

INTÉRÊTS DE L'ANALYSE D'UN REMANIEMENT CHROMOSOMIQUE COMPLEXE DANS LA VALIDATION D'UNE APPROCHE EN CARTOGRAPHIE OPTIQUE DE GÉNOME

CASTELAIN MATHIEU¹, TIERCIN CORALIE¹, BLÉ TIPHANIE, MATHILDE QUIBEUF¹, ORIANE MERCATI¹, KÉVIN CASSINARI¹, ANNE-MARIE GUERROT², CLAUDE HOUDAYER², GÉRALDINE JOLY-HELAS¹ ET PASCAL CHAMBON¹

¹ Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, FHU G4 Genomique, Cytogenetics Laboratory, Department of Genetics and reference Center for Developmental Disorders, CHU Rouen, France

² Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, FHU G4 Genomique, Department of Genetics and reference Center for Developmental Disorders, CHU Rouen, France

Br@inormandy
C@ncer
genomics

ATC
13 septembre 2023
Le Havre

Pas de conflit d'intérêt à déclarer

→ Nécessité d'analyser en rétrospectif des échantillons avec des anomalies de structure connues

Optical genome mapping enables constitutional chromosomal aberration detection

AJHG, 2021

Tuomo Mantere,^{1,2,3,12} Kornelia Neveling,^{1,4,12} Céline Pebrel-Richard,⁵ Marion Benoist,⁶ Guillaume van der Zande,¹ Ellen Kater-Baats,¹ Imane Baatout,⁶ Ronald van Beek,¹ Tony Yammine,^{7,8} Michiel Oorsprong,¹ Faten Hsoumi,⁶ Daniel Olde-Weghuis,¹ Wed Majdali,⁶ Susan Vermeulen,¹ Marc Pauper,¹ Aziza Lebbar,⁶ Marian Stevens-Kroef,¹ Damien Sanlaville,^{7,9} Jean Michel Dupont,^{6,10} Dominique Smeets,¹ Alexander Hoischen,^{1,2,11,12,*} Caroline Schluth-Bolard,^{7,9,12} and Laïla El Khattabi^{6,10,12,*}

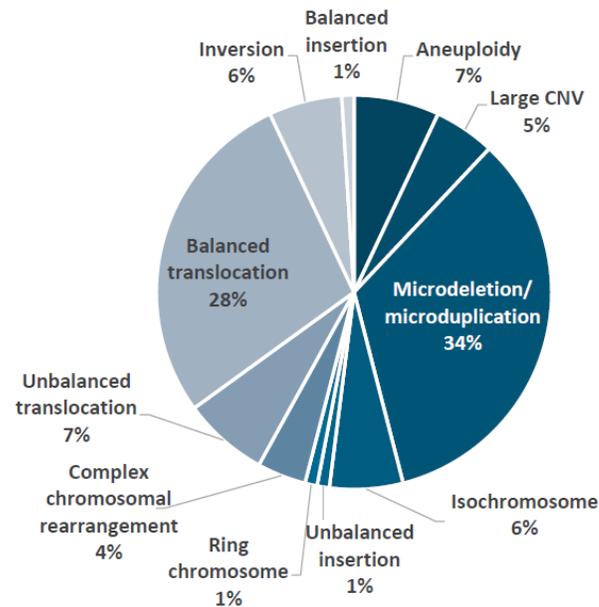


Figure 1. Description of the study population and the detected aberrations (C) Distribution of chromosomal aberrations as assessed by standard of care genetic investigations.

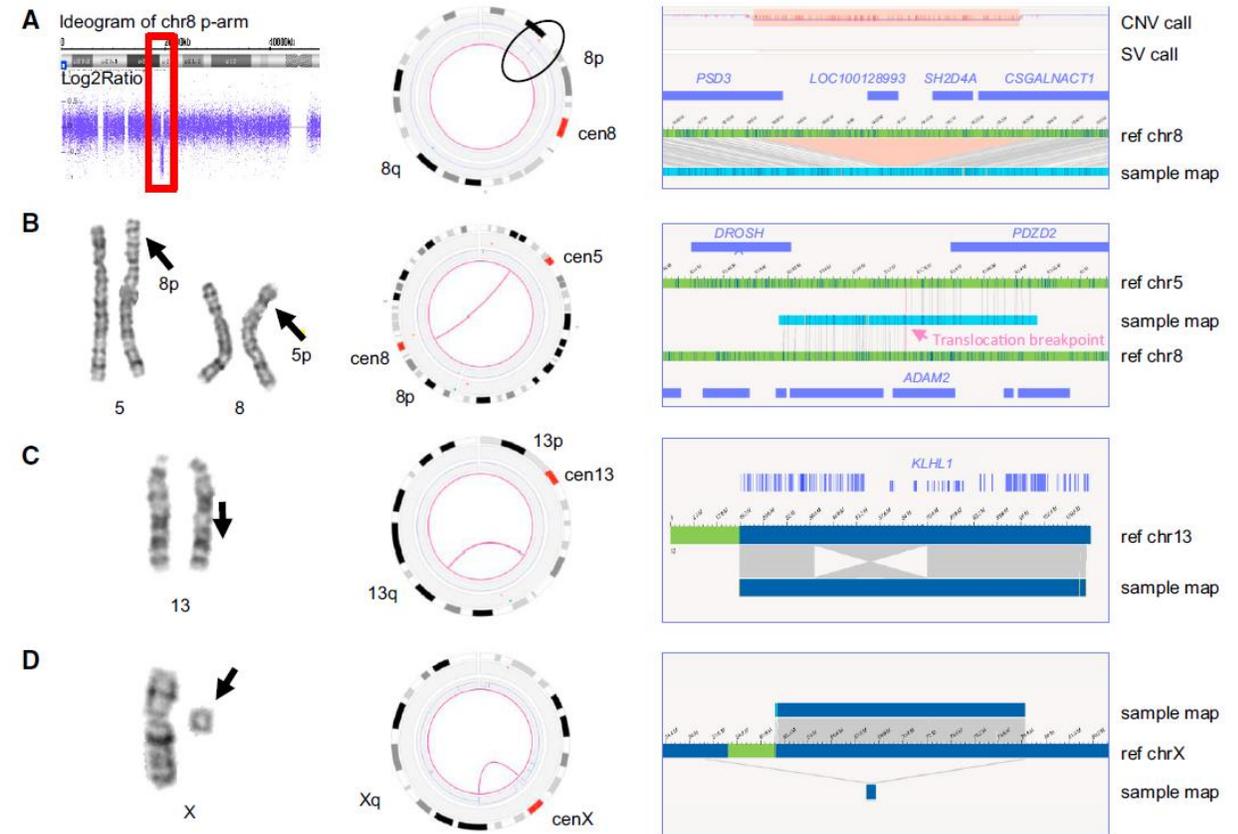


Figure 2. Results from representative examples of different chromosomal aberrations

