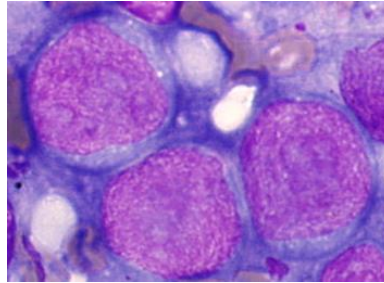


# Syndrome de Richter

## Actualités biologiques

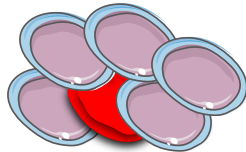
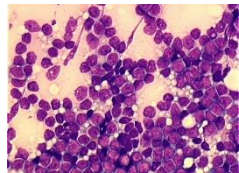
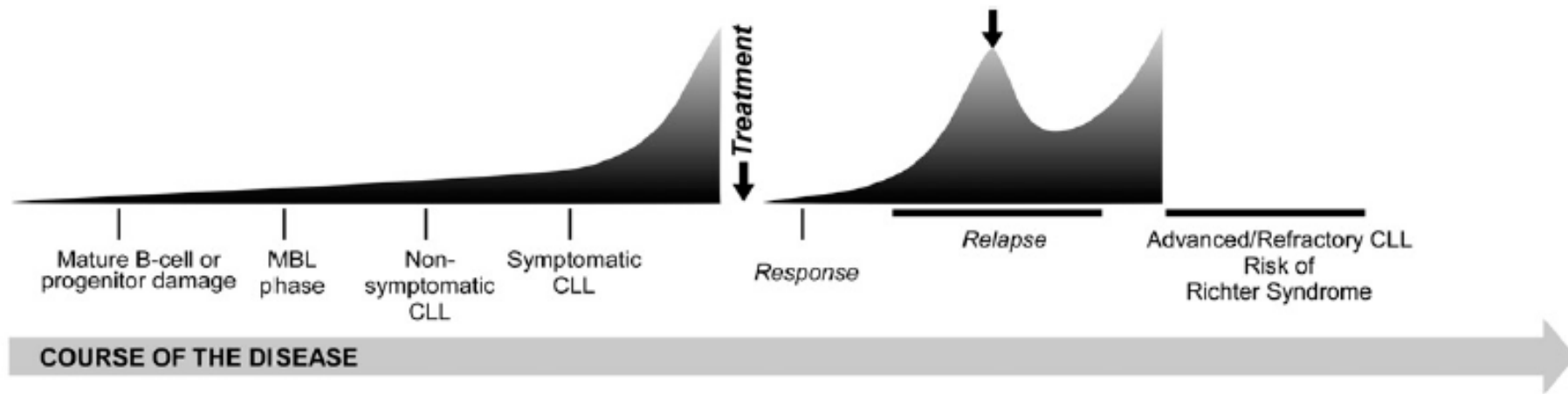


Professeur Julien BROSEUS  
Professeur Pierre FEUGIER  
*Interrégionales d'Hématologie de l'Est*  
Dijon, le 29 septembre 2023



# Syndrome de Richter

## Problématiques



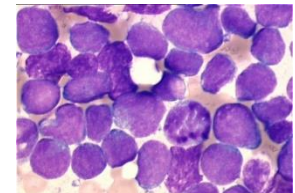
**Leucémie lymphoïde chronique**

*5000 nouveaux cas par an en France*

Recherche de marqueurs prédictifs de la transformation

5-10% des cas

Identification des événements responsables de l'évolution



**Syndrome de Richter**

*Chimiorésistance  
Survie < 12 mois*

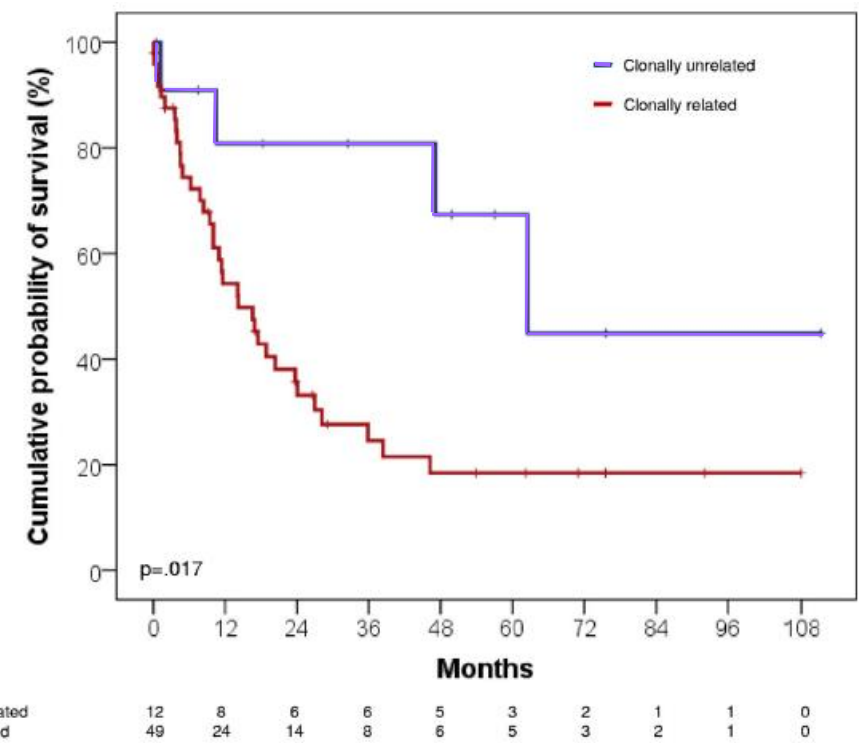
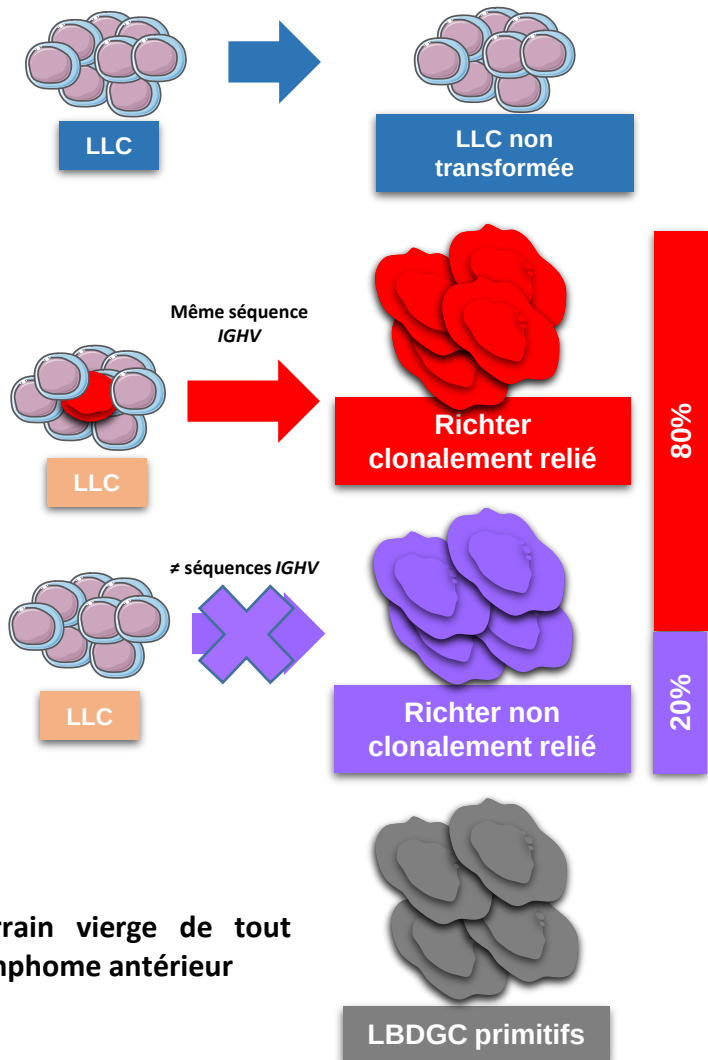
Compréhension des mécanismes tumoraux  
Identification de nouvelles cibles thérapeutiques

