

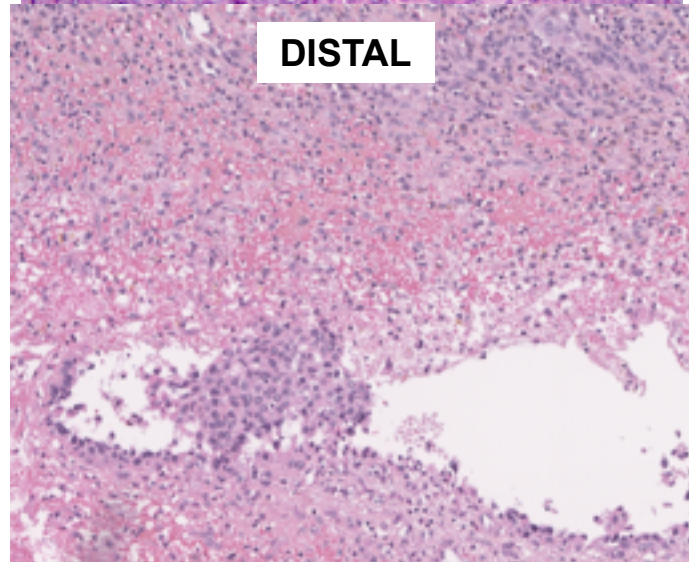
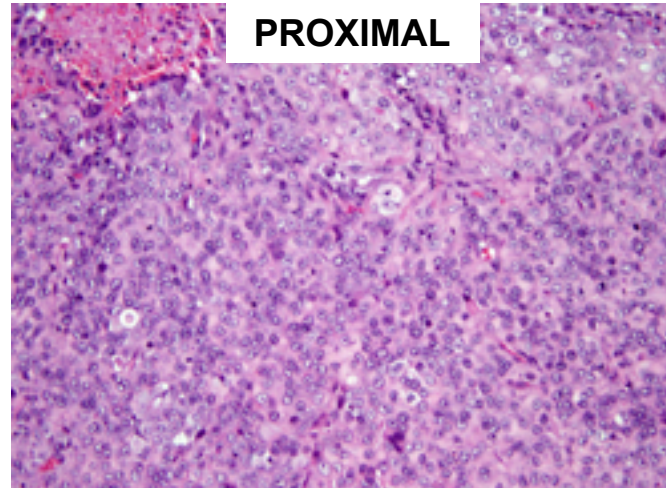


GSF, Bruges, 2016  
Session Biopathologie

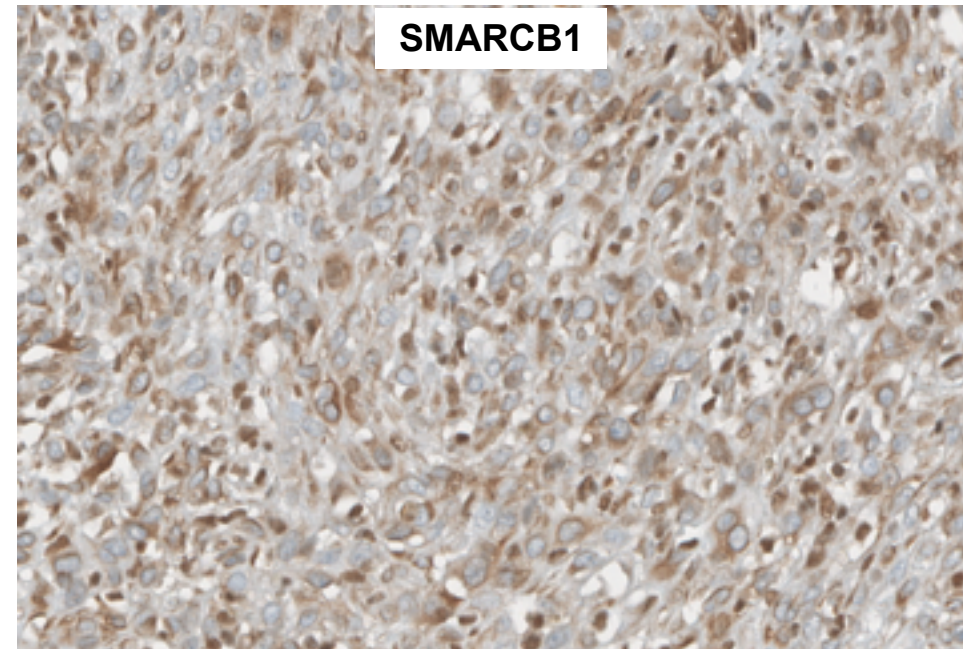
**PROJET:  
SARCOMES EPITHELIOIDES**

**François LE LOARER**

# SARCOMES EPITHELIOIDES



**Perte de SMARCB1 dans 90%**



*In Modena P et al, Cancer Research 2005.*

*Hornick J et al, AJSP 2010. Chbani L et al, AJCP, 2009.*



F LE LOARER et al.

