

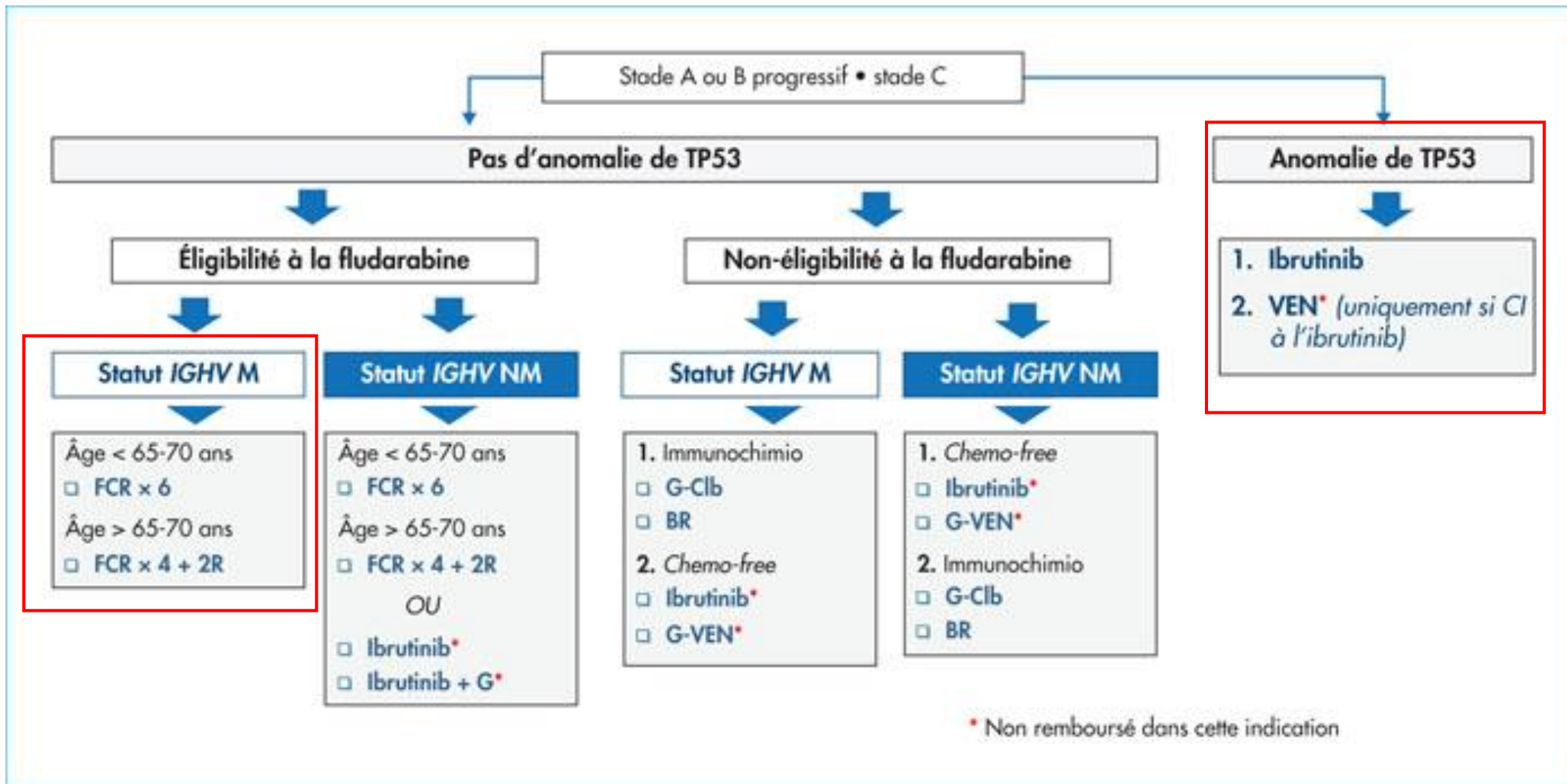
Anomalies de *TP53* dans la LLC Base de données GBMHHM/FILO



Fanny Baran-Marszak

Algorithmme de prise en charge de la LLC en première ligne

Marqueur prédictif

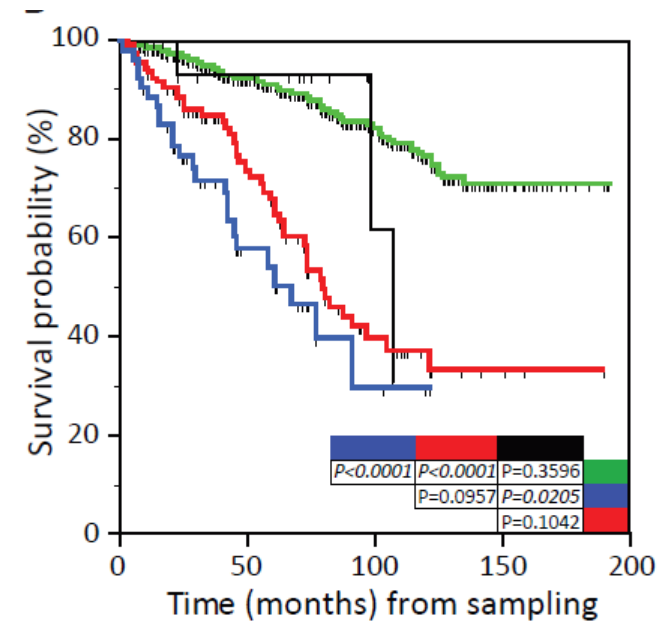
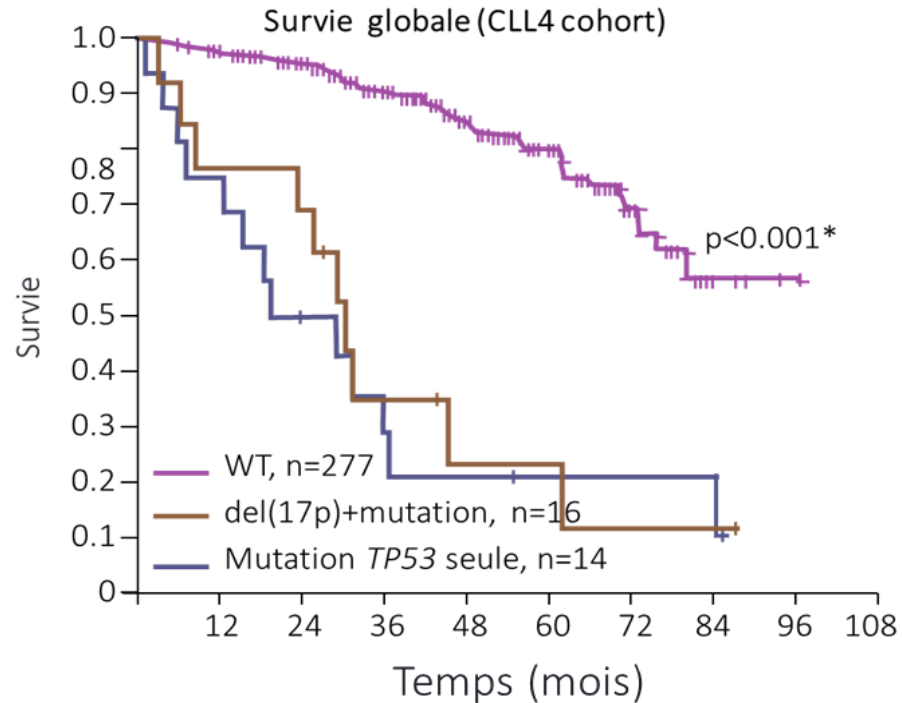


Qu'entend-on par anomalies de *TP53*?

