q12;q12)	EWSR1::PATZ1

Caractéristiques des fusions diagnostiques

- Fusions souvent spécifiques d'un seul histotype

  Ex : EWSR1::FLI1 = Sarcome d'Ewing, SS18::SSX1 = Synovialosarcome

- Pour un histotype donné, fusions impliquant des facteurs de transcription de la même famille de part et d'autre



TAD = transcriptional activation domain
ETS = erythroblast transformation specific DNA binding domain

C2H2 = C2H2 zinc finger (DNA-b D)

- Fusions généralement de type « in frame »

  Ex : EWSR1(e7)::FLI1(e6)

⇒ Transcrit de fusion = driver

⇒ Génération d'une protéine de fusion chimérique avec fonctions inédites

Transcrits de fusion à valeur théranostique

- L'exemple des réarrangements de ALK ciblable par le crizotinib (idem ROS1, NTRKs, etc…)

Carcinomes	Translocation	Fusion
Poumon	t(2;2)(p16;p23)	BCL11A::ALK
	t(2;2)(p22;p23)	BIRC6::ALK
	t(2;2)(p22;p23)	CEBPZ::ALK
	t(2;12)(p23;q24)	CLIP1::ALK
	t(2;6)(p23;p21)	CMTR1::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	t(2;2)(p11;p23)	EIF2AK3::ALK
	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;7)(p23;q11.23)	HIP1::ALK
	t(2;10)(p23;p11)	KIF5B::ALK
	t(2;14)(p23;q32)	KLC1::ALK
	t(2;6)(p23;p24)	PHACTR1::ALK
	t(2;11)(p23;q14)	PICALM::ALK
	t(2;2)(p13;p21)	PPM1B::ALK
	t(2;9)(p23;q31)	PTPN3::ALK
	t(2;4)(p23;q21)	SEC31A::ALK
	t(2;2)(p21;p23)	SPTBN1::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	SQSTM1::ALK
	t(2;3)(p23;q21)	TFG::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPR::ALK
Rein	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(1;2)(p32;p23)	HOOK1::ALK
	t(2;2)(p22;p23)	STRN::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;10)(p23;q22)	VCL::ALK

Tissus mous	Translocation	Fusion
Histiocytofibrome épithélioïde	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;2)(p23;q37)	MLPH::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(2;3)(p23;p21)	PRKAR2A::ALK
	t(2;5)(p23;p35)	SQSTM1::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	TPM3::ALK
	t(2;10)(p23;q22)	VCL::ALK
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	t(2;2)(p23;q35)	ATIC::ALK
	t(2;11)(p23;p15)	CARS::ALK
	t(2;17)(p23;q23)	CLTC::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;2)(p23;q34)	FN1::ALK
	t(2;10)(p23;p11)	KIF5B::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	LMNA::ALK
	t(2;22)(p23;q11)	MYH9::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(2;17)(p23;q24)	PRKAR1A::ALK
	t(2;2)(p23;q13)	RANBP2::ALK
	t(2;17)(p23;q25)	RNF213::ALK
	t(2;4)(p23;q21)	SEC31A::ALK
	t(2;15)(p23;q14)	THBS1::ALK
	t(2;22)(p23;q12)	TIMP3::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;19)(p23;p13)	TPM4::ALK

Autres types histologiques	Translocation	Fusion
Lymphome anaplasique	inv(2)(p23;q35)	ATIC::ALK
	t(2;17)(p23;q23)	CLTC::ALK
	t(X;2)(q11;p23)	MSN::ALK
	t(2;22)(p23;q11)	MYH9::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	NPM1::ALK
	t(2;17)(p23;q25)	RNF213::ALK
	t(2;3)(p23;q21)	TFG::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;19)(p23;p13)	TPM4::ALK
Tumeur de Spitz	t(3;2)(q22;p23)	AMOTL2::ALK
	t(2;12)(p23;q24)	CLIP1::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	t(2;2)(p15;p23)	EHBP1::ALK
	t(2;2)(p23;p23)	EMILIN1::ALK
	t(2;2)(p23;p23)	GTF3C2::ALK
	t(2;2)(p23;q37)	MLPH::ALK
	t(2;15)(p23;q21)	MYO5A::ALK
	t(2;2)(q11;p23)	NPAS2::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	NPM1::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	TPM3::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPR::ALK
	t(1;2)(p36;p23)	TRIM63::ALK
Mésothéliomes péritonéaux	del(2)(p22p23)	STRN::ALK
	t(2;15)(p23;q22)	TPM1::ALK

⚠ Attention la fusion n'est pas la seule altération ciblable de ALK (+ mut, ampli)

Transcrits de fusion à valeur théranostique

- L'exemple des réarrangements de ALK ciblable par le crizotinib (idem ROS1, NTRKs, etc…)