# **ETUDE INITIALE**

## **INVESTIGATION DES MECANISMES D'INACTIVATION DE *SMARCB1* DANS LES SARCOMES EPITHELIOIDES**

Investigateurs : Cristina ANTONESCU et Jean Michel COINDRE

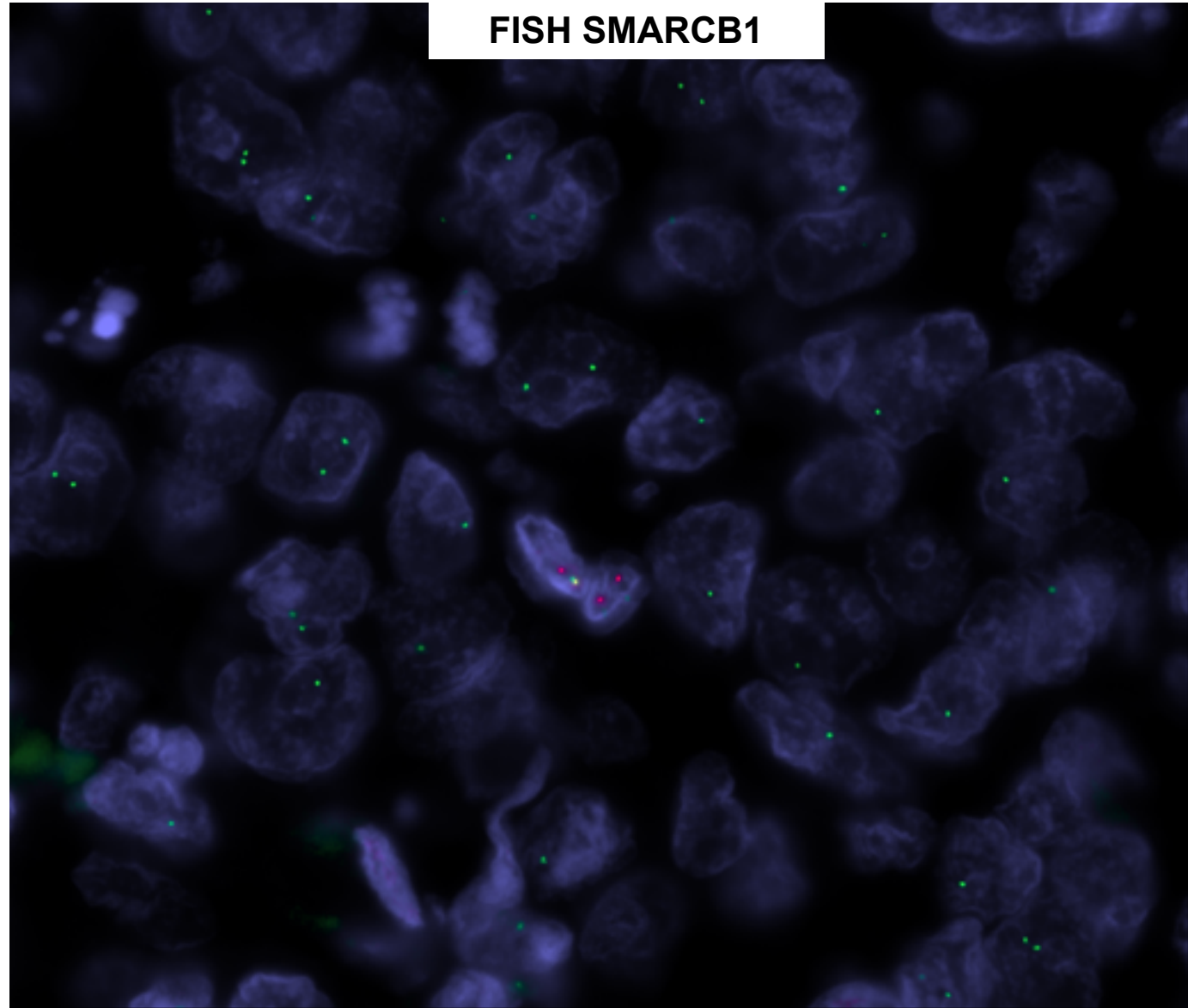


Memorial Sloan-Kettering  
Cancer Center

*In F Le Loarer et al, Genes Chromosomes and cancer, 2014.*

# MECANISME D'INACTIVATION DE SMARCB1

FISH SMARCB1



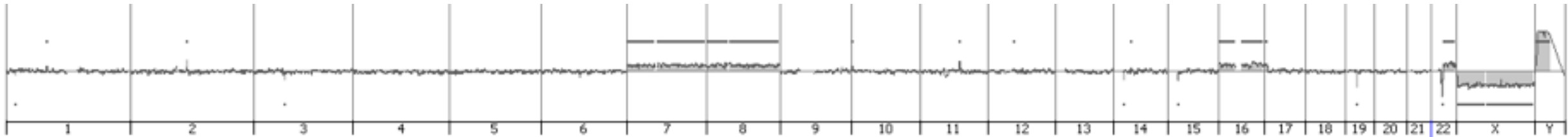
- 90% (n=36/40) des cas sont délétés en FISH