N = 85 échantillons
99 anomalies chromosomiques

Visualizing Different Classes of Structural Variants in Bionano

Access Software

Document Number: 30548
 Document Revision: A
 Effective Date: 07/20/2022

→ **Nécessité d'analyser des échantillons avec des anomalies connues**

« Genome In A Bottle Consortium »

(Zook *et al.*, 2020)

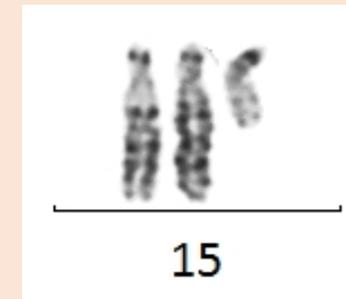
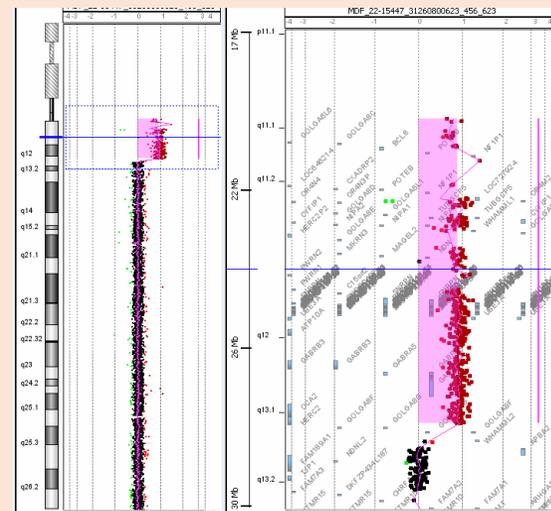
- Variation connues validées
- Individus sains



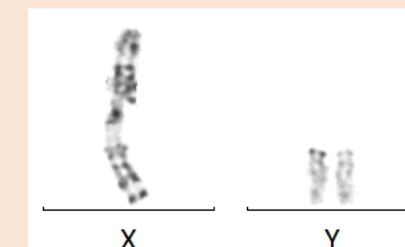
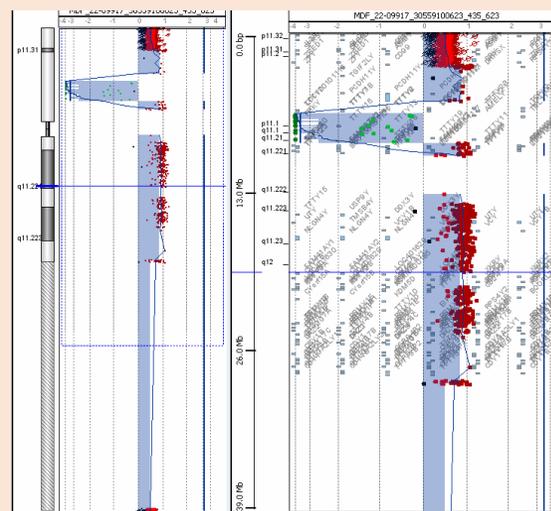
Laboratoire de cytogénétique du CHU de ROUEN

Quelques anomalies classiques (Aneuploïdie, délétion, duplication en tandem...)

Chromosome 15 isodicentrique



Chromosome Y surnuméraire et délétion Yp11.2



**Remaniement
chromosomique complexe**

**Plateforme de cartographie
optique de génome**

Meilleure caractérisation du remaniement

- **S'appropriier l'outil d'analyse**
- **Acquérir de nouvelles logiques d'interprétation**

- **Contrôle positif**


Fille – 3 mois
Légère dysmorphie, malformations mineures des extrémités et retard moteur important

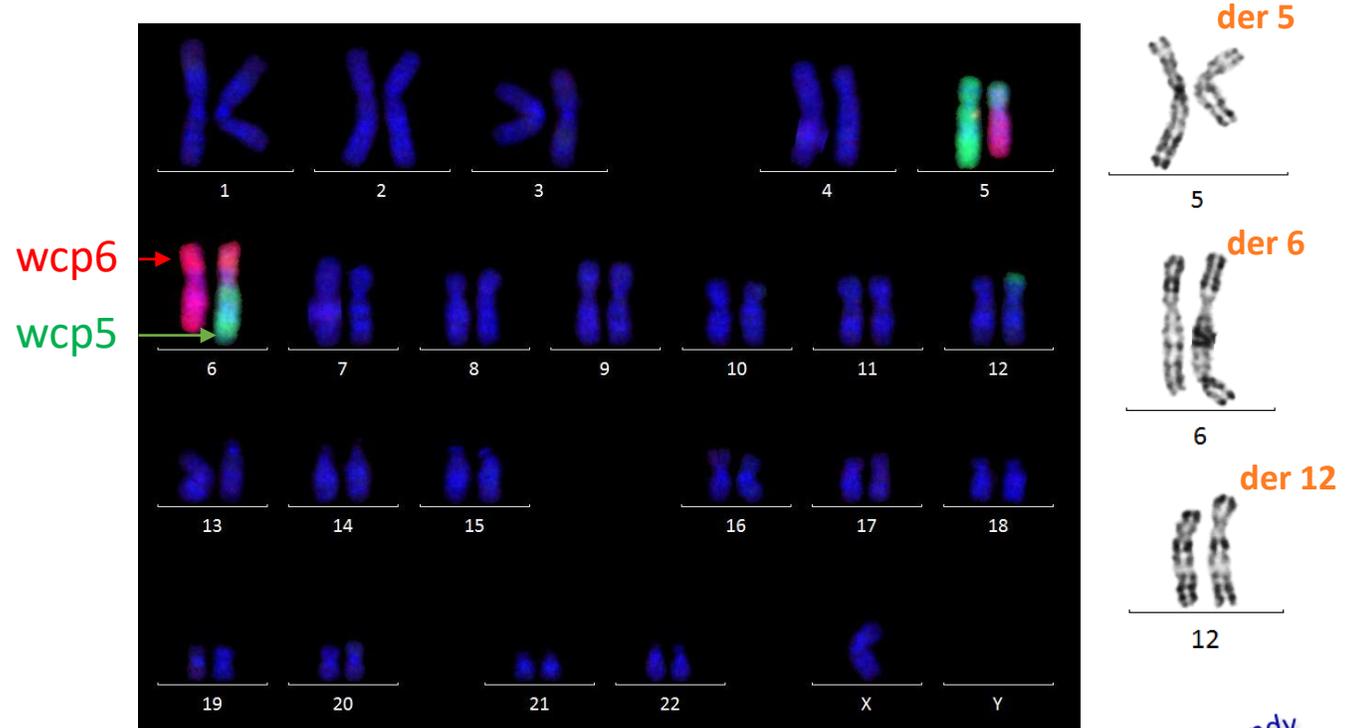
Array-CGH

- Délétion hétérozygote 8,3Mb 6q15q16.3
- 7 délétions plus petites (contenu limité en gène, nombre limité de chromosomes)