# Relation filiale entre clone LLC et clone Richter

LLC

Syndrome de Richter

LBDGC primitifs

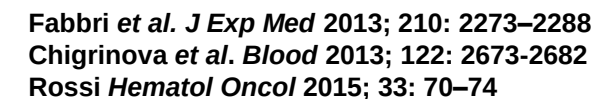


LBDGC : Lymphomes B Diffus à Grandes cellules  
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

## LLC



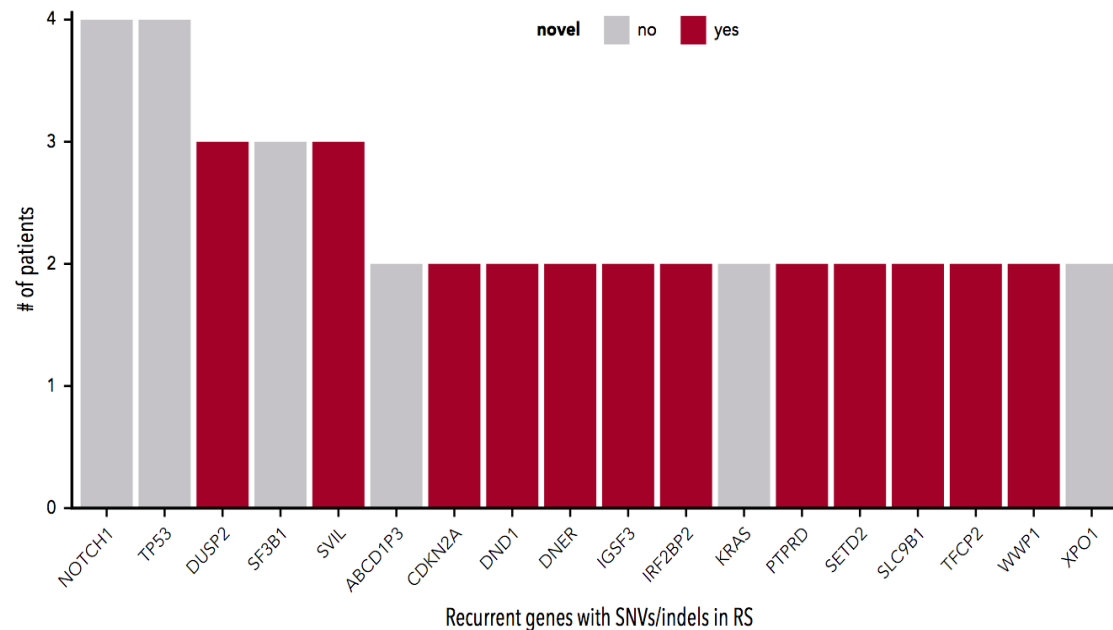
## LBDGC primitifs



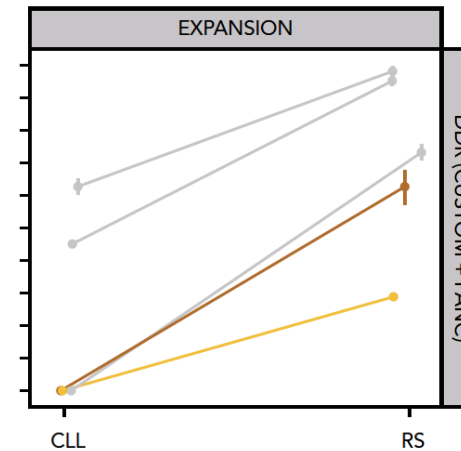
# Syndrome de Richter

## Séquençage du génome entier

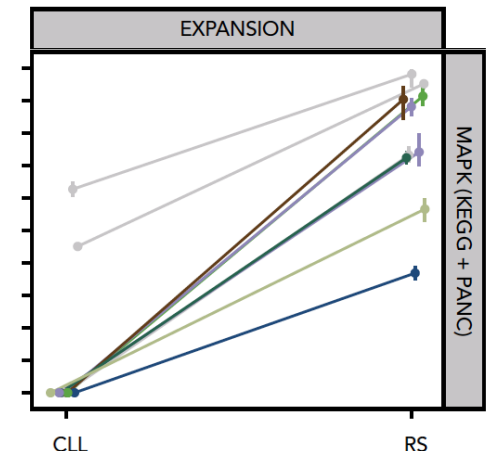
- N = 17 patients (paires d'échantillons LLC et Richter)
- TRAF3 : signalisation TLR, dégradation protéique, régulateur négatif de MAPK et NF-κB alterne
- DUSP2 : régulation de la voie MAPK



DDR : DNA Damage Response



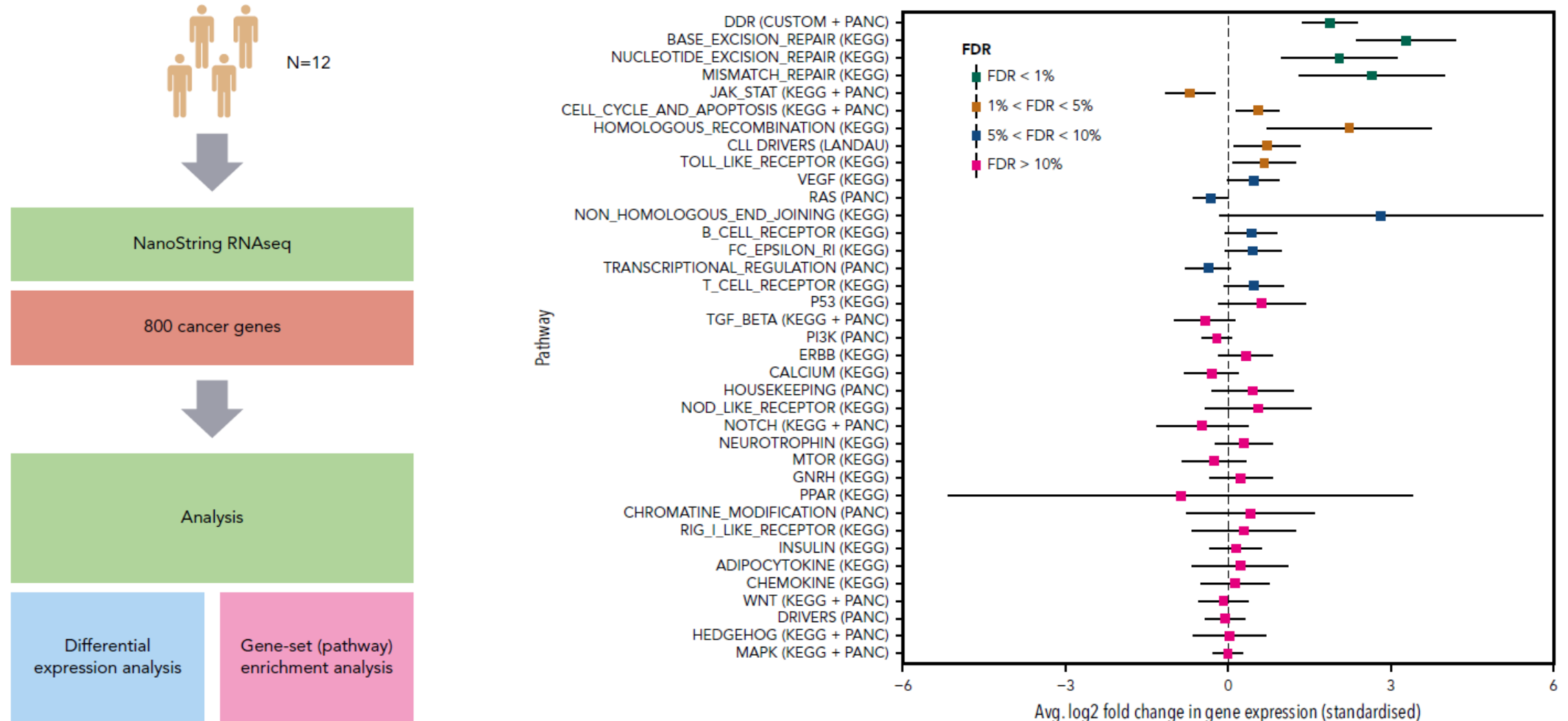
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases



CLL : Chronic Lymphocytic Leukemia  
RS : Richter Syndrome

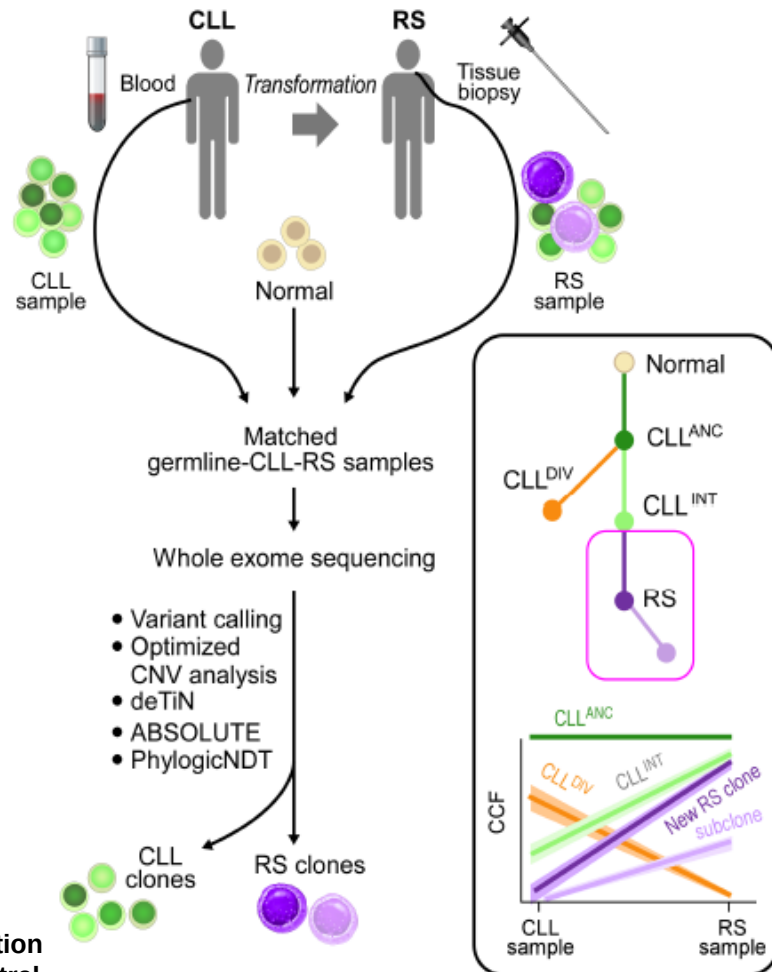
DUSP2 : Dual Specificity Protein Phosphatase 2  
TLR : Toll-like Receptor  
TRAF3 : TNF receptor-associated factor 3