Carcinomes	Translocation	Fusion
Poumon	t(2;2)(p16;p23)	BCL11A::ALK
	t(2;2)(p22;p23)	BIRC6::ALK
	t(2;2)(p22;p23)	CEBPZ::ALK
	t(2;12)(p23;q24)	CLIP1::ALK
	t(2;6)(p23;p21)	CMTR1::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	t(2;2)(p11;p23)	EIF2AK3::ALK
	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;7)(p23;q11.23)	HIP1::ALK
	t(2;10)(p23;p11)	KIF5B::ALK
	t(2;14)(p23;q32)	KLC1::ALK
	t(2;6)(p23;p24)	PHACTR1::ALK
	t(2;11)(p23;q14)	PICALM::ALK
	t(2;2)(p13;p21)	PPM1B::ALK
	t(2;9)(p23;q31)	PTPN3::ALK
	t(2;4)(p23;q21)	SEC31A::ALK
	t(2;2)(p21;p23)	SPTBN1::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	SQSTM1::ALK
	t(2;3)(p23;q21)	TFG::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPR::ALK
Rein	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(1;2)(p32;p23)	HOOK1::ALK
	t(2;2)(p22;p23)	STRN::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;10)(p23;q22)	VCL::ALK

Tissus mous	Translocation	Fusion
Histiocytofibrome épithélioïde	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;2)(p23;q37)	MLPH::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(2;3)(p23;p21)	PRKAR2A::ALK
	t(2;5)(p23;p35)	SQSTM1::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	TPM3::ALK
	t(2;10)(p23;q22)	VCL::ALK
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	t(2;2)(p23;q35)	ATIC::ALK
	t(2;11)(p23;p15)	CARS::ALK
	t(2;17)(p23;q23)	CLTC::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;2)(p23;q34)	FN1::ALK
	t(2;10)(p23;p11)	KIF5B::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	LMNA::ALK
	t(2;22)(p23;q11)	MYH9::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(2;17)(p23;q24)	PRKAR1A::ALK
	t(2;2)(p23;q13)	RANBP2::ALK
	t(2;17)(p23;q25)	RNF213::ALK
	t(2;4)(p23;q21)	SEC31A::ALK
	t(2;15)(p23;q14)	THBS1::ALK
	t(2;22)(p23;q12)	TIMP3::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;19)(p23;p13)	TPM4::ALK

Autres types histologiques	Translocation	Fusion
Lymphome anaplasique	inv(2)(p23;q35)	ATIC::ALK
	t(2;17)(p23;q23)	CLTC::ALK
	t(X;2)(q11;p23)	MSN::ALK
	t(2;22)(p23;q11)	MYH9::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	NPM1::ALK
	t(2;17)(p23;q25)	RNF213::ALK
	t(2;3)(p23;q21)	TFG::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;19)(p23;p13)	TPM4::ALK
Tumeur de Spitz	t(3;2)(q22;p23)	AMOTL2::ALK
	t(2;12)(p23;q24)	CLIP1::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	t(2;2)(p15;p23)	EHBP1::ALK
	t(2;2)(p23;p23)	EMILIN1::ALK
	t(2;2)(p23;p23)	GTF3C2::ALK
	t(2;2)(p23;q37)	MLPH::ALK
	t(2;15)(p23;q21)	MYO5A::ALK
	t(2;2)(q11;p23)	NPAS2::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	NPM1::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	TPM3::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPR::ALK
	t(1;2)(p36;p23)	TRIM63::ALK
Mésothéliomes péritonéaux	del(2)(p22p23)	STRN::ALK
	t(2;15)(p23;q22)	TPM1::ALK

⇒ Fusions identiques sur de nombreux spectres diagnostiques différents

Transcrits de fusion à valeur théranostique

- L'exemple des réarrangements de ALK ciblable par le crizotinib (idem ROS1, NTRKs, etc…)

Carcinomes	Translocation	Fusion
Poumon	t(2;2)(p16;p23)	BCL11A::ALK
	t(2;2)(p22;p23)	BIRC6::ALK
	t(2;2)(p22;p23)	CEBPZ::ALK
	t(2;12)(p23;q24)	CLIP1::ALK
	t(2;6)(p23;p21)	CMTR1::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	t(2;2)(p11;p23)	EIF2AK3::ALK
	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;7)(p23;q11.23)	HIP1::ALK
	t(2;10)(p23;p11)	KIF5B::ALK
	t(2;14)(p23;q32)	KLC1::ALK
	t(2;6)(p23;p24)	PHACTR1::ALK
	t(2;11)(p23;q14)	PICALM::ALK
	t(2;2)(p13;p21)	PPM1B::ALK
	t(2;9)(p23;q31)	PTPN3::ALK
	t(2;4)(p23;q21)	SEC31A::ALK
	t(2;2)(p21;p23)	SPTBN1::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	SQSTM1::ALK
	t(2;3)(p23;q21)	TFG::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPR::ALK
Rein	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(1;2)(p32;p23)	HOOK1::ALK
	del(2)(p22p23)	STRN::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;10)(p23;q22)	VCL::ALK