Statut FISH SMARCB1	0 copie	1 copie	2 copies
Proximal	21	1	3
Distal	15	0	0

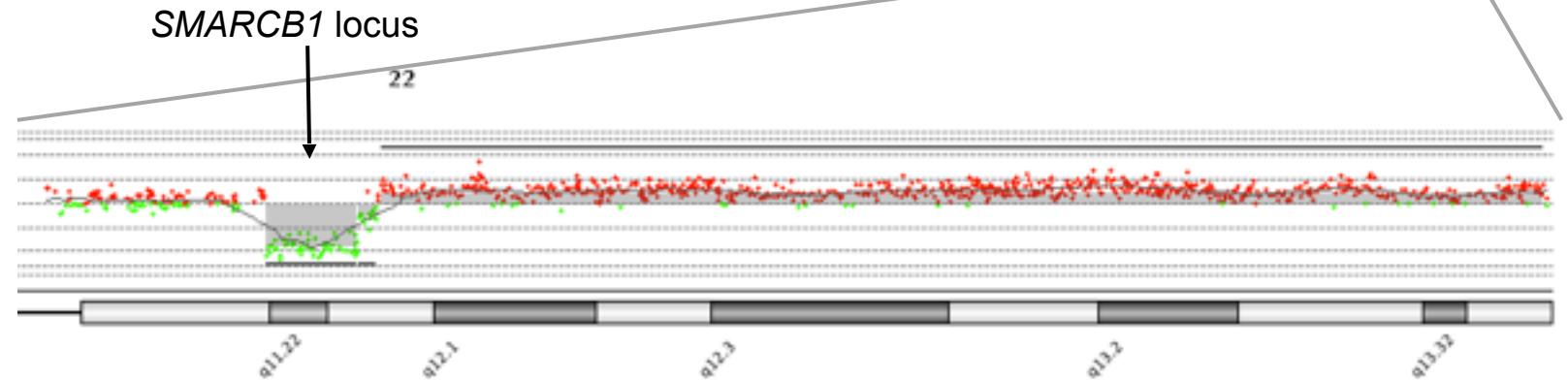
- Pas mutation en Sanger n=0/4

# MECANISME D'INACTIVATION DE SMARCB1

a-CGH : genome view, puce 60k (Dr F CHIBON)



aCGH : chromosome 22 view

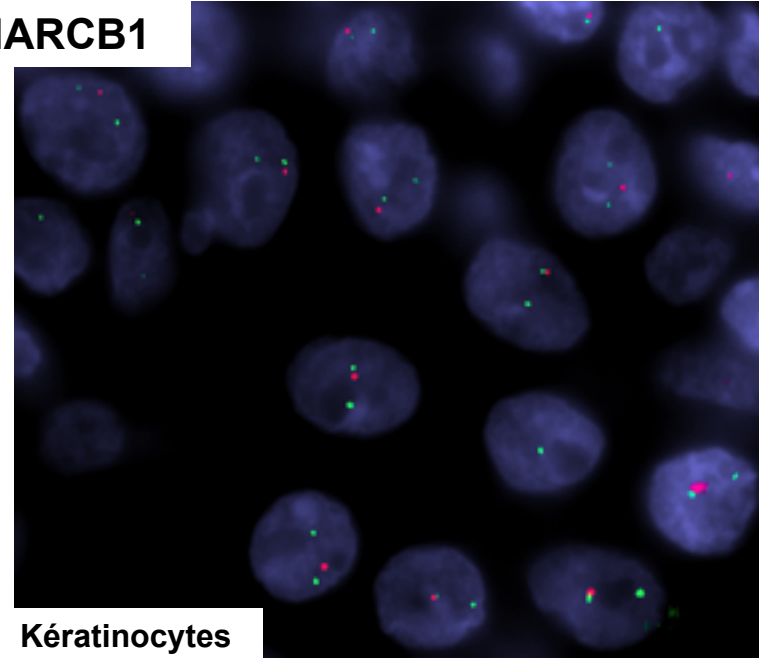
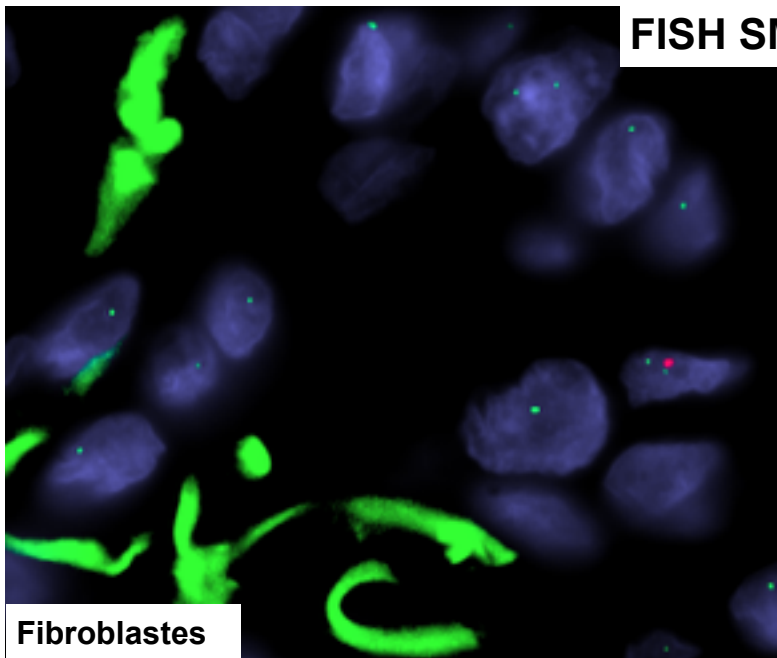
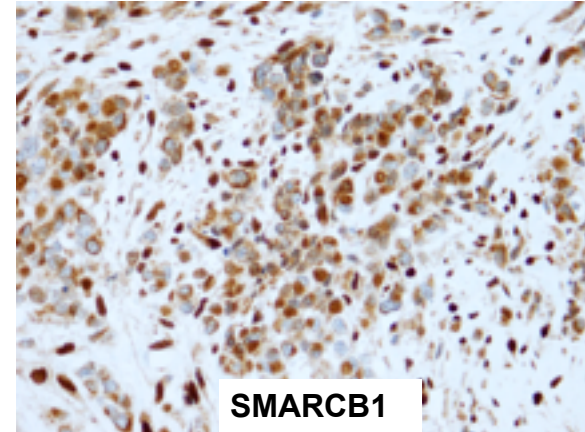
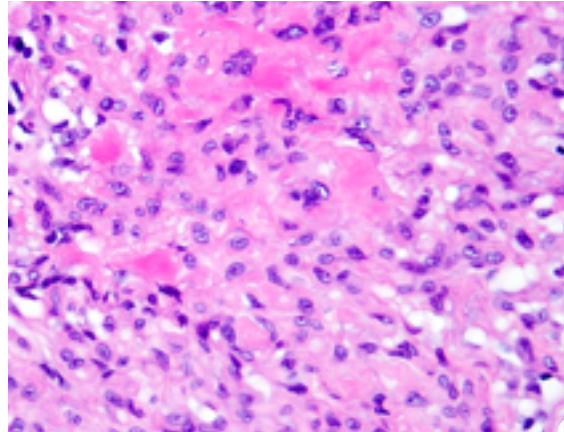