# Modifications du transcriptome à la transformation

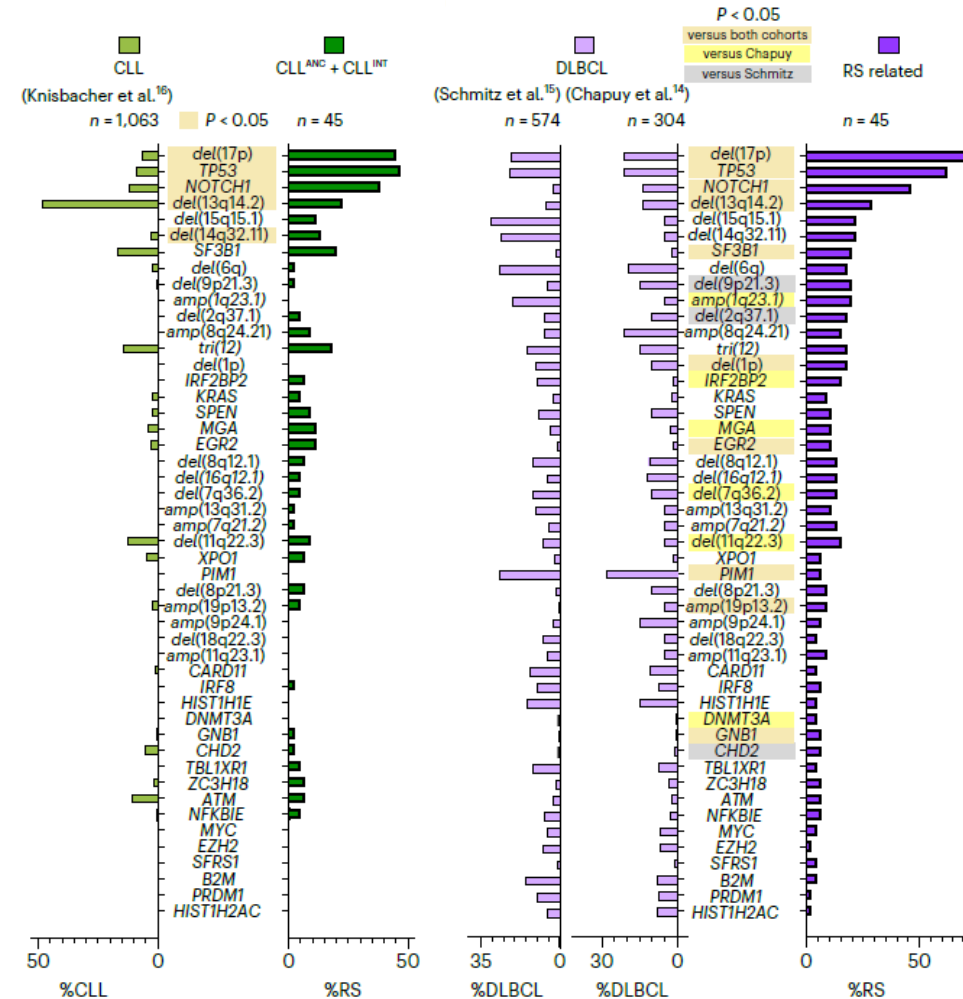




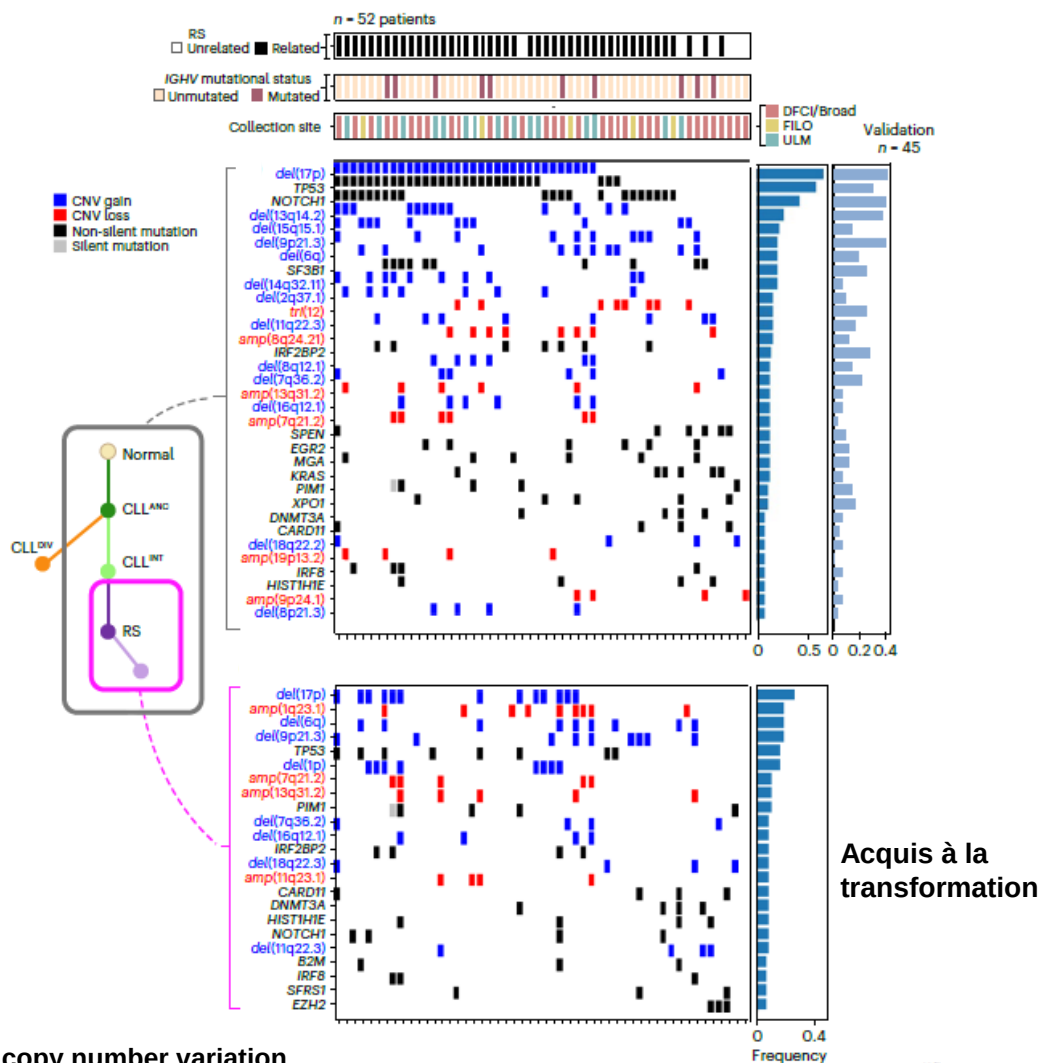
# Reconstruction de l'évolution tumorale



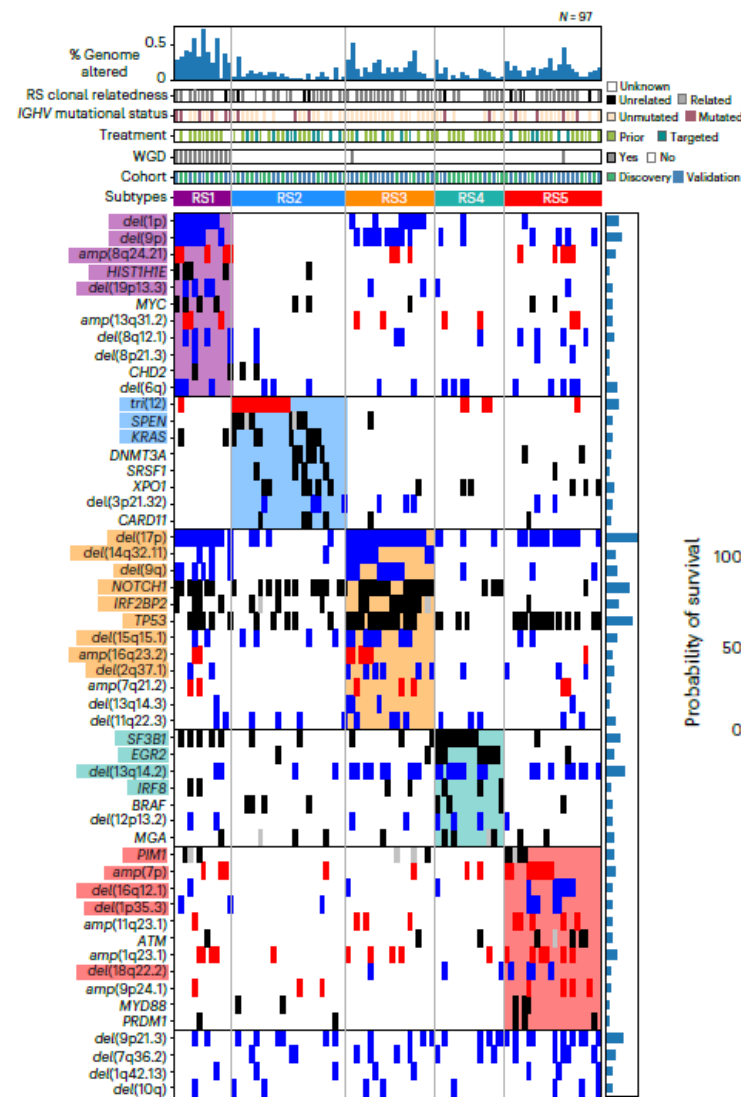
CCF: cancer cell fraction  
 CLL ANC: CLL ancestral  
 CLL INT: CLL intermediate  
 CLL DIV: CLL divergent



# Reconstruction de l'évolution tumorale



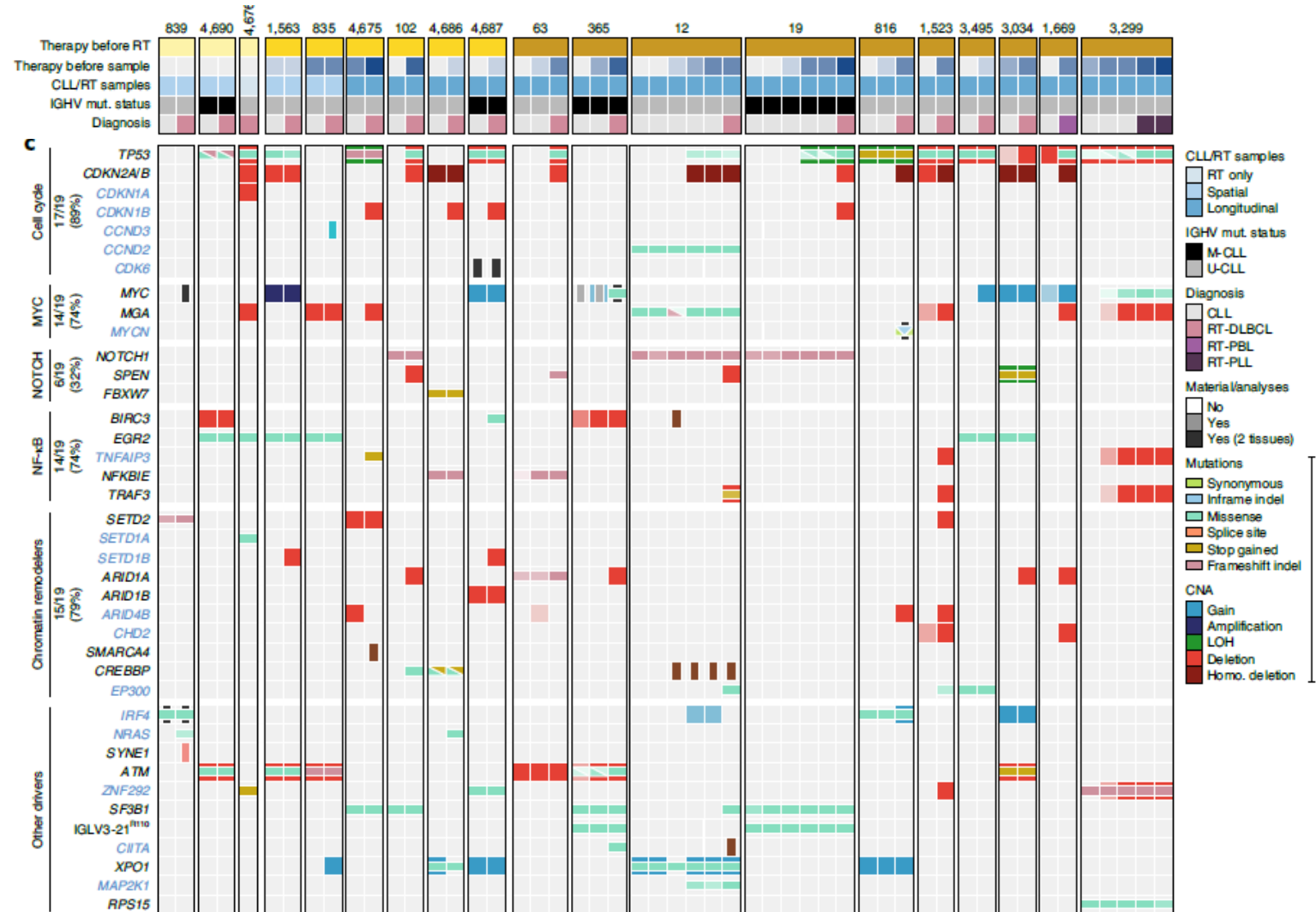
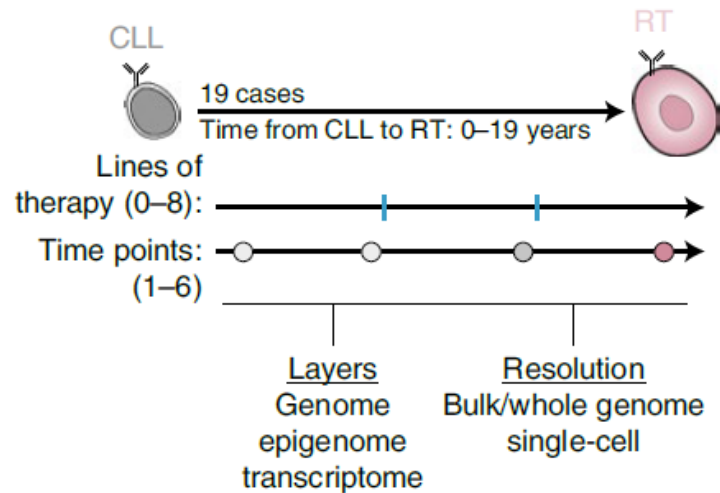
CNV: copy number variation  
 NMF: non-negative matrix factorization