Tissus mous	Translocation	Fusion
Histiocytofibrome épithélioïde	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;2)(p23;q37)	MLPH::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(2;3)(p23;p21)	PRKAR2A::ALK
	t(2;5)(p23;p35)	SQSTM1::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	TPM3::ALK
	t(2;10)(p23;q22)	VCL::ALK
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	t(2;2)(p23;q35)	ATIC::ALK
	t(2;11)(p23;p15)	CARS::ALK
	t(2;17)(p23;q23)	CLTC::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	inv(2)(p21;p23)	EML4::ALK
	t(2;2)(p23;q34)	FN1::ALK
	t(2;10)(p23;p11)	KIF5B::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	LMNA::ALK
	t(2;22)(p23;q11)	MYH9::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(2;17)(p23;q24)	PRKAR1A::ALK
	t(2;2)(p23;q13)	RANBP2::ALK
	t(2;17)(p23;q25)	RNF213::ALK
	t(2;4)(p23;q21)	SEC31A::ALK
	t(2;15)(p23;q14)	THBS1::ALK
	t(2;22)(p23;q12)	TIMP3::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;19)(p23;p13)	TPM4::ALK

Autres types histologiques	Translocation	Fusion
Lymphome anaplasique	inv(2)(p23;q35)	ATIC::ALK
	t(2;17)(p23;q23)	CLTC::ALK
	t(X;2)(q11;p23)	MSN::ALK
	t(2;22)(p23;q11)	MYH9::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	NPM1::ALK
	t(2;17)(p23;q25)	RNF213::ALK
	t(2;3)(p23;q21)	TFG::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPM3::ALK
	t(2;19)(p23;p13)	TPM4::ALK
Tumeur de Spitz	t(3;2)(q22;p23)	AMOTL2::ALK
	t(2;12)(p23;q24)	CLIP1::ALK
	t(2;2)(p13;p23)	DCTN1::ALK
	t(2;2)(p15;p23)	EHBP1::ALK
	t(2;2)(p23;p23)	EMILIN1::ALK
	t(2;2)(p23;p23)	GTF3C2::ALK
	t(2;2)(p23;q37)	MLPH::ALK
	t(2;15)(p23;q21)	MYO5A::ALK
	t(2;2)(q11;p23)	NPAS2::ALK
	t(2;5)(p23;q35)	NPM1::ALK
	t(2;12)(p23;p11)	PPFIBP1::ALK
	t(1;2)(q21;p23)	TPM3::ALK
	t(1;2)(q25;p23)	TPR::ALK
	t(1;2)(p36;p23)	TRIM63::ALK
Mésothéliomes péritonéaux	del(2)(p22p23)	STRN::ALK
	t(2;15)(p23;q22)	TPM1::ALK

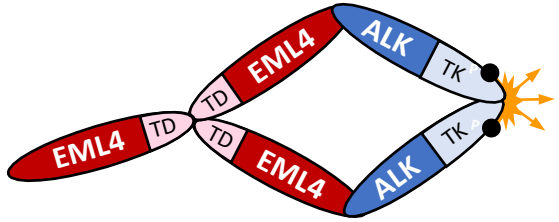
⇒ Réarrangements parfois intrachromosomiques

Caractéristiques des fusions ciblables

- Fusions non spécifiques d'un seul histotype
- Fusions impliquant généralement un activateur variable en 5', une kinase en 3'

Ex : EML4::ALK

TD = trimerization domain
TK = tyrosine kinase domain



⇒ Protéine ALK constitutivement active
(*PMID: 35884511, 2022*)

- Fusions généralement de type « in frame »

Ex : EML4(e2)::ALK(e20)

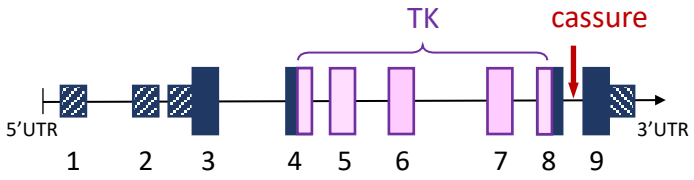
⇒ Transcrit de fusion = driver
⇒ La fusion augmente l'activité de la kinase et participe à son adressage

Quelques exceptions et cas particuliers notables

- Tumeurs de Spitz : fusions ALK / ROS1 / RET / MET / BRAF / NTRK1 / NTRK3 / MAP3K8
- Cas particulier des tumeurs de Spitz MAP3K8-réarrangées : kinase en position 5’