| Rearrangements | Start (hg19) | End (hg19) | Size (b) | Genes number |
|---|--------------|-------------|-----------|--------------|
| Del chr5 q33.3 | 158,526,615 | 159,255,297 | 728,682 | 5 |
| Genes | | | | |
| EBF1, RNF145, UBLCP1, IL12B, LOC285627 | | | | |
| Del chr5 q34 | 162,031,878 | 162,313,070 | 281,192 | |
| Genes | | | | |
| Del chr5 q34 | 163,585,144 | 163,684,153 | 99,009 | |
| Genes | | | | |
| Del chr6 q12 | 69,651,252 | 69,713,579 | 62,327 | 1 |
| Genes | | | | |
| BAI3 | | | | |
| Del chr6 q15 - q16.3 | 93,045,131 | 101,350,444 | 8,305,313 | 23 |
| Genes | | | | |
| EPHA7, TSG1, MANEA, FUT9, KIAA0776, FHL5, GPR63, NDUFAF4, KLHL32, MIR548H3, C6orf167, MIR2113, POU3F2, FBXL4, C6orf168, COQ3, SFRS18, USP45, CCNC, PRDM13, MCHR2, SIM1, ASCC3 | | | | |
| Del chr7 q31.2 | 115,211,255 | 115,775,177 | 563,922 | 1 |
| Genes | | | | |
| TFEC | | | | |
| Del chr10 p12.2 | 23,270,506 | 23,629,908 | 359,402 | 4 |
| Genes | | | | |
| ARMC3, MSRB2, PTF1A, C10orf67 | | | | |
| Del chr10 p11.21 | 35,841,635 | 37,149,931 | 1,308,296 | 3 |
| Genes | | | | |
| CCNY, GJD4, FZD8 | | | | |

Caryotype / FISH

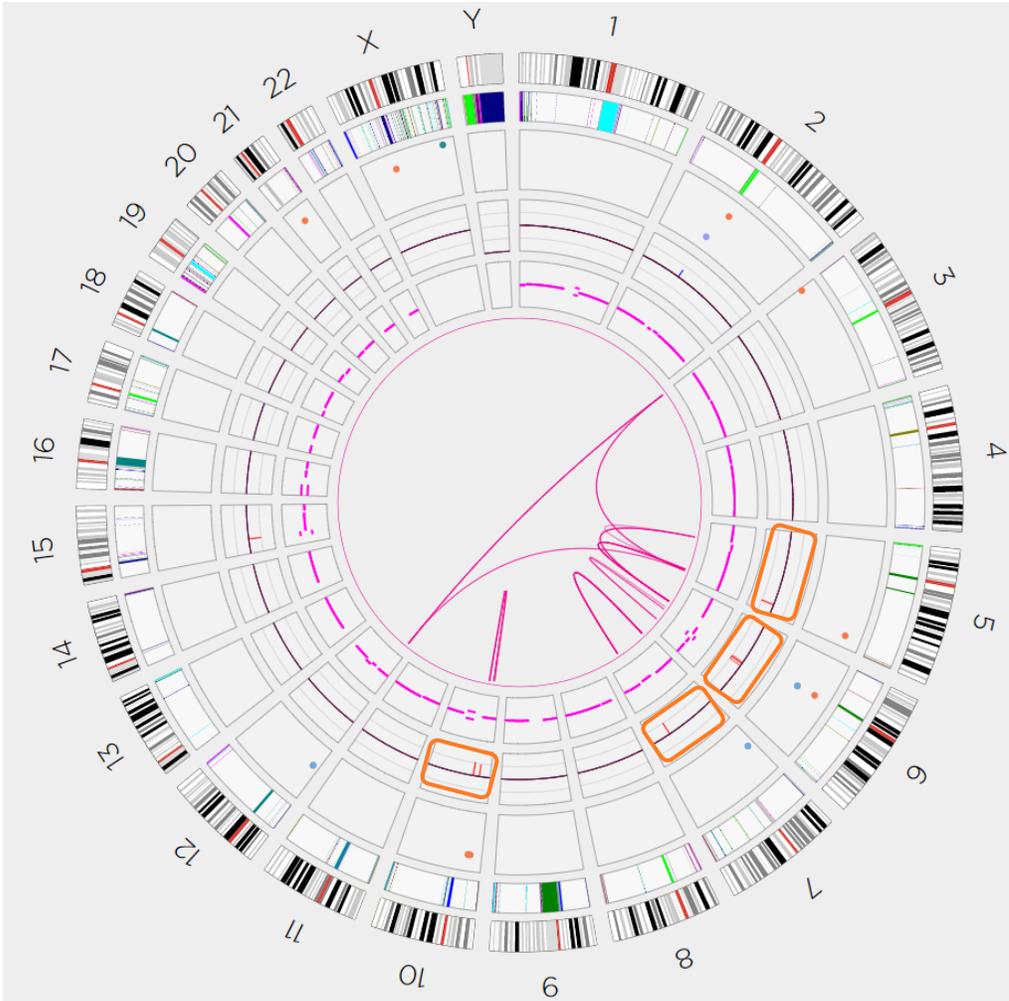
- Translocation réciproque complexe entre les chromosomes 5, 6 and 12