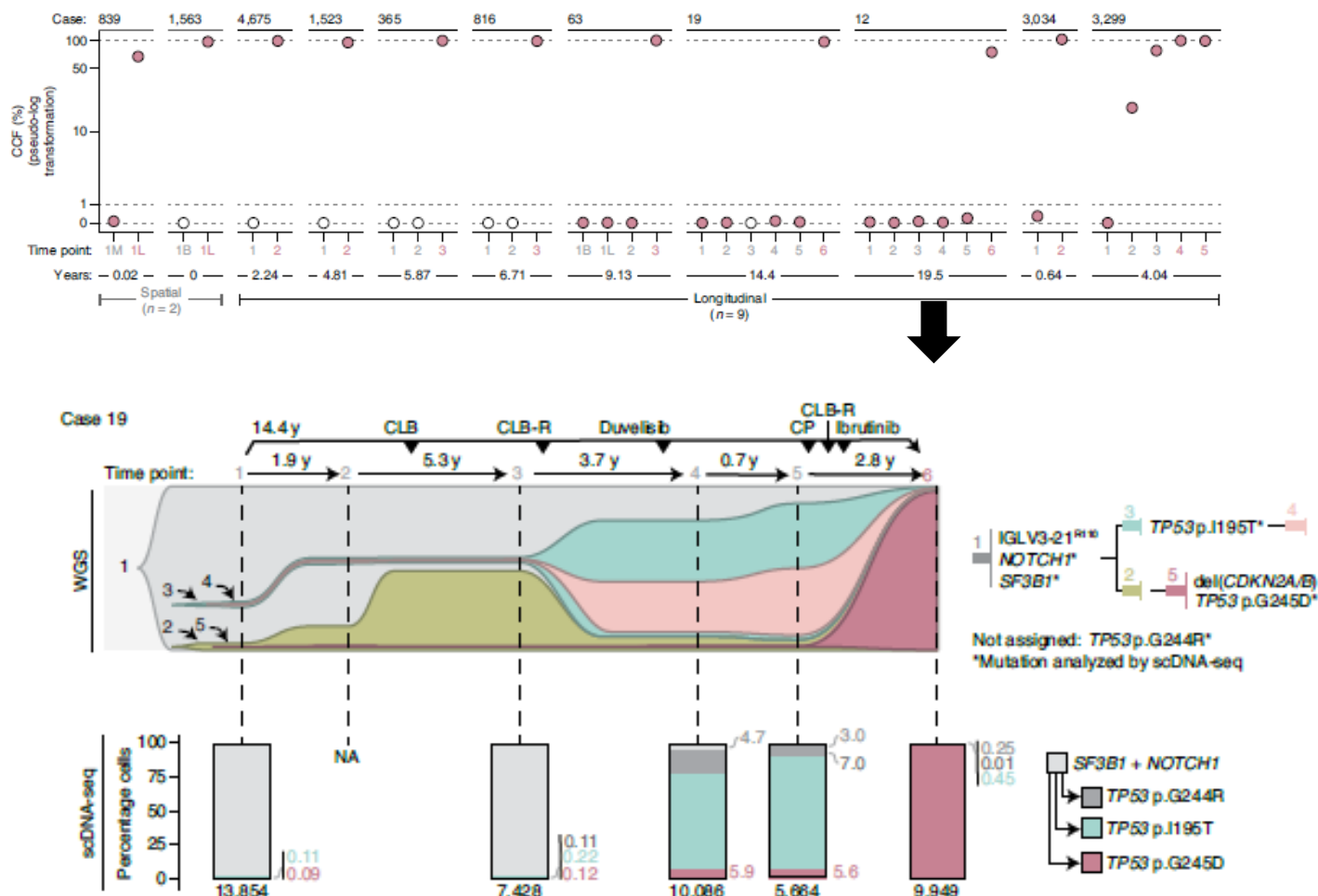
Parry, Leshchiner, Guièze et al. *Nat. Med.* 2023; 29(1):158-169.