- > 100% Corrélation avec FISH
- > Délétions de 200 kb à 15 Mb
- > Pas d'autre altération récurrente

> Délétion homozygote en 22q11.2

## INACTIVATION SOMATIQUE DE *SMARCB1*

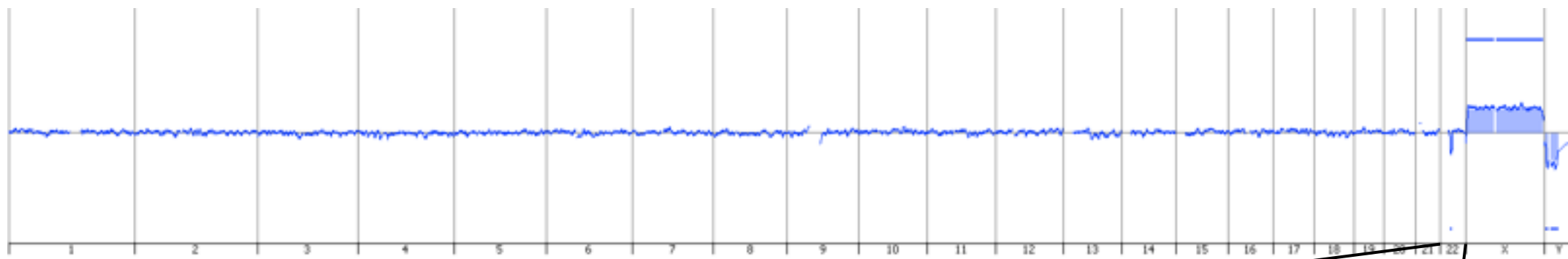
- SE, type distal
- Index
- Femme, 25 ans
- Rémission



# INACTIVATION SOMATIQUE DE *SMARCB1*

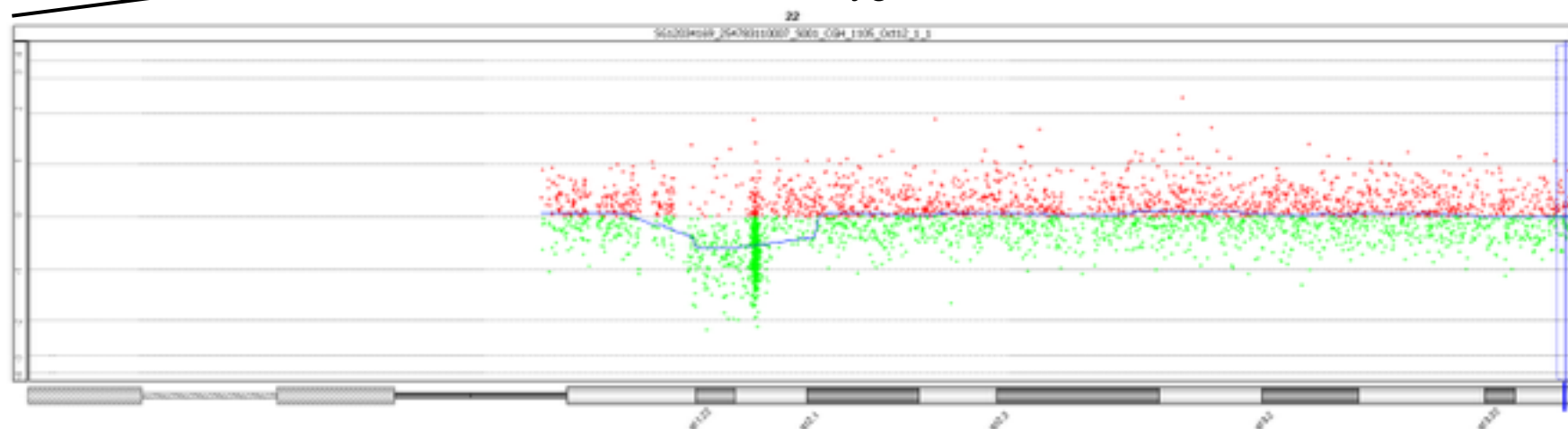
a-CGH : genome view, puce densifiée 180k (custom design A Houlier)