→ Chromothripsis

3 formes de représentation des résultats

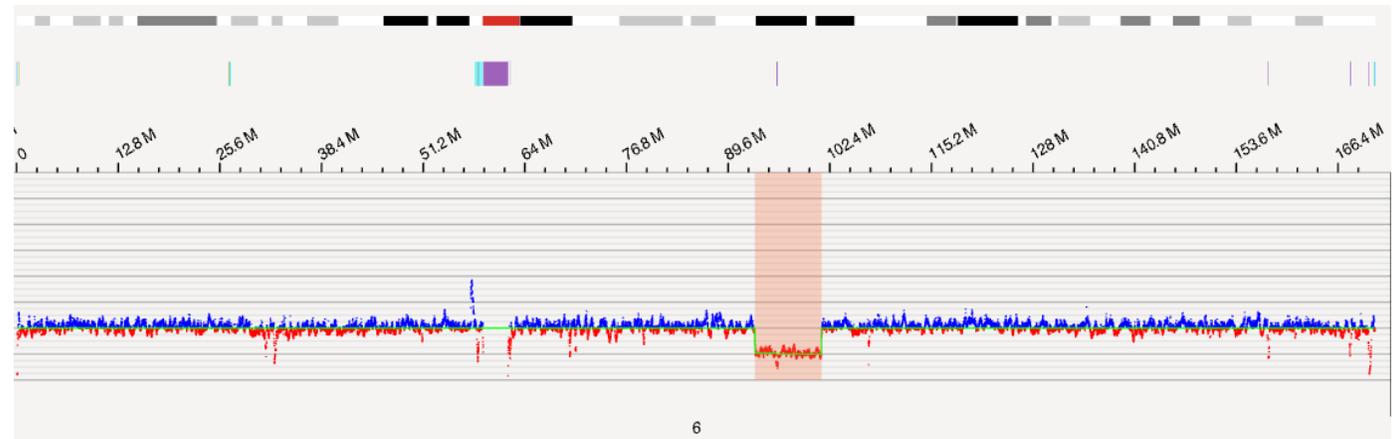
1. Circos plot: Synthétique

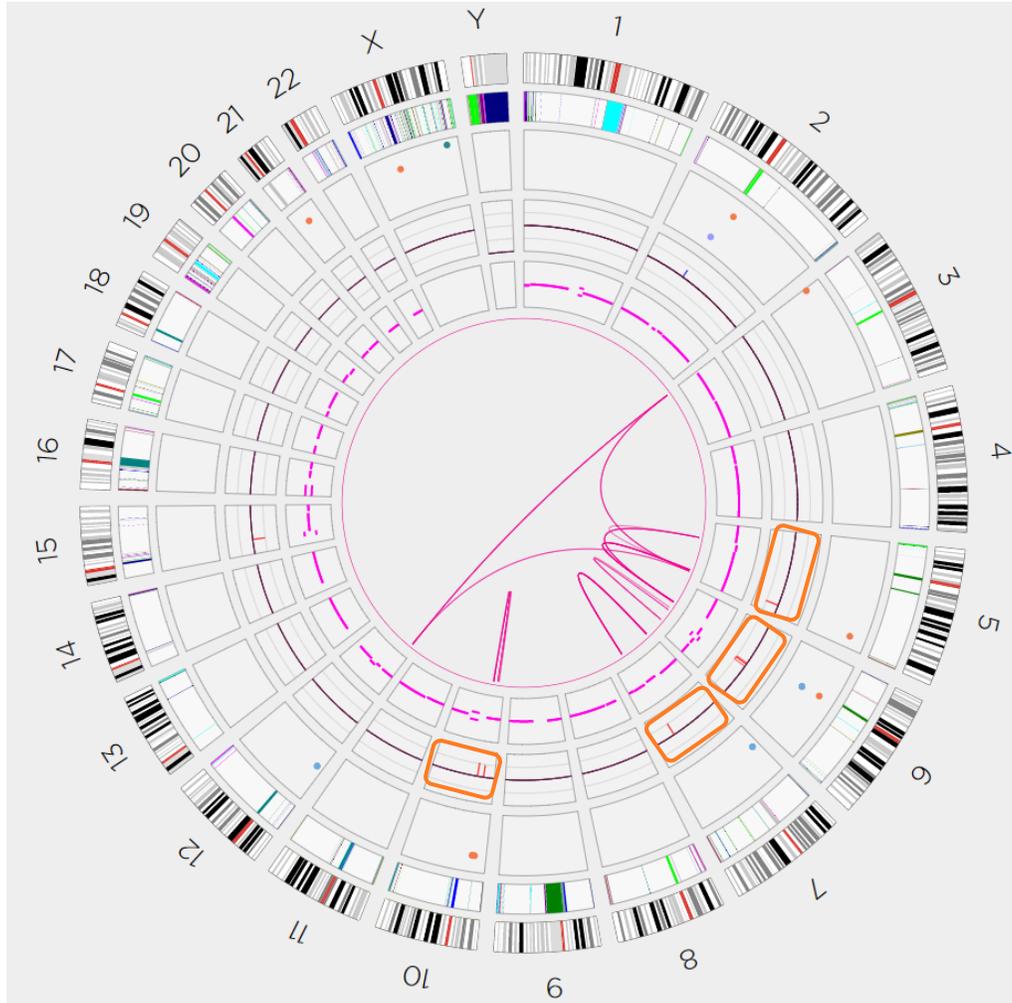


2. Genome Browser: Pipeline SV et alignement à la référence



3. Whole Genome: pipeline des CNV ($\geq 500\text{kb}$) Et modification de la profondeur de molécules





RÉSULTATS :