# Le syndrome de Richter clôture l'évolution de sous-clones minoritaires présents au diagnostic de LLC

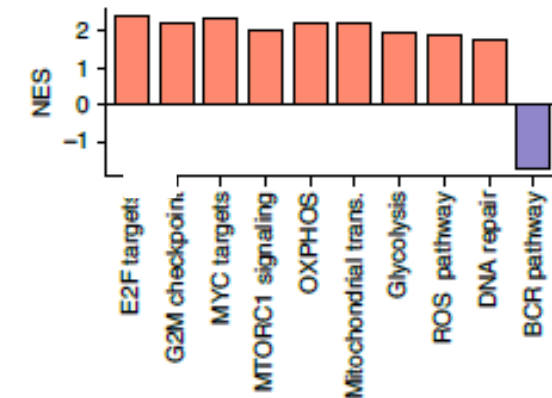
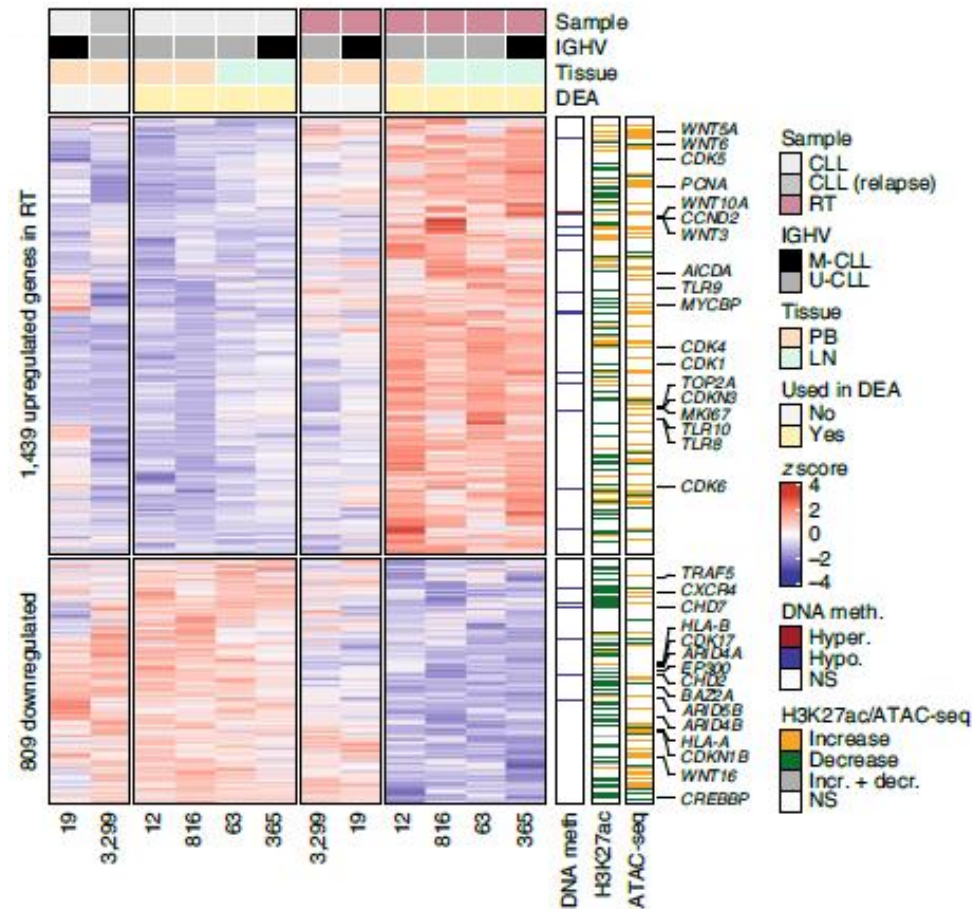


# Prédominance des voies de la prolifération cellulaire, OXPHOS et du récepteur B à l'antigène dans l'épigénome et le transcriptome au stade Richter



CCF: cancer cell fraction  
sc: single-cell  
WGS : whole genome sequencing

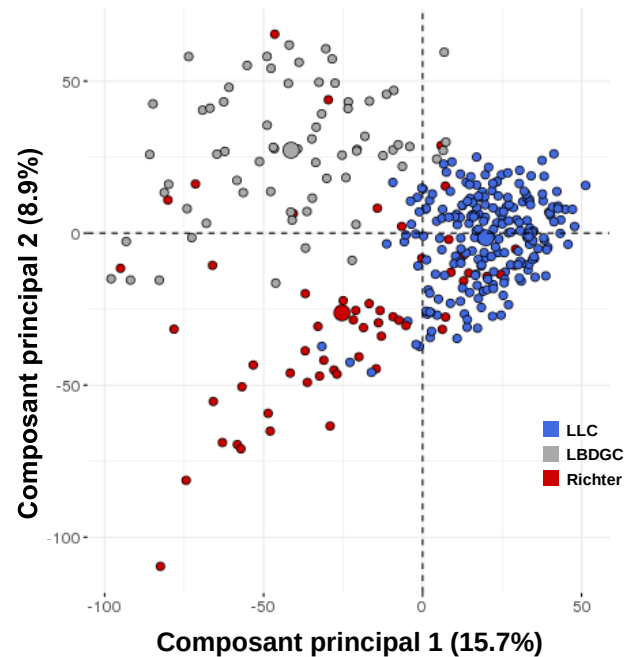
# Prédominance des voies de la prolifération cellulaire, OXPHOS et du récepteur B à l'antigène dans l'épigénome et le transcriptome au stade Richter



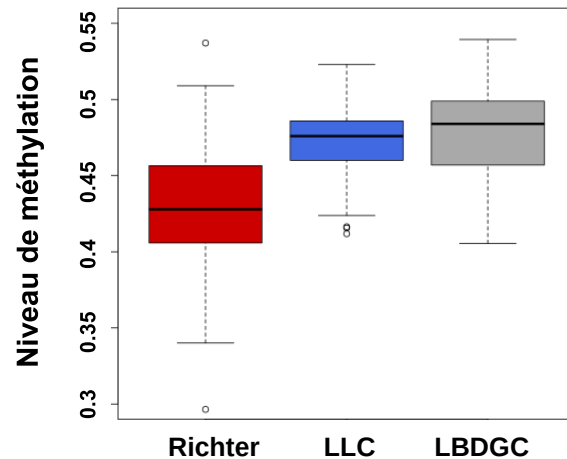
BCR: B-cell receptor  
 NES: normalized enrichment score  
 OXPHOS: oxidative phosphorylation  
 ROS: Reactive oxygen species

# Profils de méthylation dans le syndrome de Richter

I.

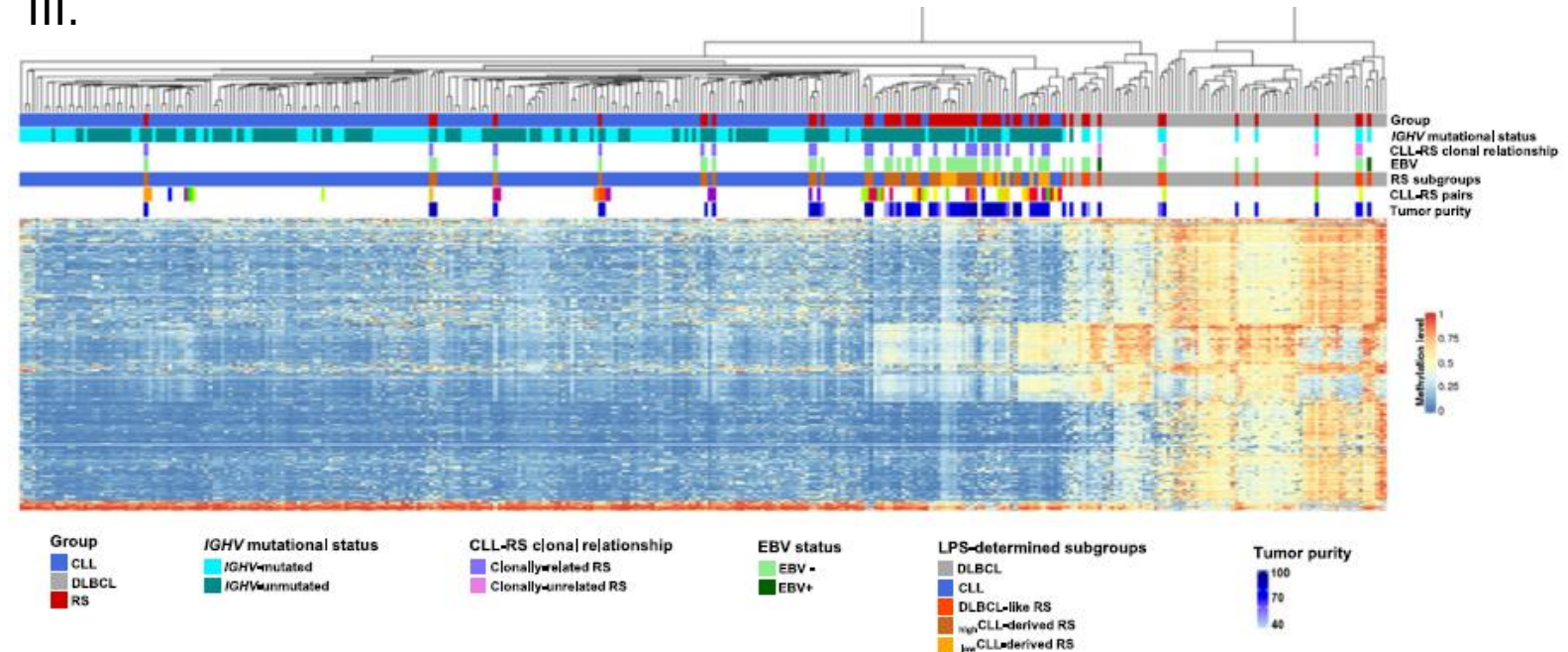


II.