Tissu adipeux  
Tissu musculaire



Délétion hétérozygote de 3 Mb

Gene view en 22q11



# Axe 1: clinique

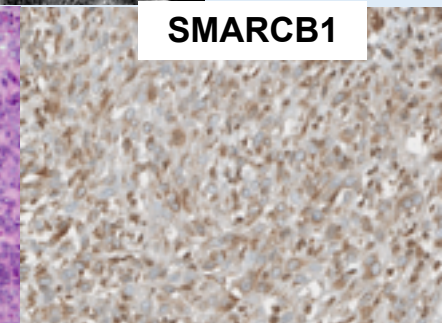
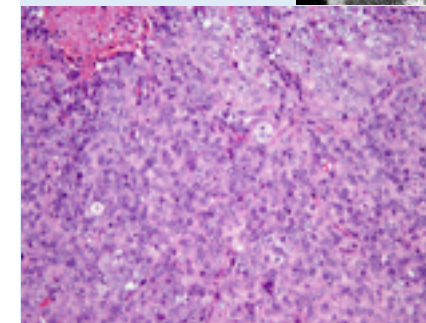
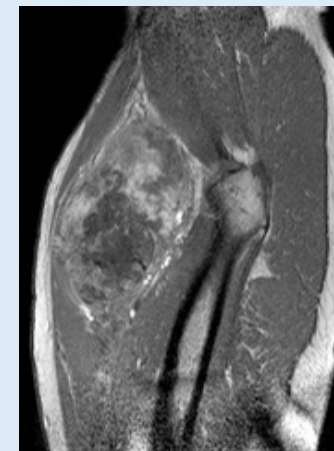
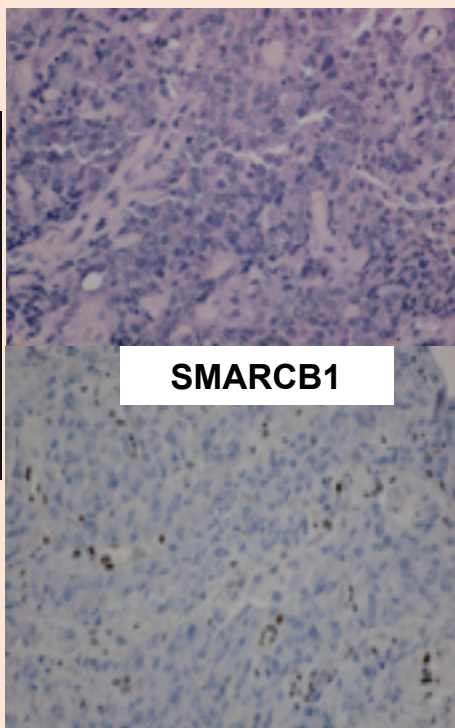
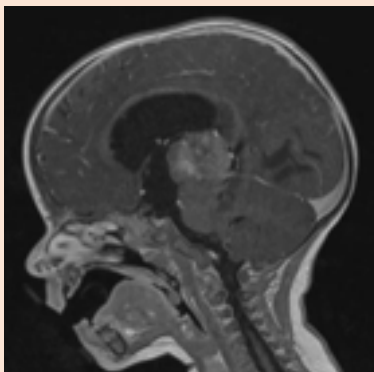
F LE LOARER et al.

Tumeurs Rhabdoides

?

SARCOMES  
EPITHELIOIDES

AT/RT, MRT



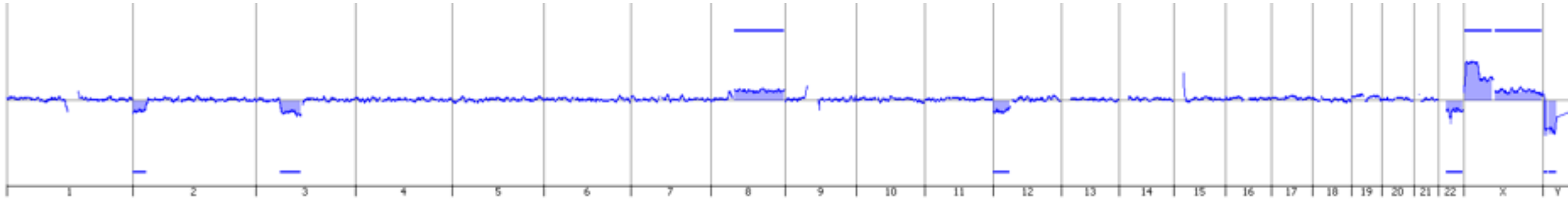
Screening du statut somatique de *SMARCB1*