Toutes les anomalies ont-elles le même impact?

- Délétion/mutation/les 2
- Mutation faux sens/non sens/épissage/indel avec décalage de lecture
- Charge mutationnelle (VAF>10%; VAF<10% ; VAF<1%)
- Mutations uniques/multiples

Mutation seule / mutation +délétion même impact pronostique



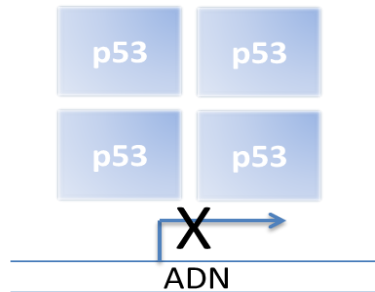
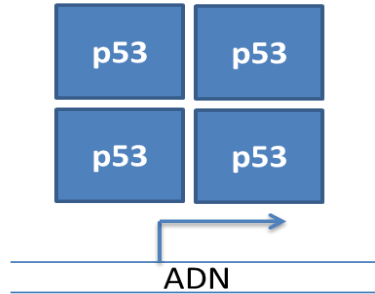
wt	1,032	504	168	29	0
del17p_only	20	10	2	0	0
Mut_only	113	52	17	3	0
Mut&del17p	55	17	3	0	0

Zenz T, et al. J Clin Oncol 2010

Bomben et al, CCR 2021

Type de mutation

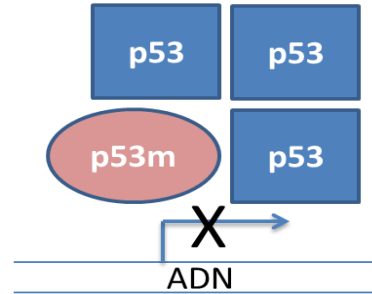
Supresseur de tumeur



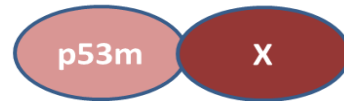
Del(17p)
Mutation décalage de lecture
Mutation stop
Mutation de site de splicing

Mutations dites « null »
Perte d'expression

Effet dominant négatif



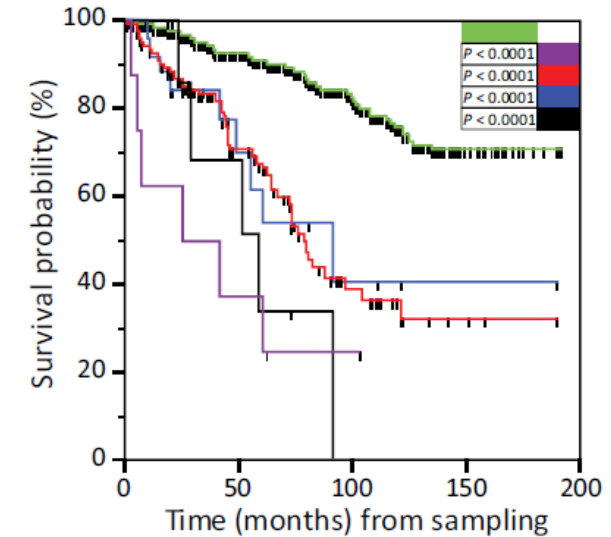
Effet Gain de fonction



Oncogène

Mutation faux sens

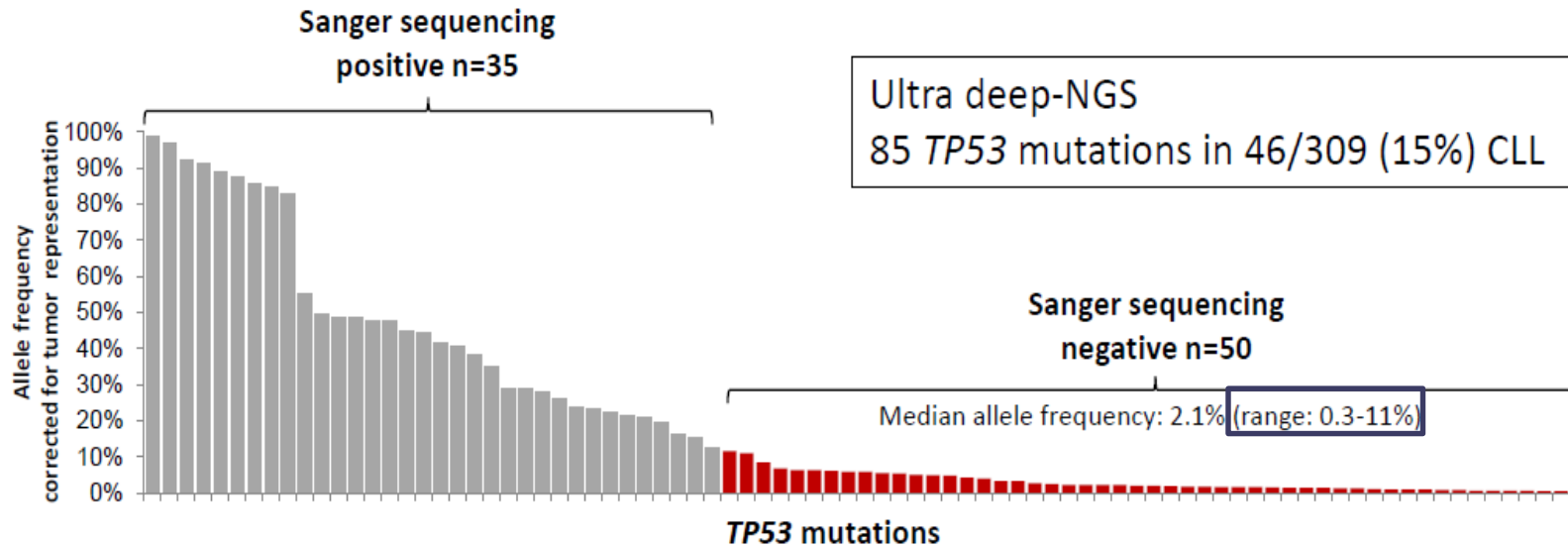
Expression d'une protéine mutée
75% des mutations