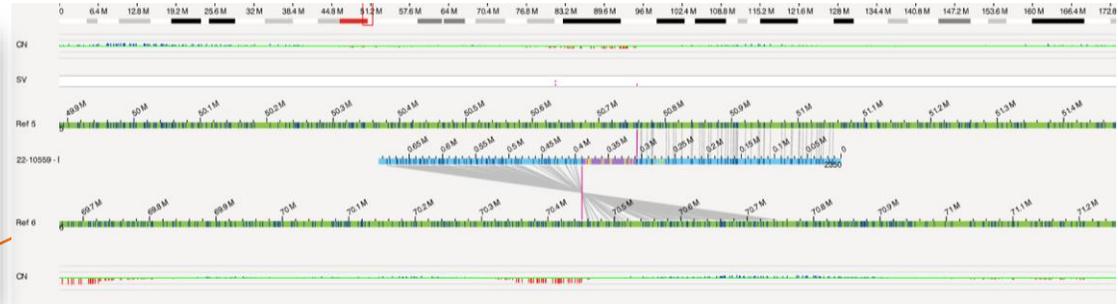
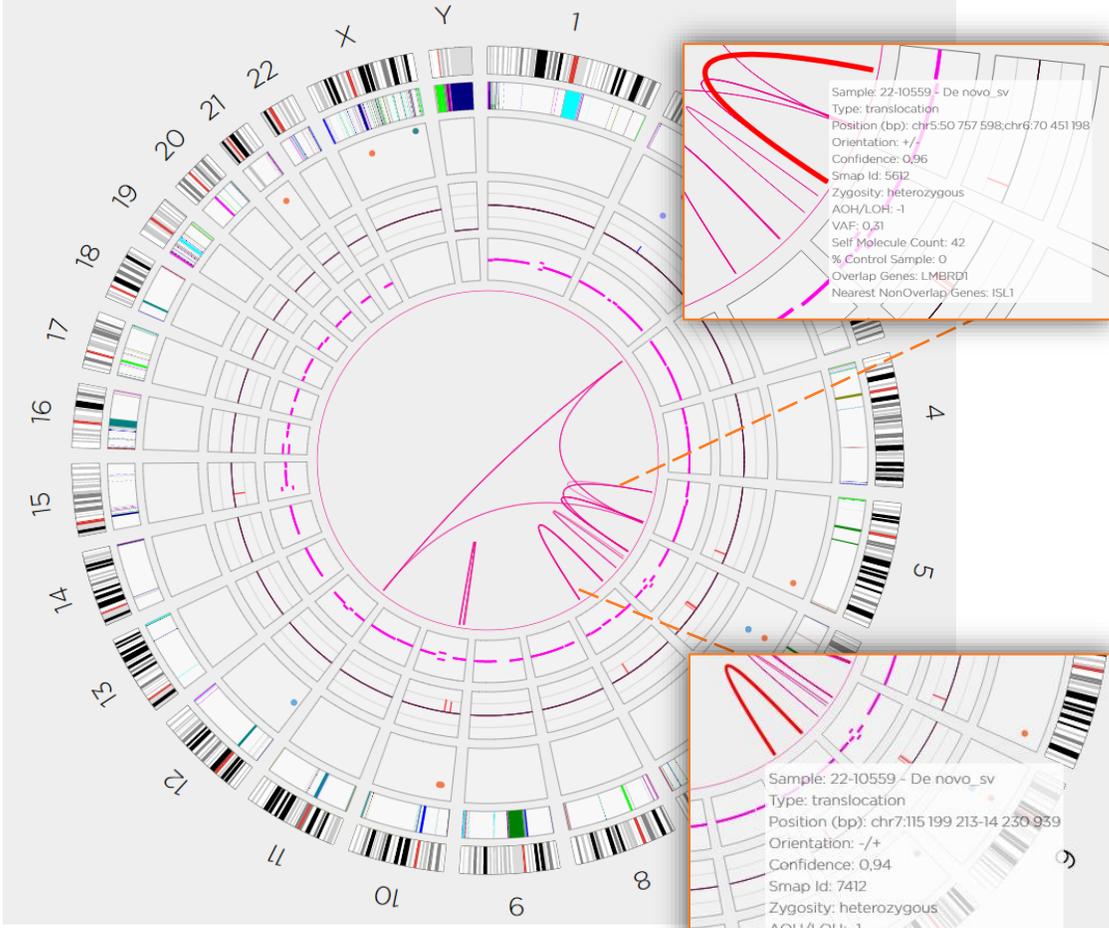
- Les principales anomalies détectées en CGH sont retrouvées
- Chromosome 5, 6, 7 et 10

A NOTER :

- Un CNV sur le chromosome 5 n'est pas retrouvé en cartographie optique
- Une délétion détectée en cartographie ne l'avaient pas été en CGH

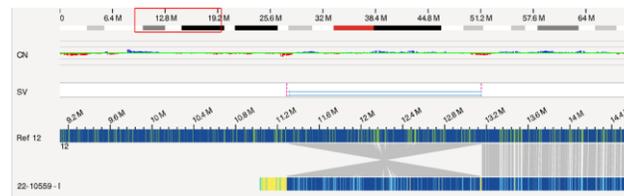
Caractérisation rapide de Variants de Structure classiques