LBDGC : Lymphome B-Diffus à Grandes Cellules

III.



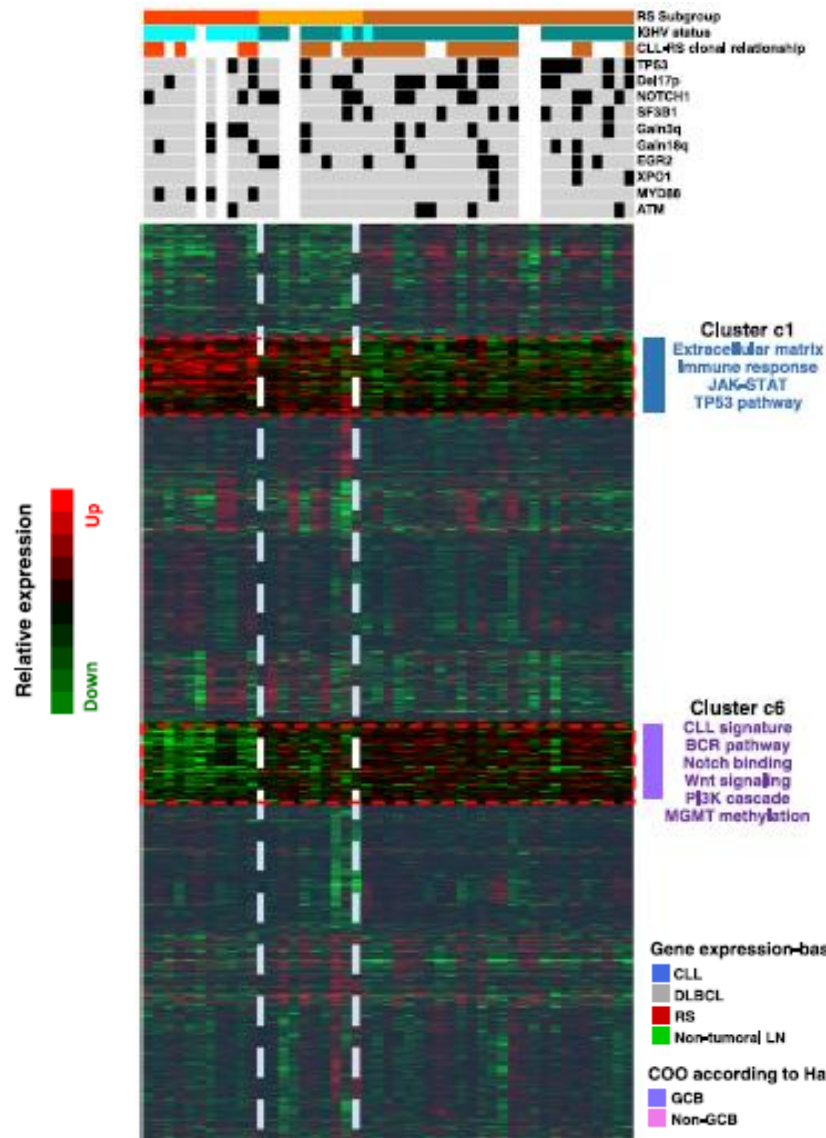
I. Le syndrome de Richter présente un profil de méthylation spécifique mais hétérogène.

II. Le syndrome de Richter présente une hypométhylation relative par rapport à la LLC et aux LBDGC.

III. La majorité des cas de Richter présentent une empreinte LLC.



# Transcriptome du syndrome de Richter

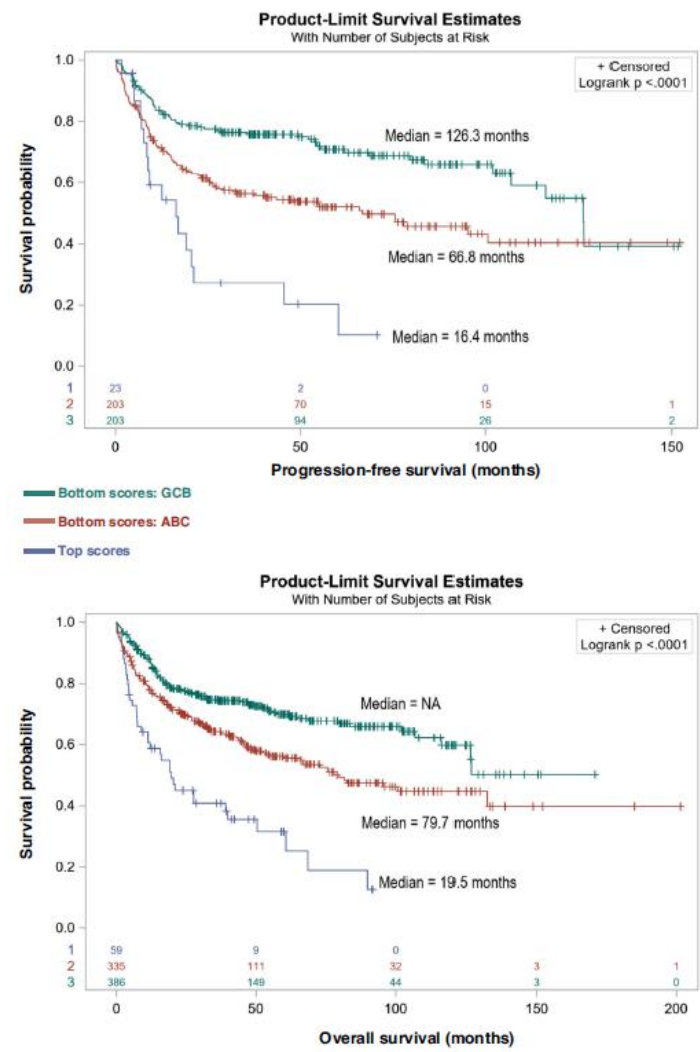


Les profils de méthylation de l'ADN et les signatures d'expression génique sont corrélées.

La matrice extra-cellulaire et l'inflammation sont down-régulées dans le syndrome de Richter