- Prospectif
- Suivi actif



## PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

a-CGH : whole genome view



> Fréquence élevée délétions en 22q11 dans sarcomes épithélioïdes

### ARTICLE

doi:10.1038/nature11331

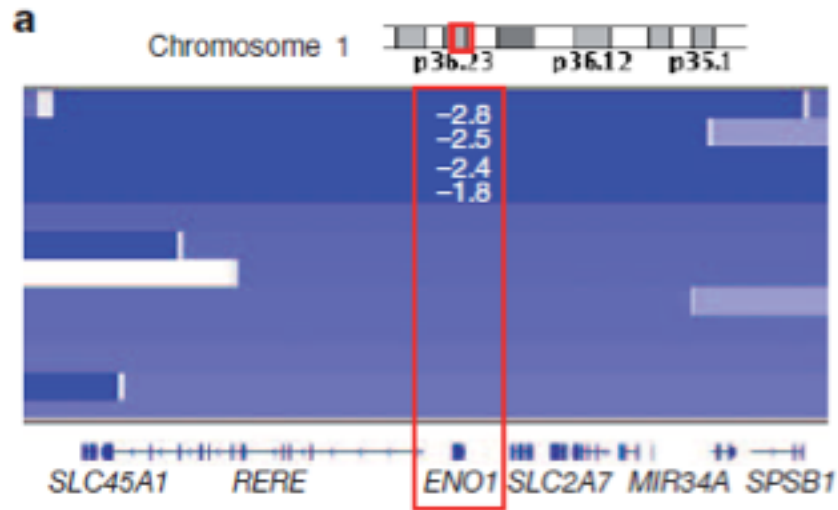
## Passenger deletions generate therapeutic vulnerabilities in cancer

Florian L. Muller<sup>1,2,3\*</sup>, Simona Colla<sup>1,2,3\*</sup>, Elisa Aquilanti<sup>2\*</sup>, Veronica E. Manzo<sup>2</sup>, Giannicola Genovese<sup>1,2</sup>, Jaclyn Lee<sup>2</sup>, Daniel Eisenson<sup>2</sup>, Rujuta Narurkar<sup>2</sup>, Pingna Deng<sup>1,2</sup>, Luigi Nezi<sup>1,2</sup>, Michelle A. Lee<sup>2,4</sup>, Baoli Hu<sup>1,2,5</sup>, Jian Hu<sup>1,2,3</sup>, Ergun Sahin<sup>2,3</sup>, Derrick Ong<sup>1,2,3</sup>, Elliot Fletcher-Sanankone<sup>1,2</sup>, Dennis Ho<sup>2,3</sup>, Lawrence Kwong<sup>1,2</sup>, Cameron Brennan<sup>6</sup>, Y. Alan Wang<sup>1,2,5</sup>, Lynda Chin<sup>1,2,5</sup> & Ronald A. DePinho<sup>2,3,5,7</sup>

# PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Délétions homozygotes en 1p36 dans 10% des Glioblastomes

Données TCGA  
GBM

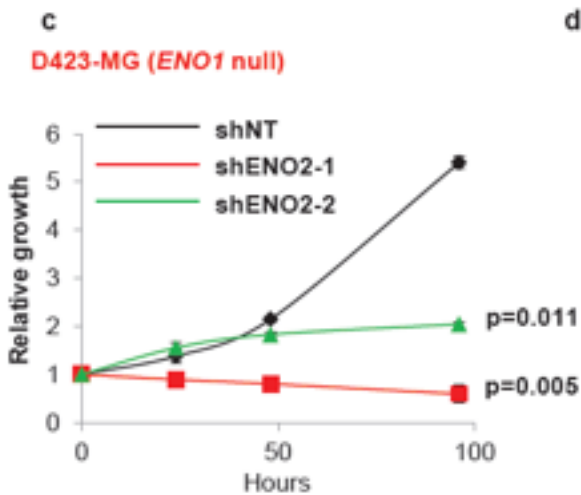
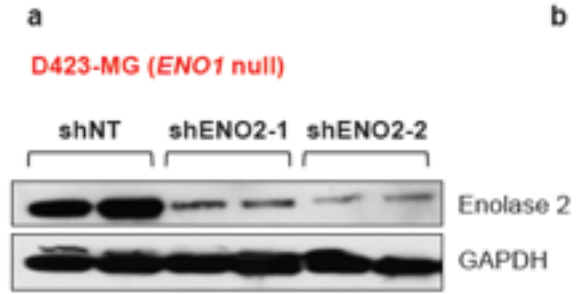


Familles de gènes homologues redondants  
*ENO1* = major enolase homolog

	Chromosomal Location (Human)	Expression	Knockout mouse phenotype	Associated Human Genetic Disease
ENO1	1p36	Ubiquitous	Growth arrest and Embryonic lethal E6.5	Hemolytic Anemia (OMIM*172430)
ENO2	12p13	CNS	Viable, Fertile	None Described
ENO3	17p11	Muscle	N/A	Glycogen storage disorder (OMIM*131370)