Translocation réciproque 5 et 6



Ref chr5
Carte Chimerique
Ref chr6

Inversion paracentrique du 12

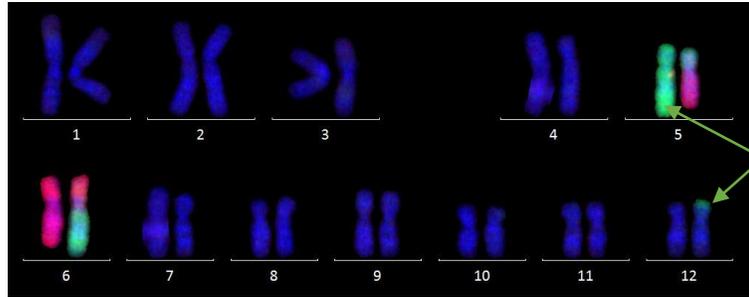


Ref chr12
Carte avec inversion paracentrique

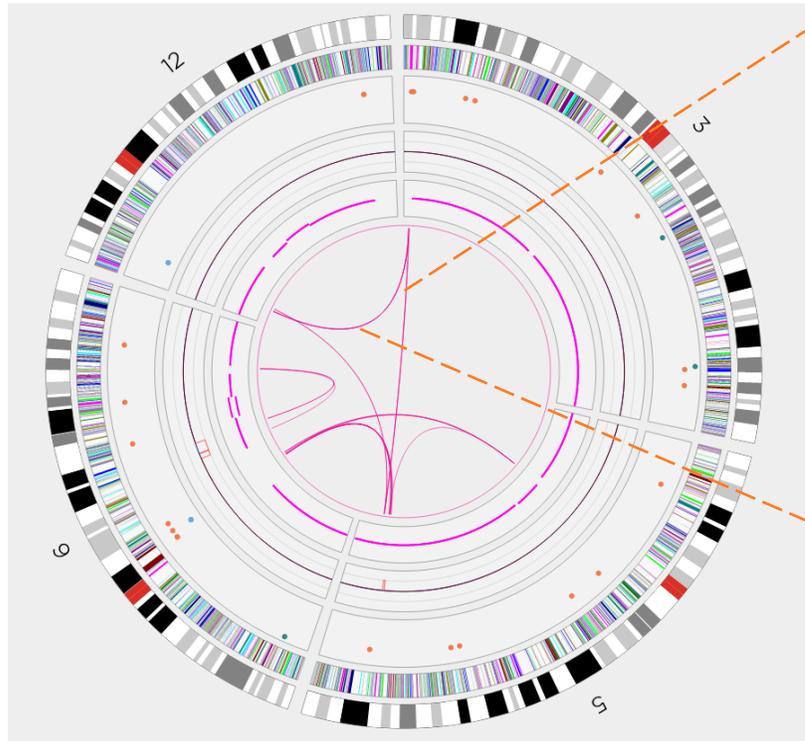
Inversion péricentrique sur le 7



Ref chr7



wcp5



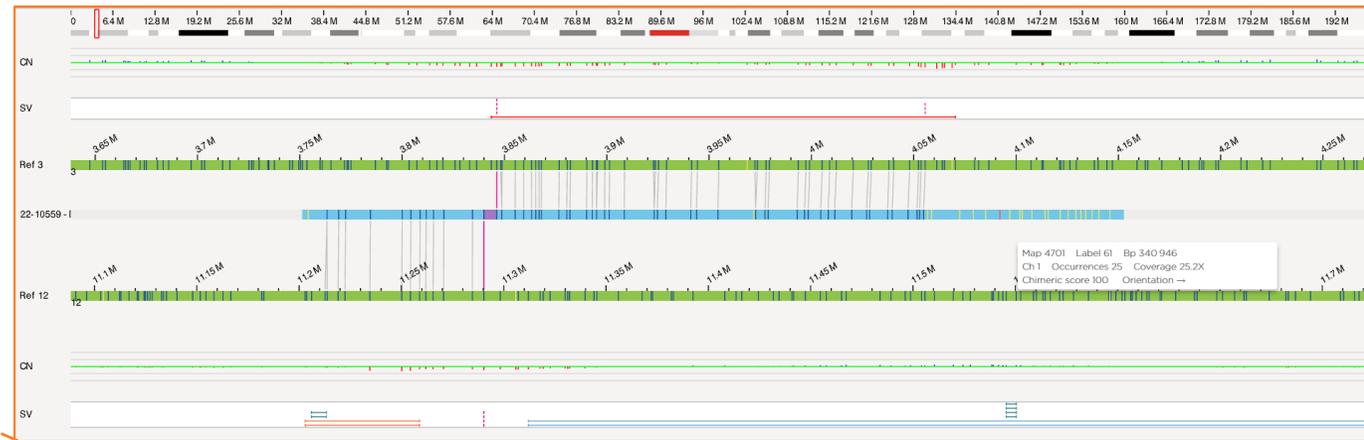
Ref chr5
Carte Chimérique

Ref chr3
Carte Chimérique
Ref chr12

Chromosome 5

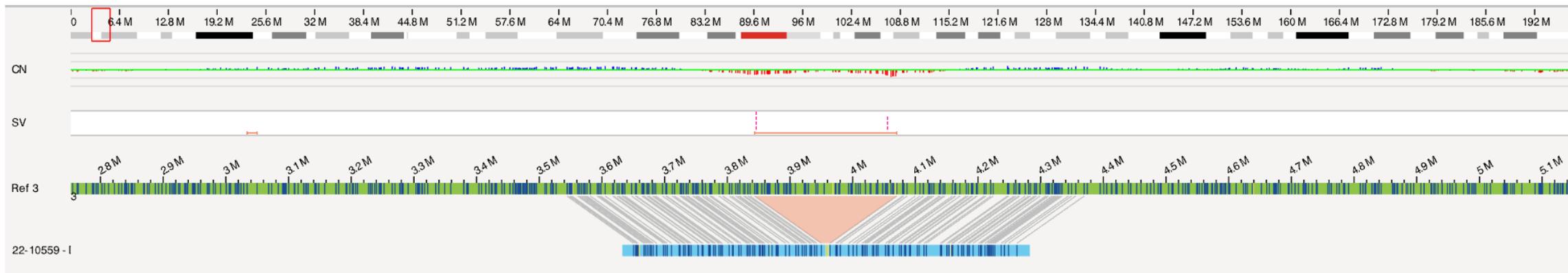
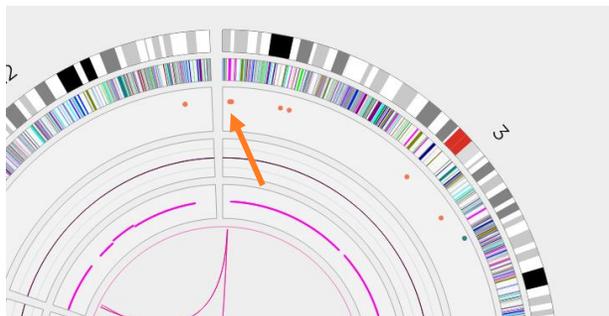


Chromosome 12



Délétion trompeuse

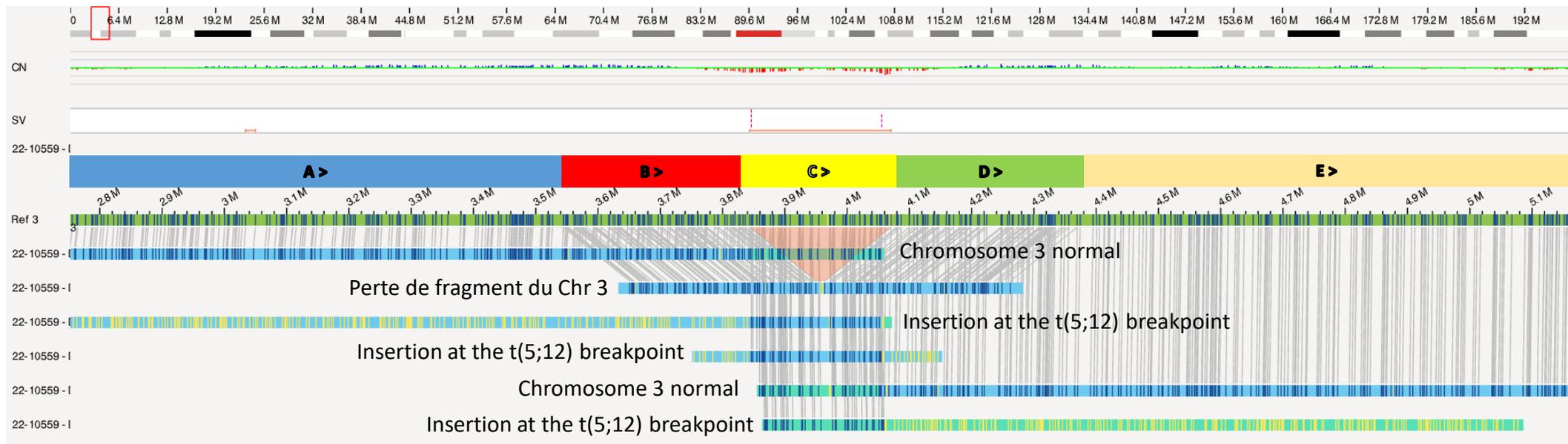
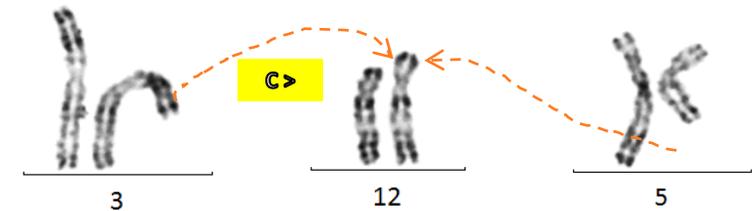
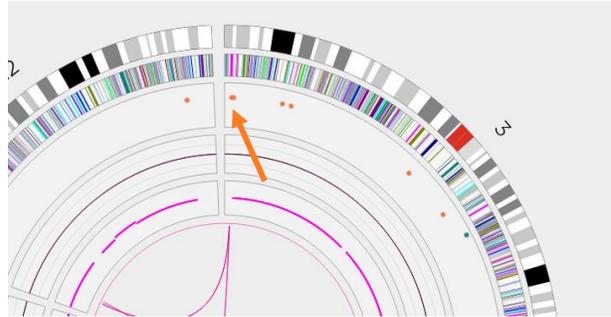
Simple petite délétion sur le chromosome 3 ?