Histotype	Translocation	Fusion
Tumeur de Spitz	t(10;10)(p11;p12)	MAP3K8: ARMC3
	t(10;1)(p11;p13)	MAP3K8: ATP1A1
	t(10;10)(p11;p11)	MAP3K8: CCNY
	t(2;10)(p22;p11)	MAP3K8: CDC42EP3
	t(10;9)(p11;p22)	MAP3K8: CNTLN
	t(10;10)(p11;p13)	MAP3K8: CUBN
	t(10;10)(p11;p15)	MAP3K8: DIP2C
	t(10;X)(p11;p22)	MAP3K8: GPM6B
	t(10;10)(p11;p15)	MAP3K8: LINC00703
	t(10;10)(p11;p11)	MAP3K8: LYZL2
	t(2;10)(p24;p11)	MAP3K8: MIR3681HG
	t(10;15)(p11;q21)	MAP3K8: MYO5A
	t(10;4)(p11;p15)	MAP3K8: PCDH7
	t(10;10)(p11;p12)	MAP3K8: PIP4K2A
	t(10;3)(p11;q25)	MAP3K8: RN7SL300P
	t(10;10)(p11;q25)	MAP3K8: RPL7P35
	t(4;10)(q13;p11)	MAP3K8: SLC4A4
	t(10;17)(p11;p11)	MAP3K8: SPECC1
	t(10;12)(p11;p12)	MAP3K8: SSPN
	t(6;10)(q23;p11)	MAP3K8: STX7
	t(10;10)(p11;p11)	MAP3K8: SVIL
	t(10;10)(p11;q23)	MAP3K8: TSPAN14
	t(10;13)(p11;q12)	MAP3K8: UBL3

- Cassures systématiques à la fin de l’exon 8



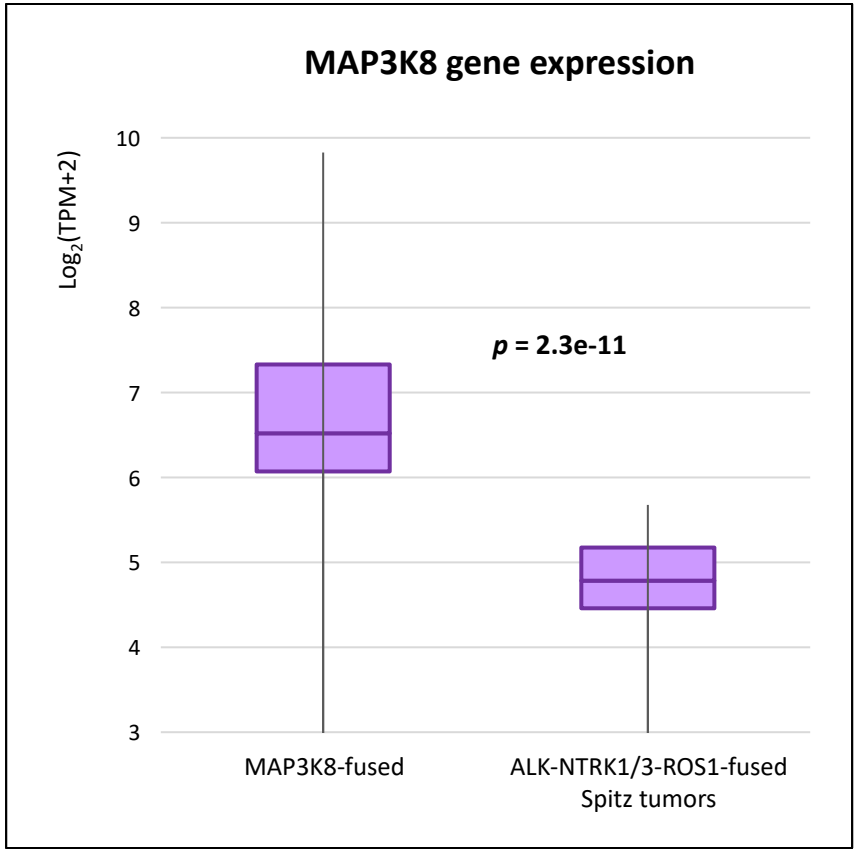
- Mécanisme d’activation de la kinase :

  . suppression de la partie se repliant sur le domaine TK

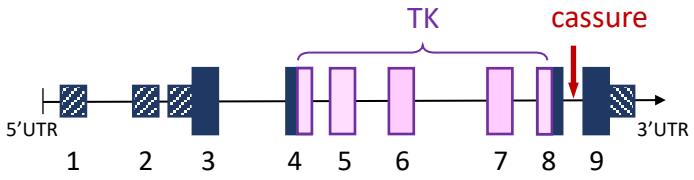
  . suppression d’un site protéolytique

Quelques exceptions et cas particuliers notables

- Tumeurs de Spitz : fusions ALK / ROS1 / RET / MET / BRAF / NTRK1 / NTRK3 / MAP3K8
- Cas particulier des tumeurs de Spitz MAP3K8-réarrangées : kinase en position 5'



- Cassures systématiques à la fin de l'exon 8



- Mécanisme d'activation de la kinase :

  . suppression de la partie se repliant sur le domaine TK

  . suppression d'un site protéolytique

⇒ Entraine une surexpression de MAP3K8

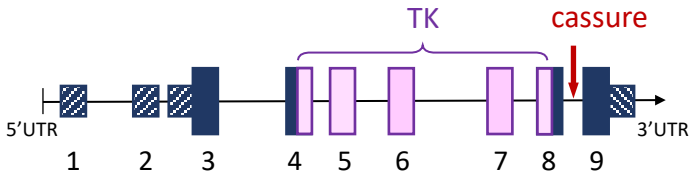
(*PMID: 31719662, 2020*)