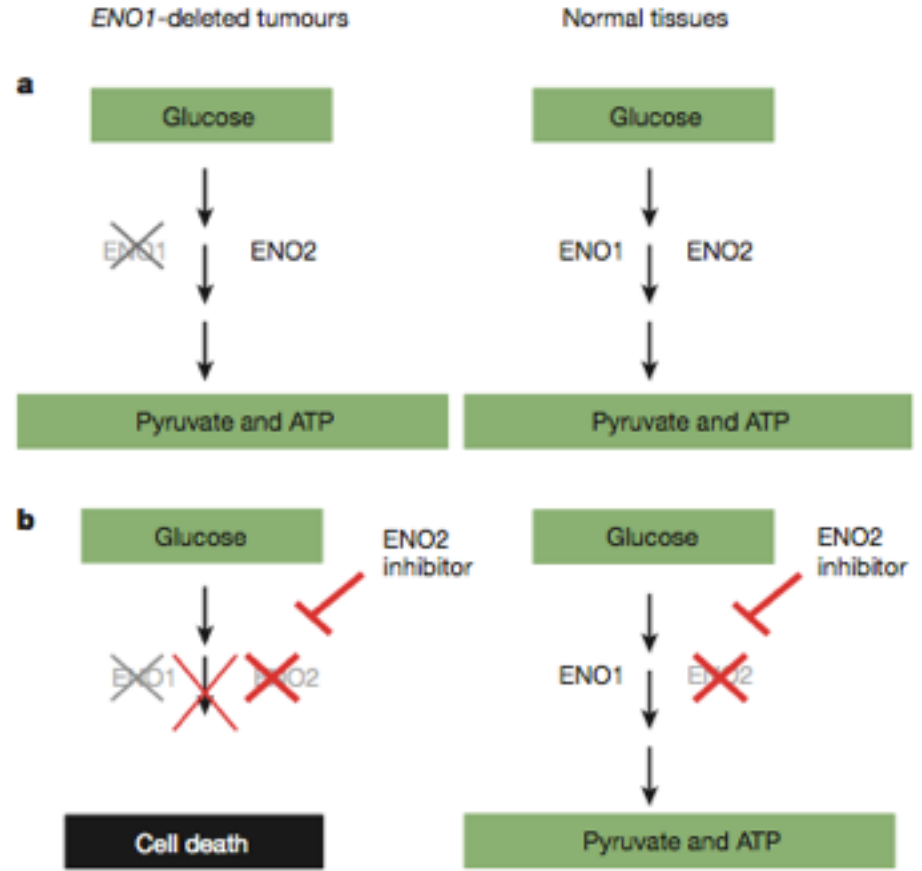
**PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES:  
Vulnérabilité collatérale et sarcomes épithélioïdes**

Lignée de GBM *ENO1* délétée



- lentivirus-delivered transfection  
- shRNA targeting *ENO2*

Cell Titer glo assay  
Time point : 100h



## **METHODES:TUMEURS**

- Etendre la série étudiée en aCGH
- Caractérisation génomique des délétions 22q12
- Appel à cas dans le cadre du RREPS
- Puce custom densifiée: 1 sonde /247 pb en 22q12

## **METHODES:*IN VITRO***

- 2 lignées de SE..
- Développement d'autres lignées de SE souhaitée
  - Centres participants pour fournir tumeurs à l'état frais?

**Axe 3: diagnostic**

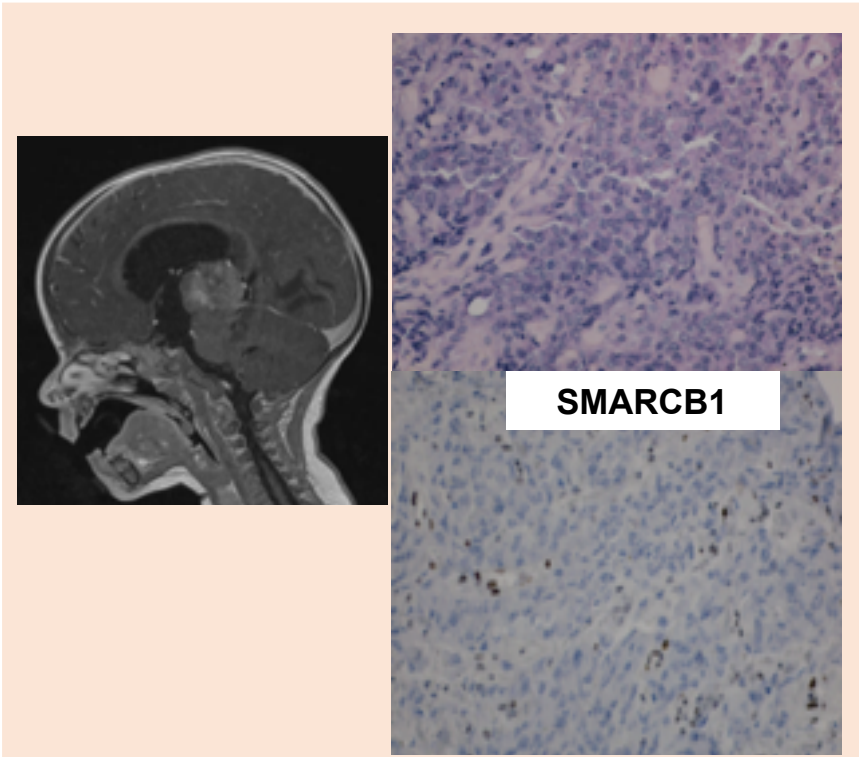
F LE LOARER et al.