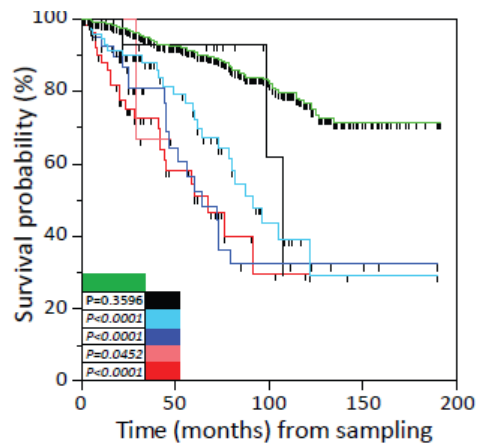
WT	1,052	514	170	29	0
Frameshift	26	9	3	1	0
Missense	125	53	16	2	0
Nonsense	9	4	0	0	0
Splicing	8	3	1	0	0

R Bomben CCR 2021

Impact prédictif de la fréquence allèlique



Immunochimiothérapie



wt	1,032	504	168	29	0
del17p_only	20	10	2	0	0
Mut_only <10%	73	36	10	1	0
Mut_only ≥10%	40	16	7	2	0
double_mut <10%	3	0	0	0	0
double_mut ≥10%	52	17	3	0	0

Rossi et al, Blood 2014
Bomben et al, CCR 2021

Clone minoritaire résistant à la fludarabine



Rechercher les mutations de *TP53* en NGS avant toute ligne de traitement

Impact des mutations faible VAF sur la survie
Mutation seule ou mutation + deletion même impact

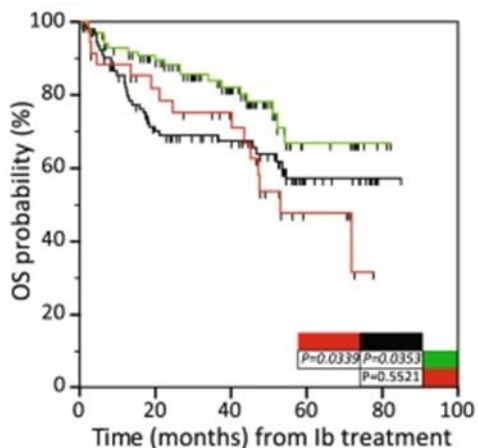
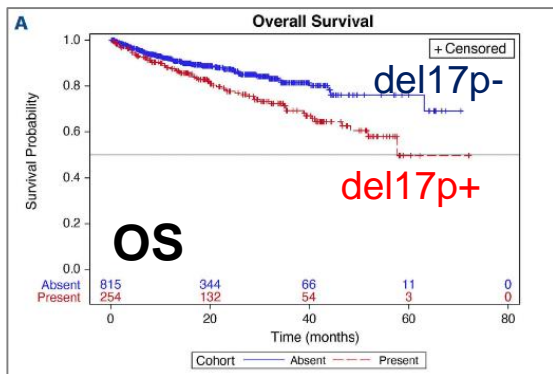
Impact prédictif et thérapeutiques ciblées

Ibrutinib en 1^{re} ligne

Données de registre 2011 à 2019

1 069 patients avec ibrutinib en L1

Patients avec del17p (24 %)