Quelques exceptions et cas particuliers notables

- Tumeurs de Spitz : fusions ALK / ROS1 / RET / MET / BRAF / NTRK1 / NTRK3 / MAP3K8
- Cas particulier des tumeurs de Spitz MAP3K8-réarrangées : kinase en position 5’

Histotype	Translocation	Fusion
Tumeur de Spitz	t(10;10)(p11;p12)	MAP3K8::ARMC3
	t(10;1)(p11;p13)	MAP3K8::ATP1A1
	t(10;10)(p11;p11)	MAP3K8::CCNY
	t(2;10)(p22;p11)	MAP3K8::CDC42EP3
	t(10;9)(p11;p22)	MAP3K8::CNTLN
	t(10;10)(p11;p13)	MAP3K8::CUBN
	t(10;10)(p11;p15)	MAP3K8::DIP2C
	t(10;X)(p11;p22)	MAP3K8::GPM6B
	t(10;10)(p11;p15)	MAP3K8::LINC00703
	t(10;10)(p11;p11)	MAP3K8::LYZL2
	t(2;10)(p24;p11)	MAP3K8::MIR3681HG
	t(10;15)(p11;q21)	MAP3K8::MYO5A
	t(10;4)(p11;p15)	MAP3K8::PCDH7
	t(10;10)(p11;p12)	MAP3K8::PIP4K2A
	t(10;3)(p11;q25)	MAP3K8::RN7SL300P
	t(10;10)(p11;q25)	MAP3K8::RPL7P35
	t(4;10)(q13;p11)	MAP3K8::SLC4A4
	t(10;17)(p11;p11)	MAP3K8::SPECC1
	t(10;12)(p11;p12)	MAP3K8::SSPN
	t(6;10)(q23;p11)	MAP3K8::STX7
	t(10;10)(p11;p11)	MAP3K8::SVIL
	t(10;10)(p11;q23)	MAP3K8::TSPAN14
	t(10;13)(p11;q12)	MAP3K8::UBL3

- Cassures systématiques à la fin de l’exon 8



- Mécanisme d’activation de la kinase :

  . suppression de la partie se repliant sur le domaine TK

  . suppression d’un site protéolytique

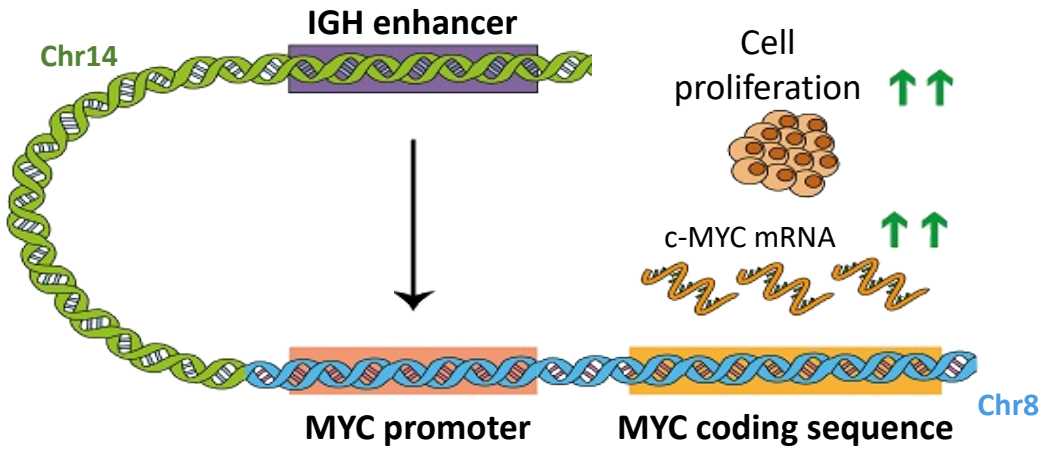
- En particulier, fusion avec SVIL associée à une morphologie plus atypique, des délétion homozygotes plus fréquentes du gène CDKN2A et un pronostic plus péjoratif

Quelques exceptions et cas particuliers notables (suite)

- Fusions non in-frame, de type promoter swapping
  - Cassures impliquant les immunoglobulines en hématologie

(*PMID: 35563017, 2022*)

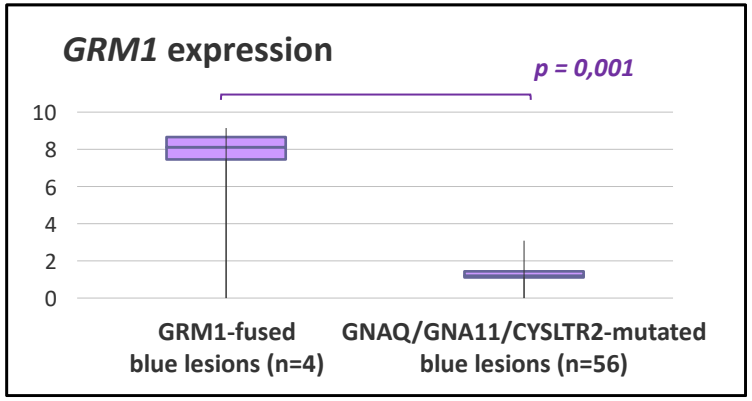
Histotype	Translocation	Fusion
Lymphome de Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	IGH::MYC
	t(2;8)(p12;q24)	IGK::MYC
	t(8;22)(q24;q11.2)	IGL::MYC