Délétion sur le chromosomes 3 ? ...

Délétion trompeuse

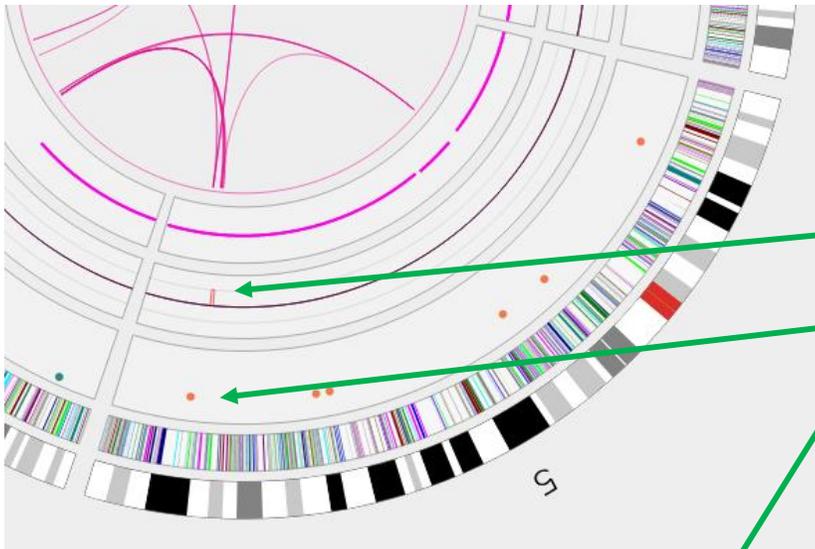
...petite insertion impliquant les chromosomes 5 et 12



Attention aux délétions détectées :

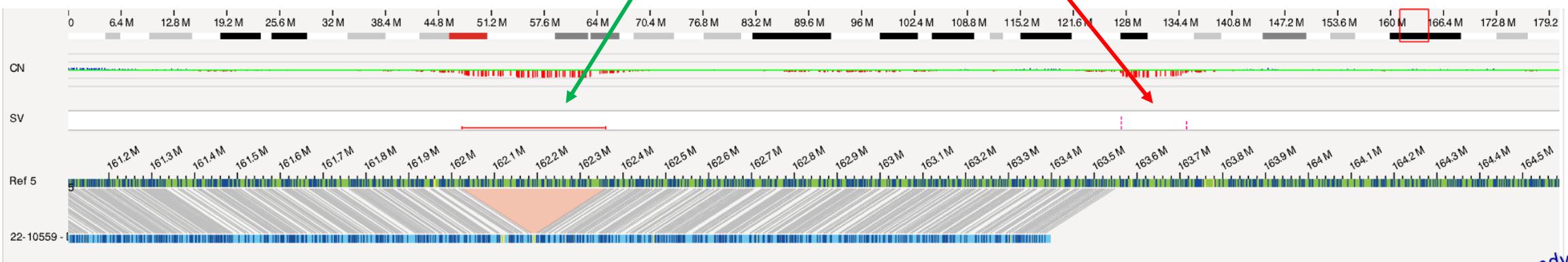
- Si le nombre de copies ne correspond pas
- Si présence de marqueurs de VS supplémentaires aux extrémités

Délétion trompeuse

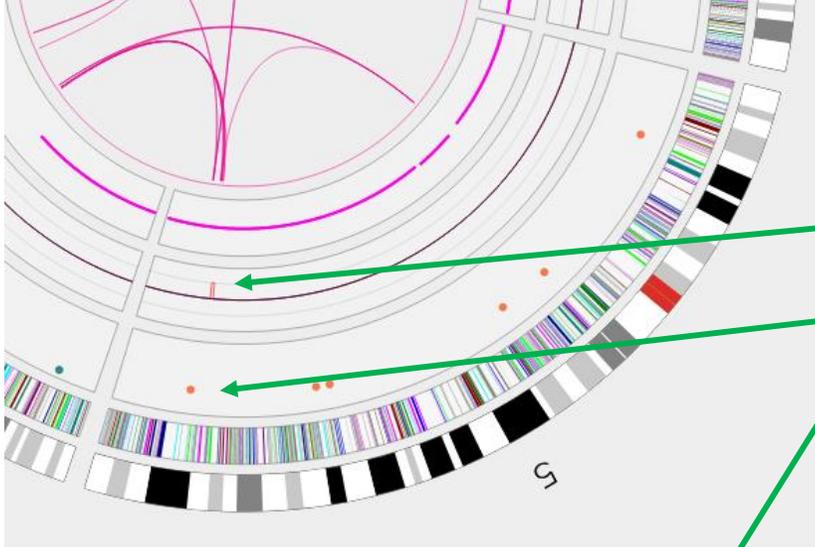


| Rearrangements | Start (hg19) | End (hg19) | Size (b) | Genes number |
|--|--------------|-------------|----------|--------------|
| Del chr5 q33.3 | 158,526,615 | 159,255,297 | 728,682 | 5 |
| Genes EBF1, RNF145, UBLCP1, IL12B, LOC285627 | | | | |
| Del chr5 q34 | 162,031,878 | 162,313,070 | 281,192 | |
| Genes | | | | |
| Del chr5 q34 | 163,585,144 | 163,684,153 | 99,009 | |
| Genes | | | | |