Impact négatif des mutations de *TP53* indépendant de la VAF

Toujours un facteur prédictif

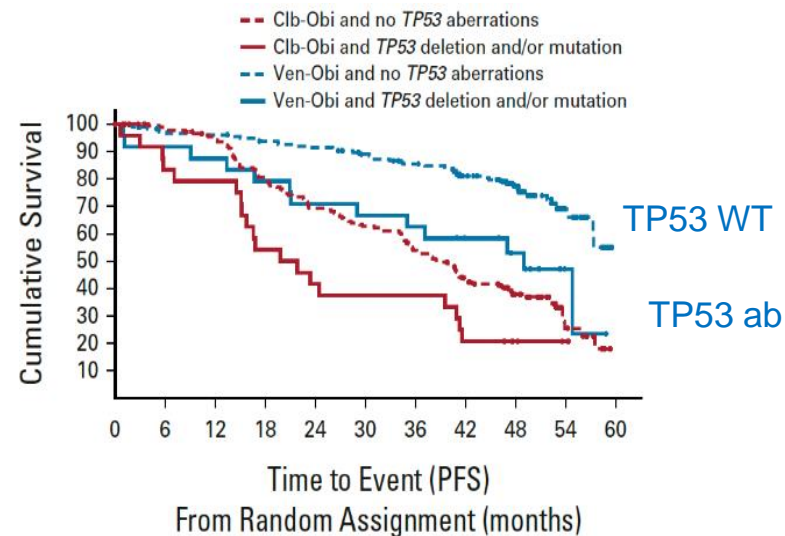
Bomben R Leukemia 2023

Vénétoclax en 1^{re} ligne

Essai CLL14

432 patients non éligibles FCR

Actualisation avec 4 ans de recul

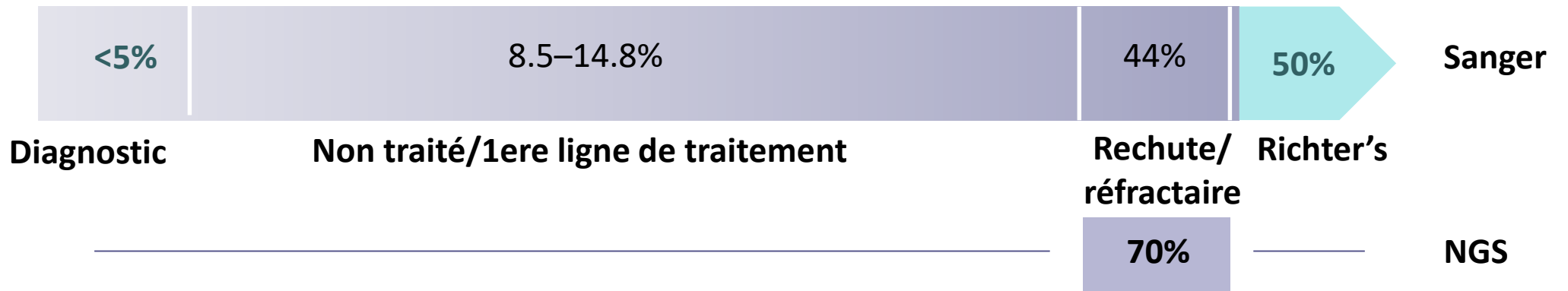
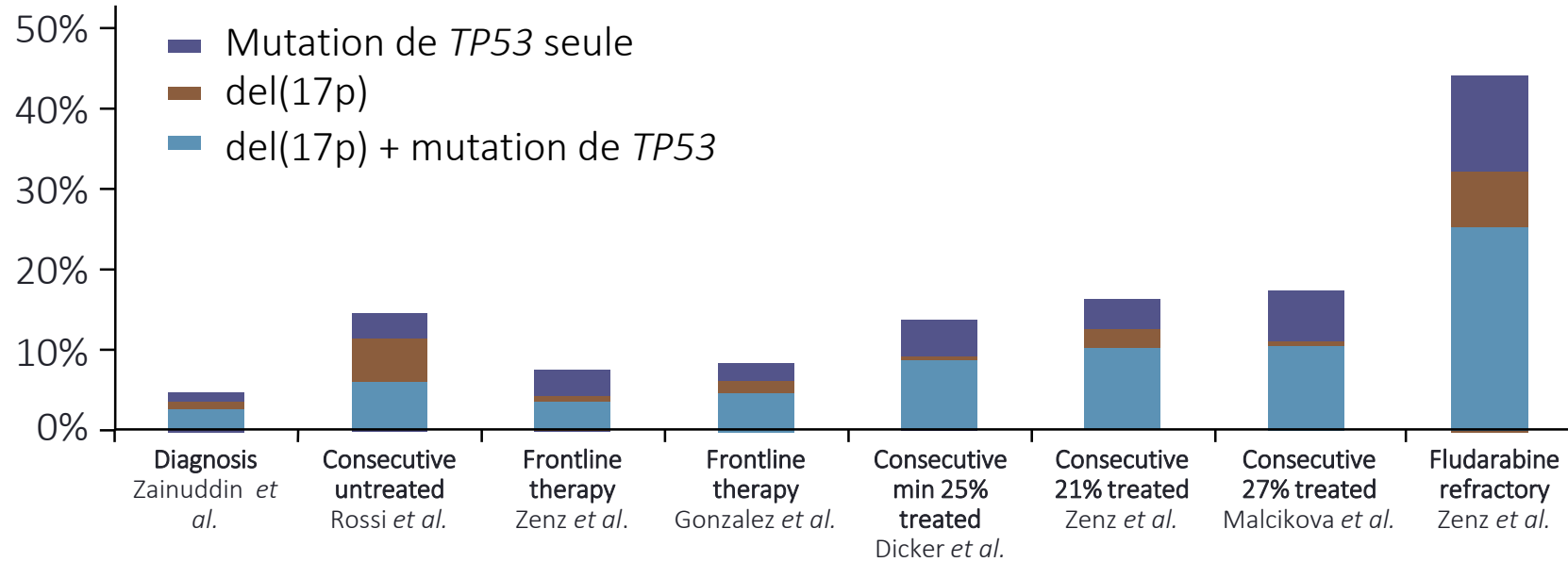


Mato et al., Haematologica 2022

Sharman et al., Leukemia 2022

Tausch et al., Blood 2020 ; Al Sawaf et al., J Clin Oncol 2021

Fréquence des anomalies de *TP53* avec la progression de la LLC et les lignes de traitement



Malcikova *et al.* 2021

Existe-t-il un profil mutationnel spécifique de la LLC?

Profil mutationnel de la LLC

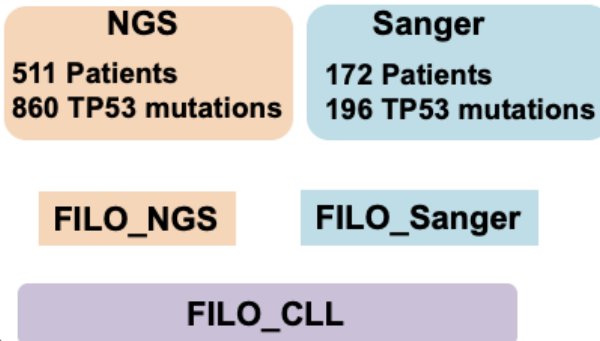
Etude rétrospective GBM/M/WHO LLC

Objectifs de l'étude

- **Créer une base de données des mutations de la LLC avec les données cliniques associées**
- **Identifier un profil mutationnel spécifique de la LLC**
- **Identifier des fonctions spécifiques pour un type de variant**

Profil mutationnel de la LLC

Multicenter recrutement (GBMHM / FILO)



UMD_TP53



220 000 TP53 mutations



CLL_studies
Data curation



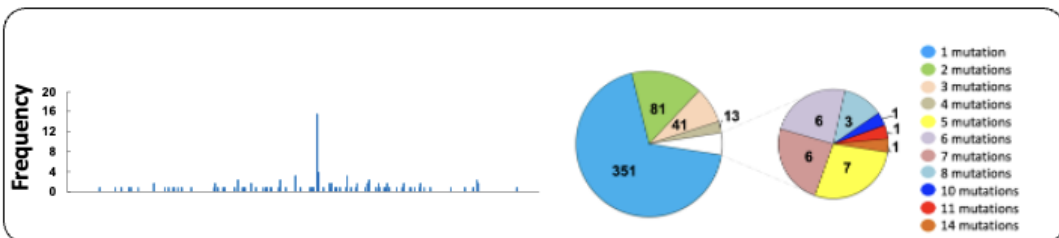
3,808 Patients
5,173 TP53 mutations

UMD_TP53_CLL

Distribution des mutations
Comparaison avec les autres cancers
Types de mutations
Hotspot
Profil des VAF