⟹ Surexpression des ARNm de MYC
⟹ Equivaut à une amplification

  - Fusions de GRM1 dans les lésions mélanocytaires bleues

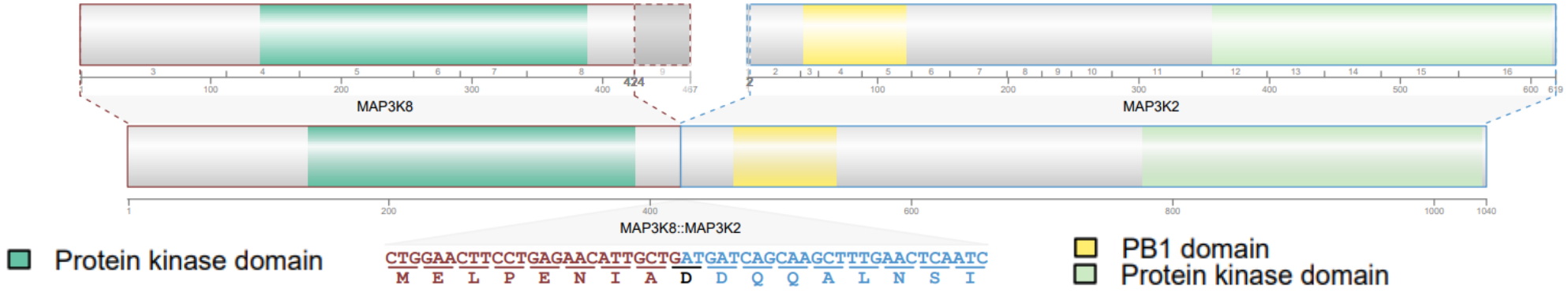
Histotype	Translocation	Fusion
Lésions bleues	t(5;6)(p15;q24)	MYO10::GRM1
	t(2;6)(q22;q24)	ZEB2::GRM1



⟹ Surexpression de GRM1 (*PMID: 37391170, 2023*)

Quelques exceptions et cas particuliers notables (suite)

- Les fusions « double peine »
  - Fusions de MAPKs dans des tumeurs myxome-like (ex : MAP3K8::MAP3K2 / MAP3K8::MAP3K3)



⇒ Activation simultanée de 2 kinases

  - Fusions avec implication de TSG forts en 5’

Histotype	Fusion
Naevus de Spitz	NF2::NTRK3
Naevus inclassé	NF2::RAF1
Mélanome inclassé	PTEN::PRKD1
Tumeur spitzoïde atypique	TP53::NTRK1
Tumeur fibromyxoïde ossifiante	TP53::PHF1

⇒ Inactivation TSG // activation OG

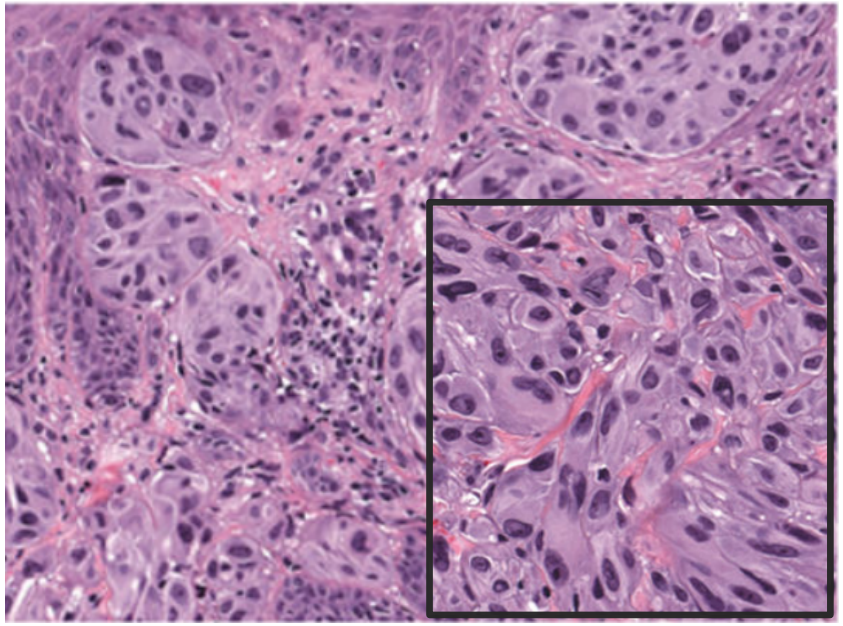
Quelques exceptions et cas particuliers notables (suite)