**Tumeurs Rhabdoides**

**SARCOMES  
EPITHELIOIDES**

?

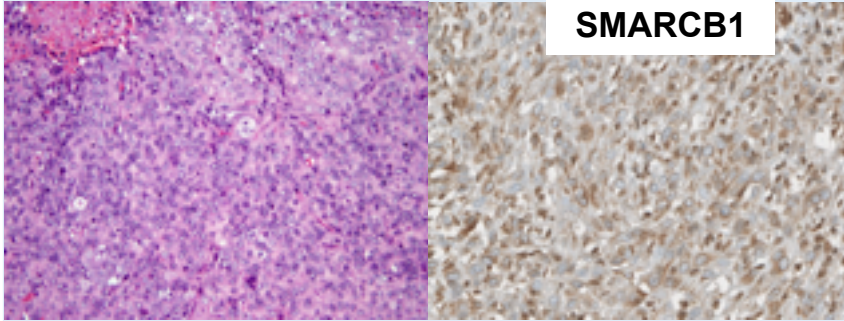
**AT/RT, MRT**



**Biomarqueur diagnostic**

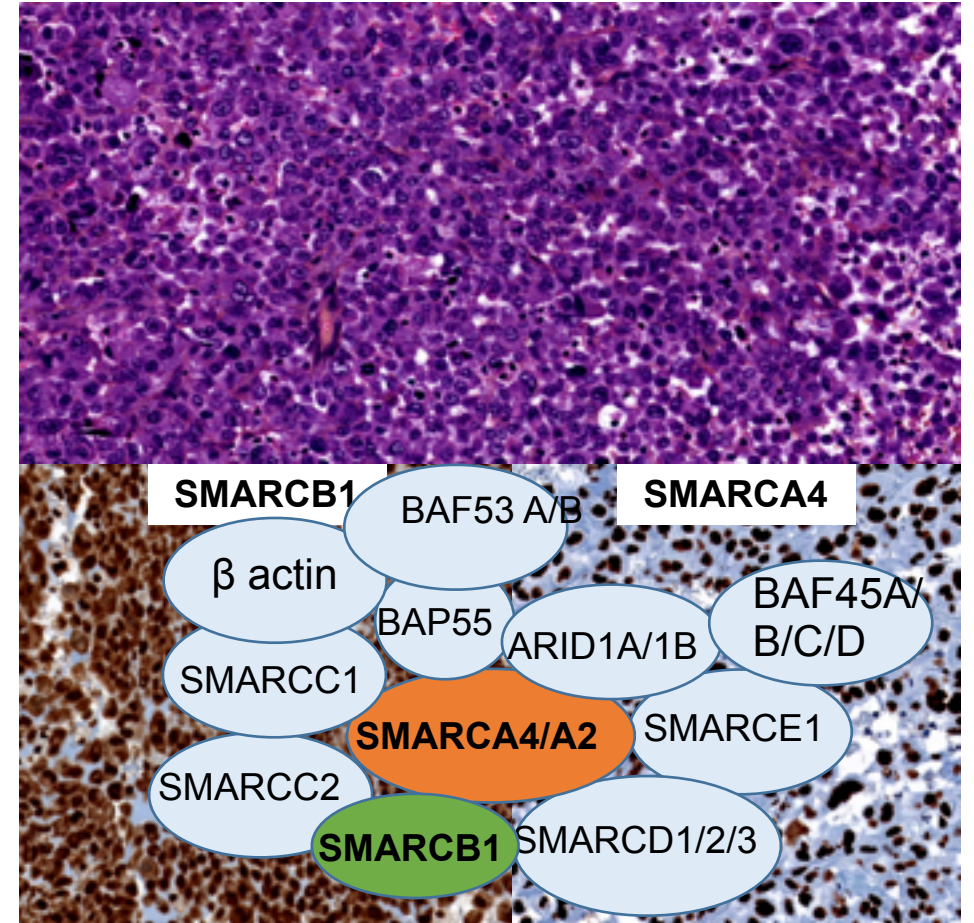


- Candidat génomique
- Candidat transcriptomique (collab F Bourdeaut)



# SARCOMES INCLASSES AVEC PHENOTYPE EPITHELIOIDE/RHABDOIDE

Localisation	nombre	IHC PERTE SMARCA4
Thorax	6	4/4
Tissus mous	7	0/7
Gyneco	3	0/3
Gastro	2	0/2
Ganglion	1	3/3



# COLLABORATEURS



Les pathologistes du GSF  
Institut Bergonié



JY BLAY  
D PISSALOUX  
D RANCHERE-VINCE



Franck BOURDEAUT



C BERGERON  
N CORRADINI



Frédéric CHIBON  
Jean Michel COINDRE





GSF, Bruges, 2016  
Session Biopathologie



**PROJET:  
SARCOMES EPITHELIOIDES**

**François LE LOARER**