Landscape of TP53 mutations in CLL



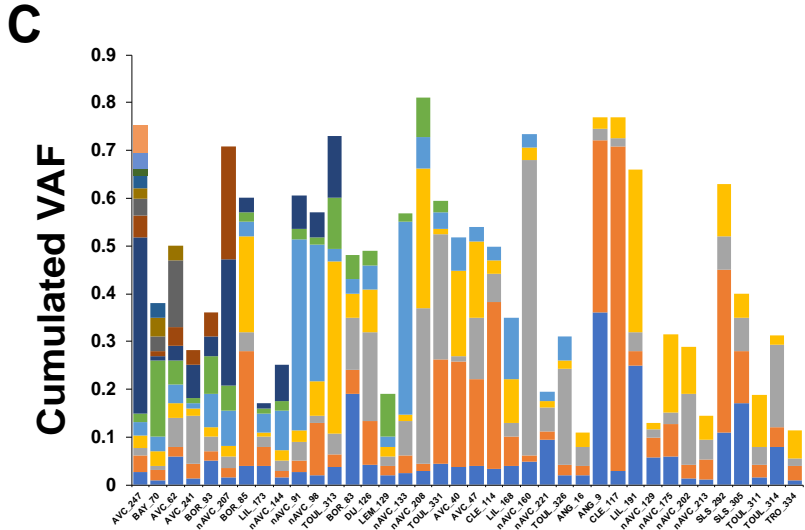
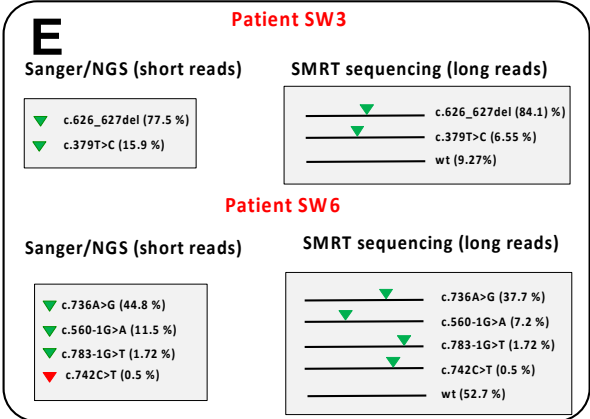
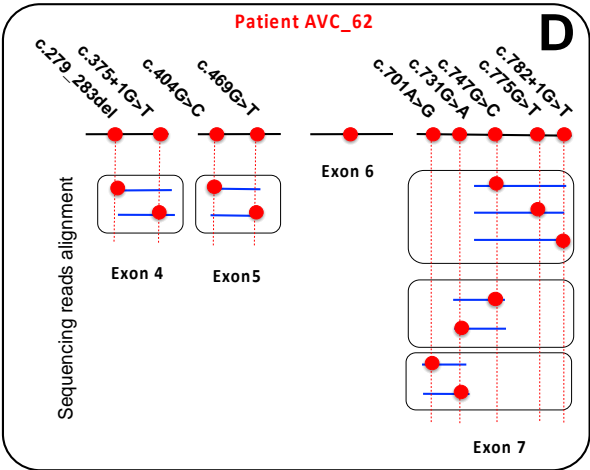
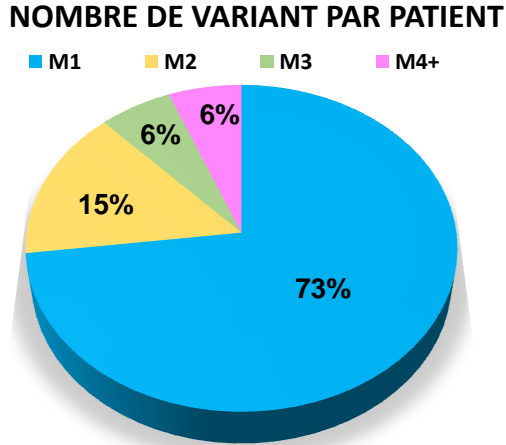
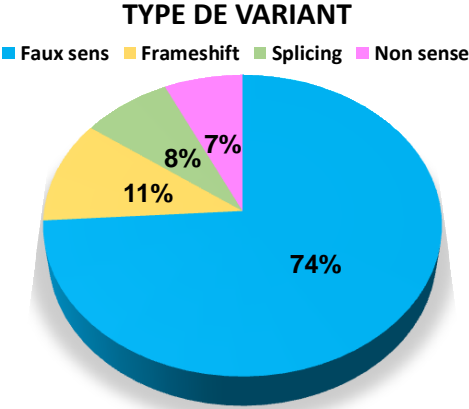
- Fréquence élevée de mutations multiples
- Identification de hotspot de la LLC
 - Faux sens (**Y234C**)
 - indel/splice (**R209fs, c.673-2A>T**)

La base GBMHM/FILO LLC

50% des patients sans délétion 17p
 56% des patients *IGHV* non muté

Les variants multiples sont sur des allèles différents (clones différents)

Répartition des VAF

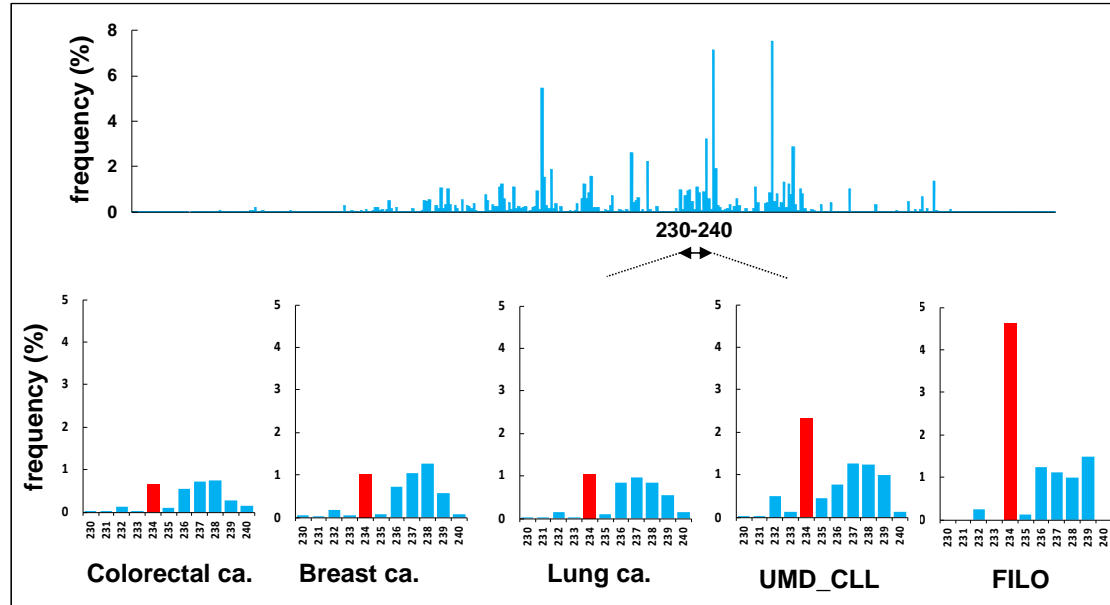


38 patients ont plus de 4 variants
 Addition aux mutations de *TP53*

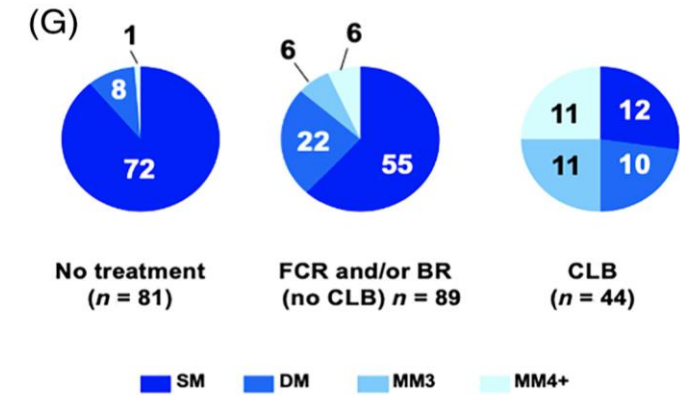
Lazarian G en révision Human Mutation

Identification d'un hotspot substitution (p.Y234C) chez les patients traités par chloraminophene