Délétion manquante sur le chromosome 5

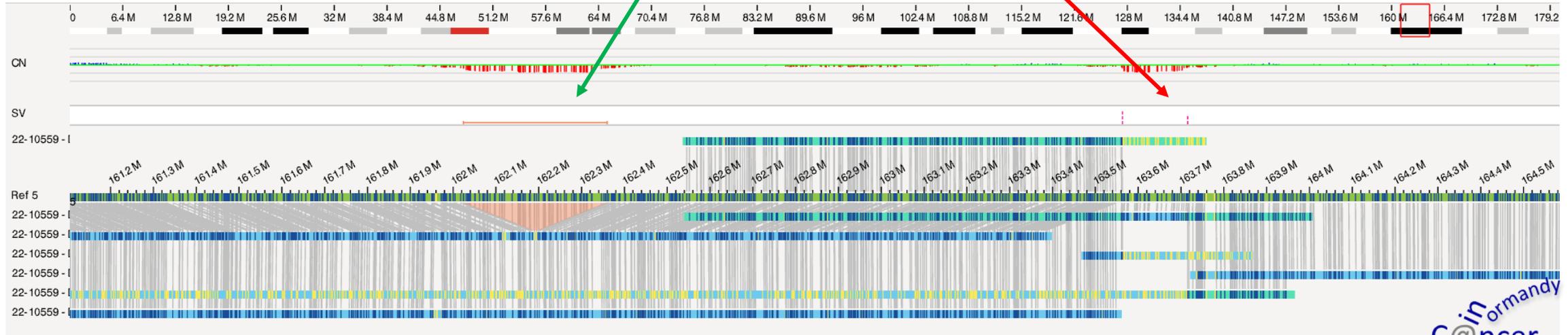


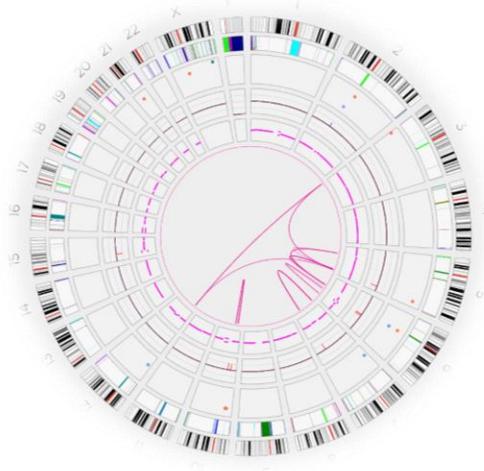
Misleading deletions



| Rearrangements | Start (hg19) | End (hg19) | Size (b) | Genes number |
|--|--------------|-------------|----------|--------------|
| Del chr5 q33.3 | 158,526,615 | 159,255,297 | 728,682 | 5 |
| Genes EBF1, RNF145, UBLCP1, IL12B, LOC285627 | | | | |
| Del chr5 q34 | 162,031,878 | 162,313,070 | 281,192 | |
| Genes | | | | |
| Del chr5 q34 | 163,585,144 | 163,684,153 | 99,009 | |
| Genes | | | | |

Délétion manquante sur le chromosome 5





Remaniement chromosomique complexe

Plateforme de cartographe optique de génome

Aide à comprendre comment les VS sont détectés et représentés

Importance d'une analyse intégrée des données

Des variants de structure peuvent en masquer d'autres

Remerciements

Service de Génétique, CHU Rouen

Cytogenetics laboratory

Dr Pascal Chambon

Dr Kévin Cassinari

Dr Géraldine Joly-Hélas

Mathilde Quibeuf

Oriane Mercati

Mathieu Castelain

Coralie Tiercin

Tiphanie Blé

Molecular genetics laboratory

Prof Claude Houdayer

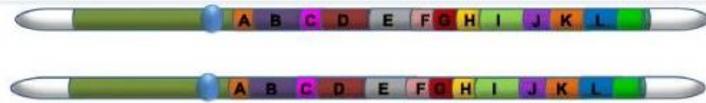
Clinical genetics

Dr Anne-Marie Guerrot

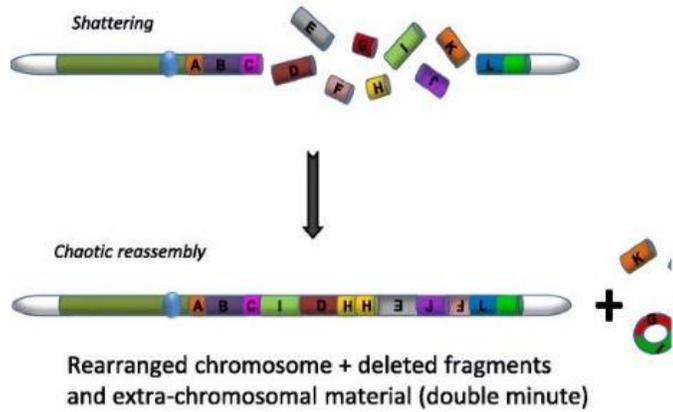
Merci pour votre attention

Br@inormandy
C@ncer
genomics

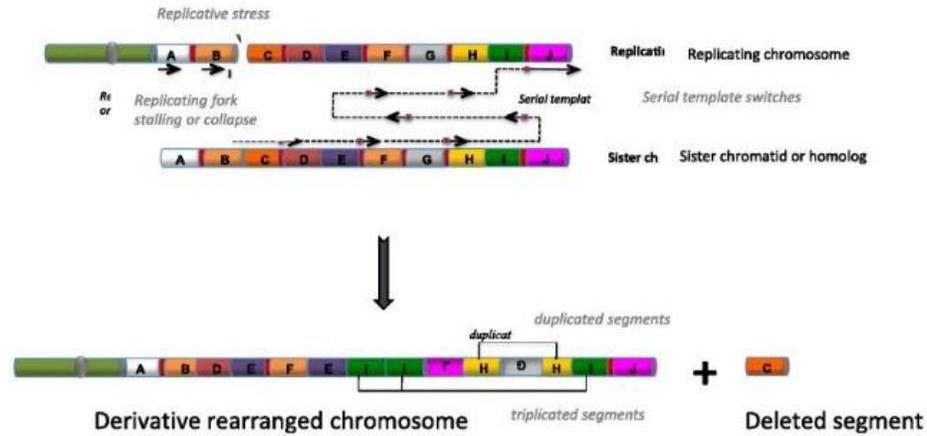
✉ pascal.chambon@chu-rouen.fr



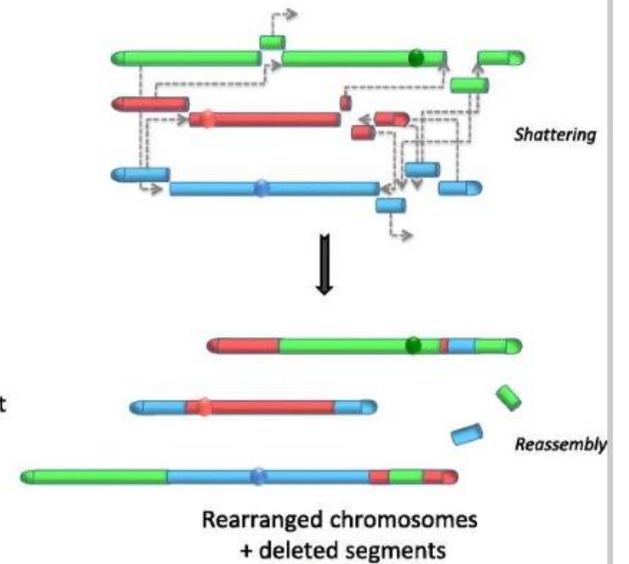
Chromothripsis



Chromoanasythesis



Chromoplexy



Chromoanagenesis