- Morphologie impactée en fonction du partenaire 5’ de la fusion

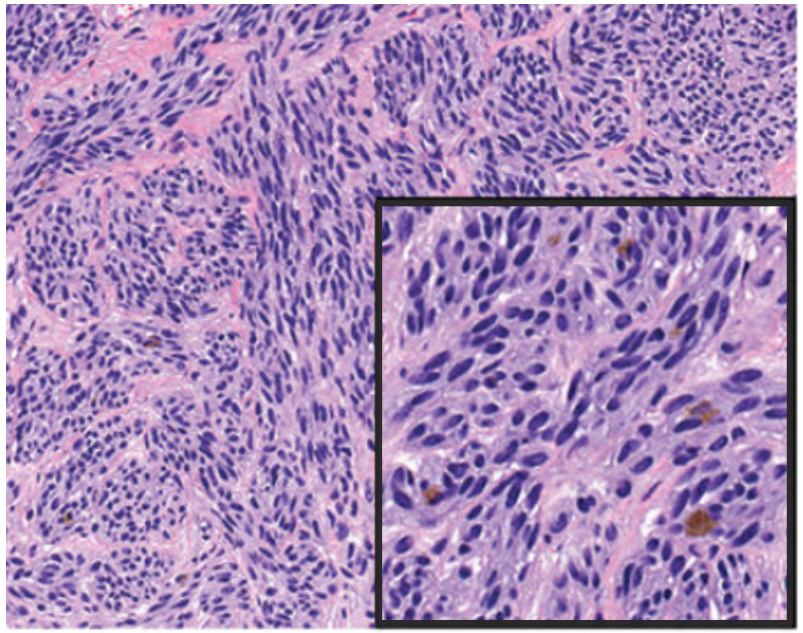
Ex: fusions MYO5A::NTRK3 vs ETV6::NTRK3 dans les tumeurs de Spitz *(PMID: 32968185, 2021)*

ETV6::NTRK3

MYO5A::NTRK3



⇒ Mélanocytes épithélioïdes et pléomorphes

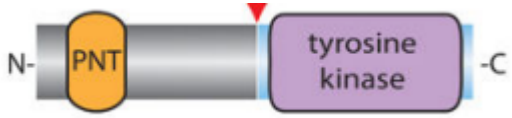


⇒ Mélanocytes fusiformes

Quelques exceptions et cas particuliers notables (suite)

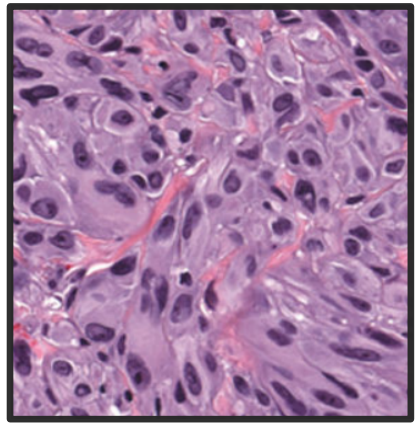
- Morphologie impactée en fonction du partenaire 5’ de la fusion

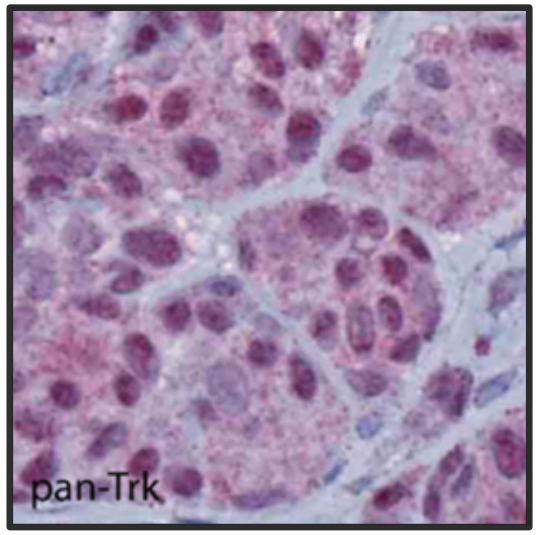
Ex: fusions MYO5A::NTRK3 vs ETV6::NTRK3 dans les tumeurs de Spitz (*PMID: 32968185, 2021*)