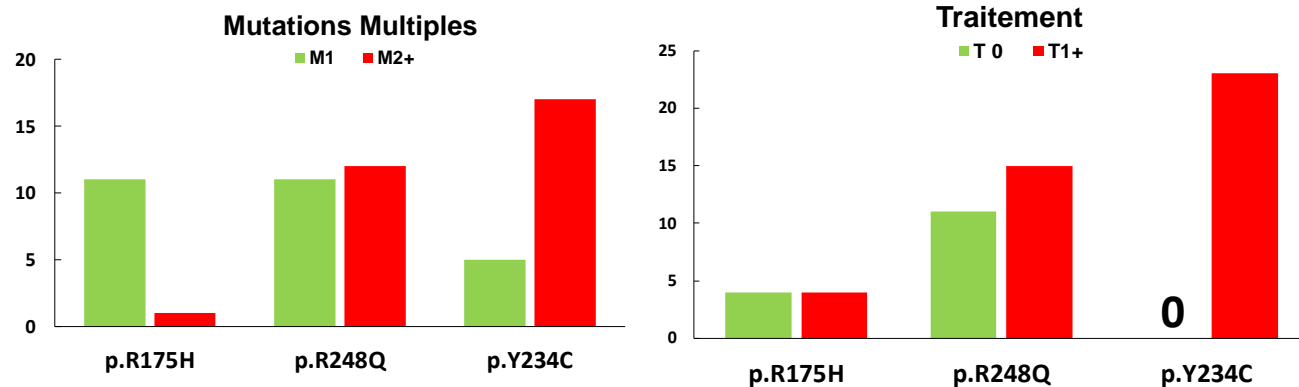
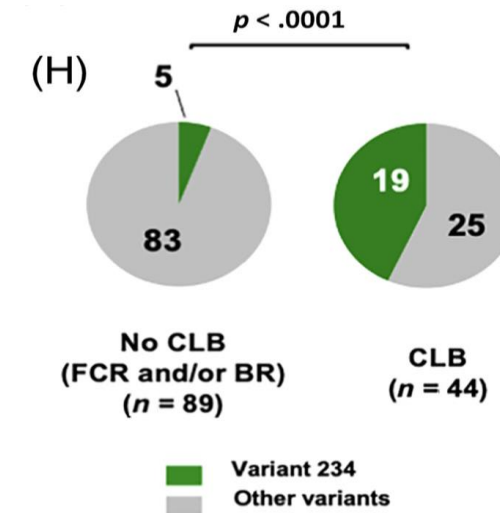
Hotspot Faux sens 234 de la LLC 33 patients/511 (6,4%)



Chloraminophene et mutations multiples

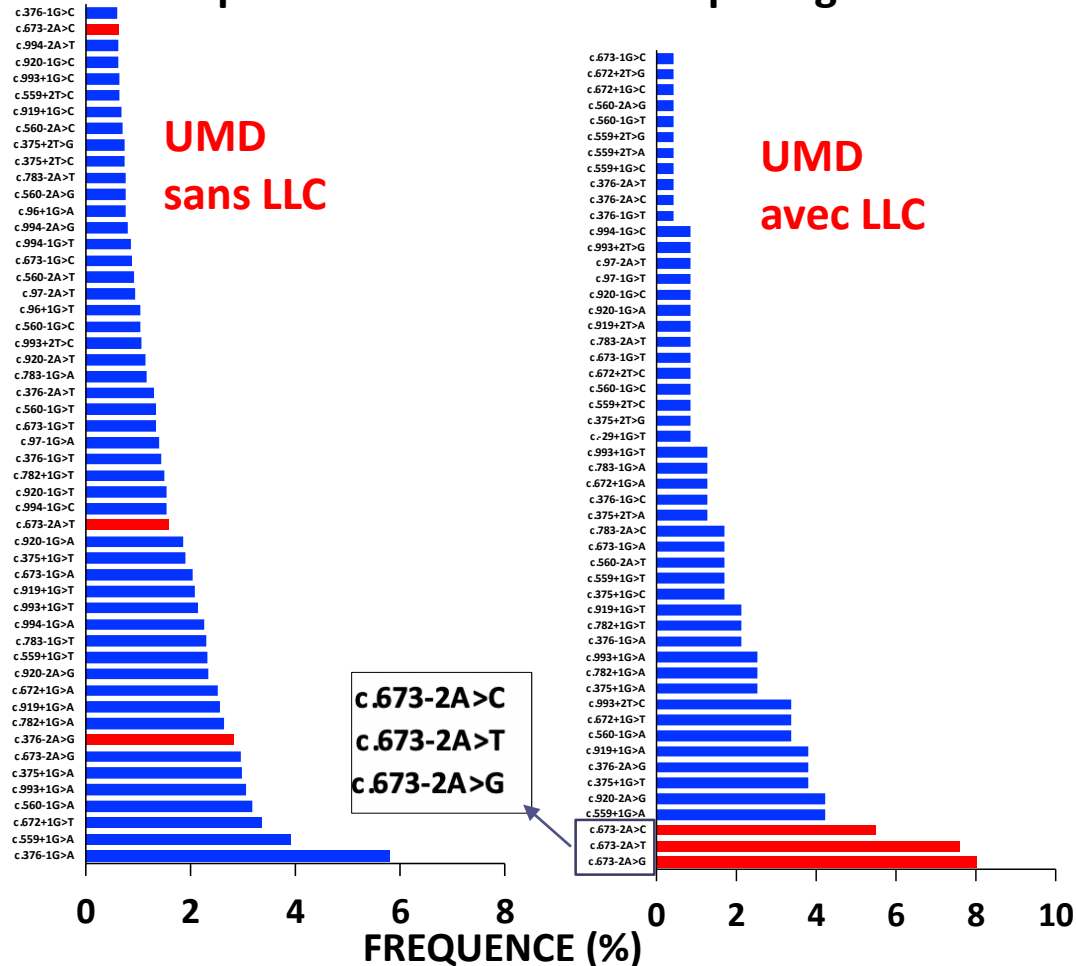


Chloraminophene et variant 234



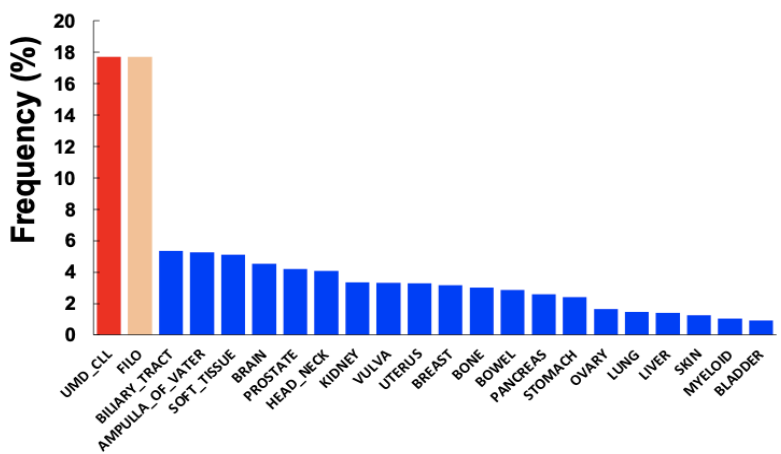
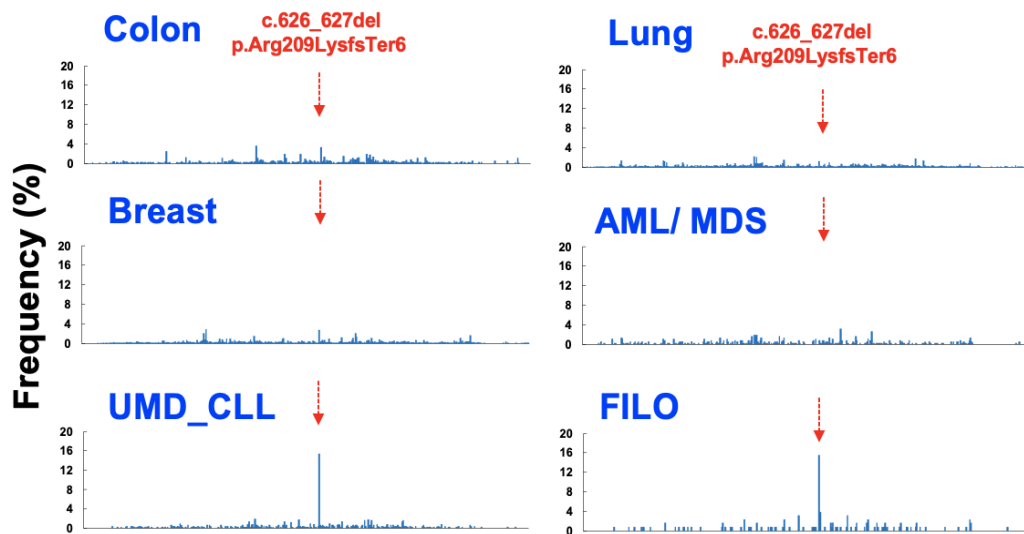
Identification de variants **psi-like** et **indel** de l'**exon 6** tronquant p53 spécifiques de la LLC

Hotspot variant d'un site de splicing

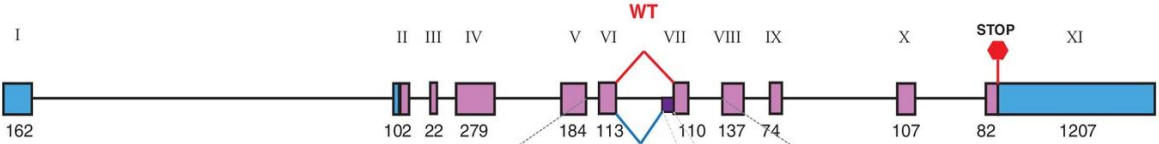


c.673-2A>T (22) **Psi-like** 40 patients (8%)
 R209fs (18)