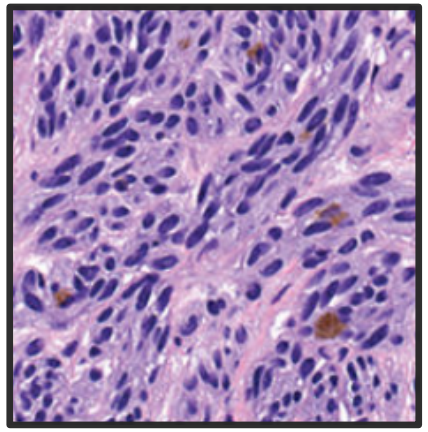


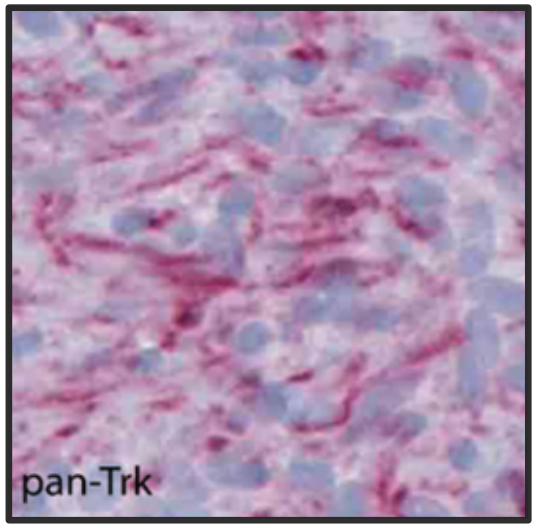
ETV6::NTRK3

MYO5A::NTRK3









⇒ Marquage nucléaire

⇒ Marquage membranaire dendritique

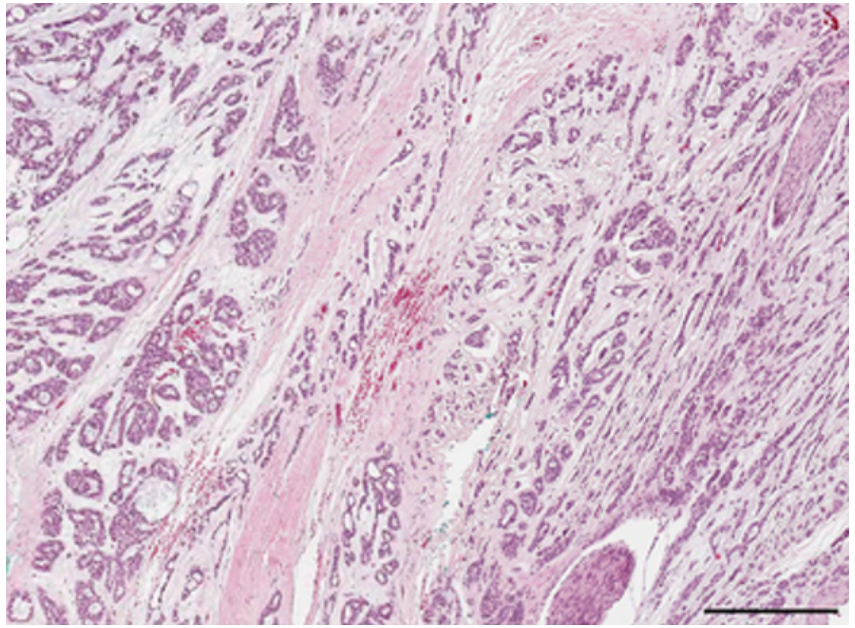
Quelques exceptions et cas particuliers notables (suite)

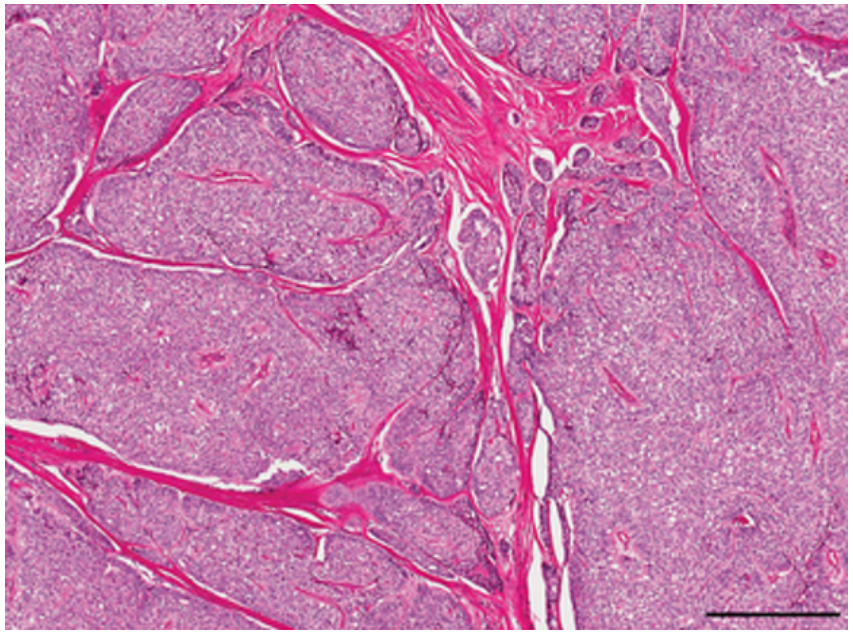
- Fusion vs altération alternative impactant la morphologie d'un histotype

Ex: ADK polymorphes (*PMID: 31492931, 2020*)

Histotype	Altération
ADK polymorphe classique	PRKD1 p.E710D

Histotype	Altération
ADK polymorphe cribriforme	KTN1::PRKD1
	ARID1A::PRKD1
	DDX3X::PRKD1





⇒ Au total grande diversité et nombreuses applications possible

⇒ Difficile de tout catégoriser