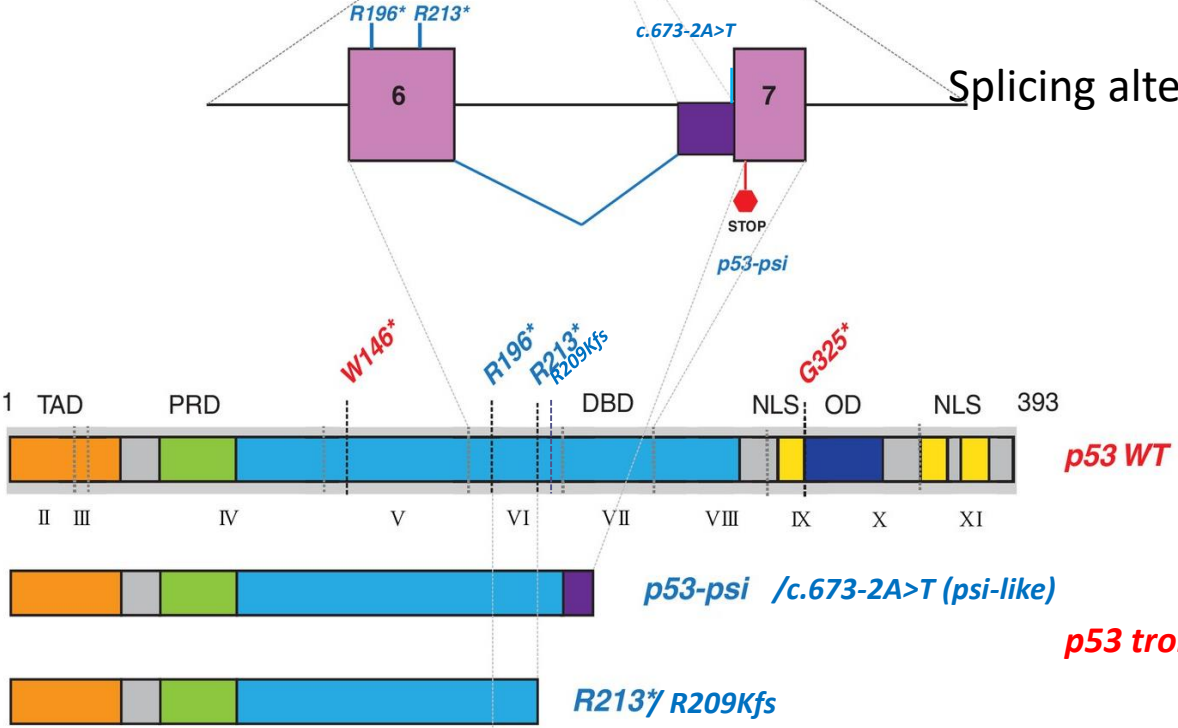
Hotspot indel



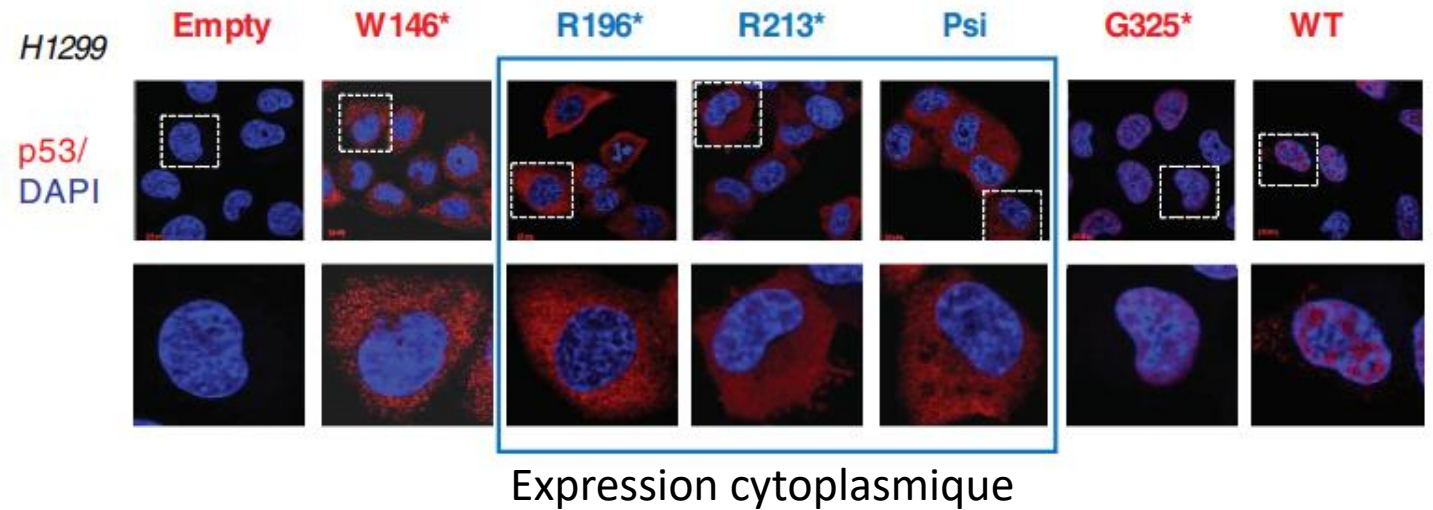
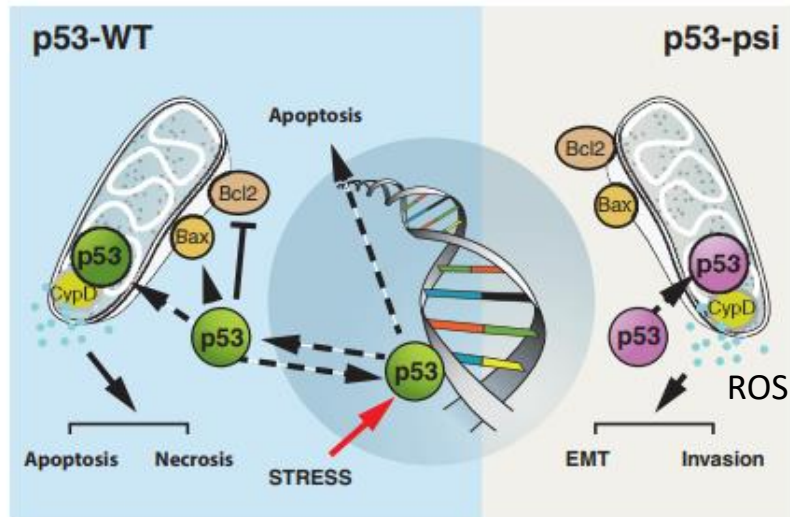
Variants **psi-like** tronquant p53



Splicing alternatif P53 psi et stress



Fonction des variants de l'exon 6 et psi-like tronquant p53



Perte de l'activité transcriptionnelle
 Régule l'activité de la cyclophiline D mitochondriale
 Induit un programme prométastatique

A confirmer dans la LLC

Senturk S PNAS 2014
 Shirole NH Elife 2016

Perspectives

Mise à jour de la base GBMHM variants TP53 LLC poursuivre le recueil
Mise à jour avec les nouveaux traitements

➔ Profil des variants identiques? Nouveaux variants?

Projet variants TP53 LAM/MDS (Thierry Soussi)

Partenariat AstraZeneca/GBMHM

Etat des lieux des pratiques de biologie moléculaire pour la recherche de mutation *TP53* en France

Questionnaire pour les biologistes:

Nombre de laboratoires concernés, nombre de patients analysés, technique de recherche des mutations de TP53, seuil P/N, Nombre de patients LLC analysés/mois, panel utilisé, interprétation pathogénicité

<https://docs.google.com/forms/d/1wWUie4fJl-pmB5cCq4-77vhvAGn42soAlcDSBOIEFHs/edit?ts=63d3dffa>

Questionnaire pour les cliniciens:

Nombre de patients concernés, interprétation en fonction de la VAF ou P/N, interprétation des variants multiples, en fonction du type de variant, impact sur le choix thérapeutique, association au statut mutationnel des IGHV

<https://docs.google.com/forms/d/1c3D1EuLpIYBaMgtE2LnsMaMx7WtTFQbVZ7Bp1gzbnNQ/edit?ts=63d3dfe6>

Réunion de bilan et partage **entre le GBMHM et AstraZeneca** retour des questionnaires pour identifier les pistes permettant d'optimiser le testing de ces mutations

Mise en place d'une campagne croisée cliniciens/biologistes **sous forme de réunions régionales** autour de l'enjeu de tester TP53 en NGS pour détecter les sous-clones de cellules tumorales et le type de variant avec participation d'un ou plusieurs membres du GBMHM et avec le support de l'équipe AstraZeneca

Remerciements



Membres du GBMHM/Membres du FILO LLC

Grégory Lazarian

Floriane Theves

Myriam Hormi

Rémi Letestu

Virginie Eclache

Giulia Tueur

Audrey Bidet

Pascale Cornillet-Lefebvre

Frédéric Davi

Eric Delabesse

Marie-Hélène Estienne

Pascaline Etancelin

Olivier Kosmider

Sophy Laibe

Florence Nguyen-Khac

Marc Muller

Nathalie Nadal

Dina Naguib

Cédric Pastoret

Stephanie Poulain

Pierre Sujobert

Lauren Veronese

Samia Imache

Valérie Lefebvre

Florence Cymbalista

Thérese Aurran

Charles Herbaux

Guillaume Cartron

Caroline Dartigeas

Alain Delmer

Jehan Dupuis

Marie Sarah Dilhuydy

Emmanuelle Ferrant

Pierre Feugier

Franck Genevieve

Sophie De Guibert

Romain Guieze

Véronique Leblond

Vincent Levy

Stephane Leprêtre

Fatiha Merabet

Anne-Sophie Michallet

Anne Quinquenel

Sophie Raynaud

Daniel Re

Catherine Thieblemont

Olivier Tournilhac

Xavier Troussard

Malgorzata Truchan-Graczyk

Lise Willems

Loic Ysebaert

Jean-Marc Zini.

Thierry Soussi

UMD data base

<https://p53.fr/tp53-database>

Seshat data base

<http://vps338341.ovh.net/>

Les techniciens