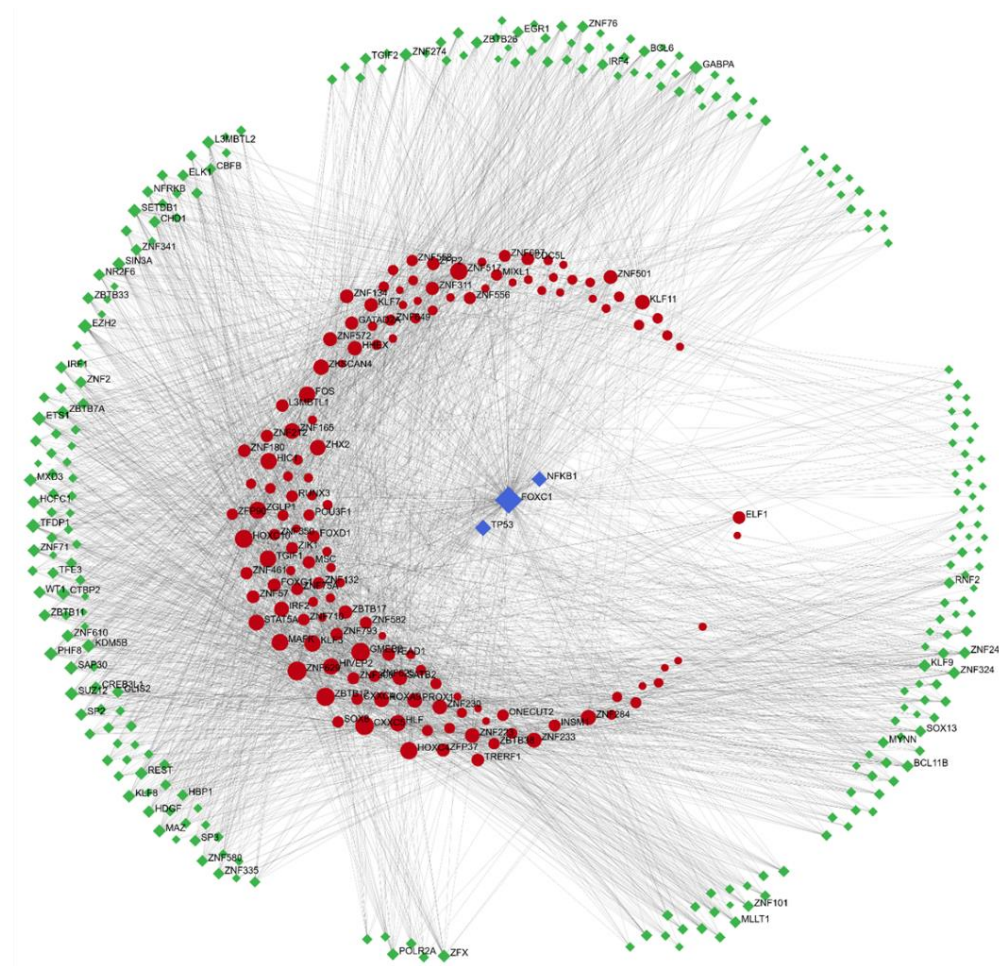
La voie du BCR et la voie NOTCH sont up-régulées dans le syndrome de Richter

# Les signatures observables dans le Richter sont retrouvées dans les lymphomes agressifs primitifs de mauvais pronostic



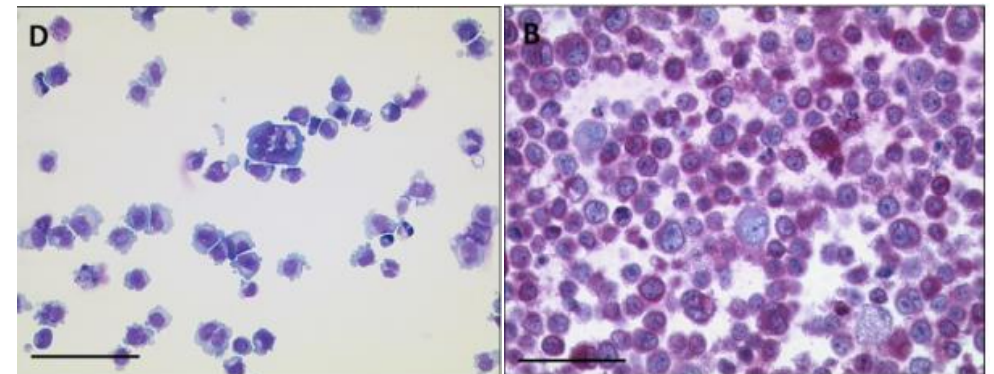
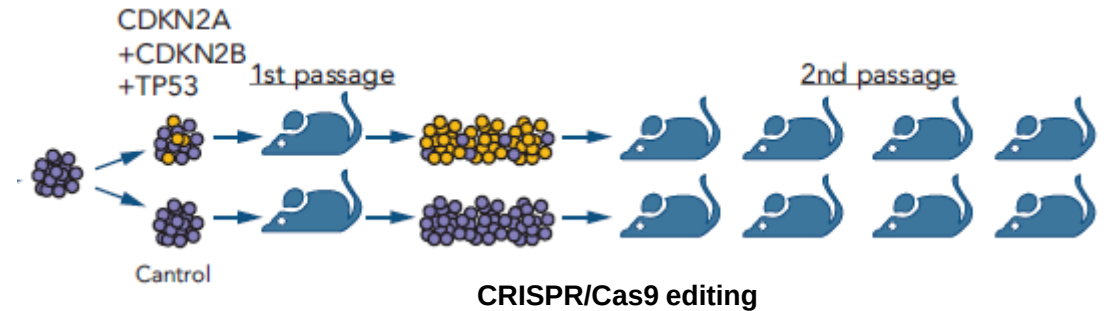
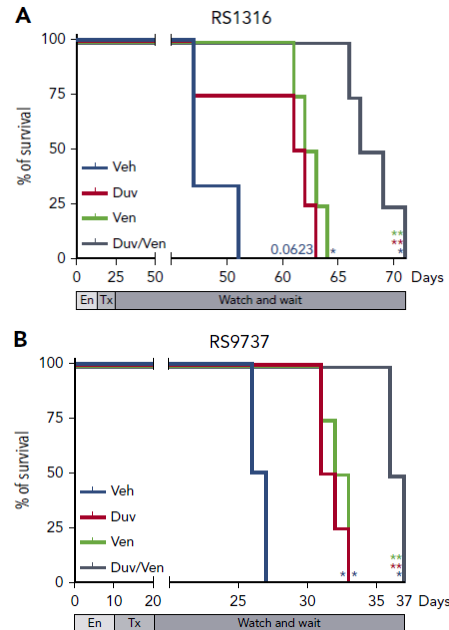
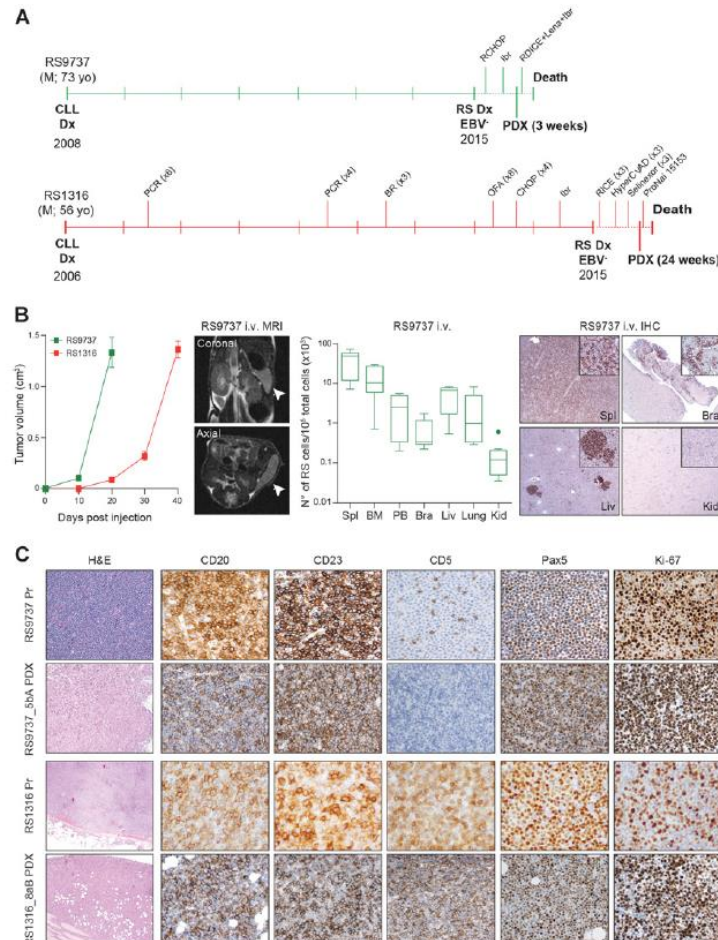
RS regulatory network

- Master regulators
- Transcription factors
- Downstream effectors



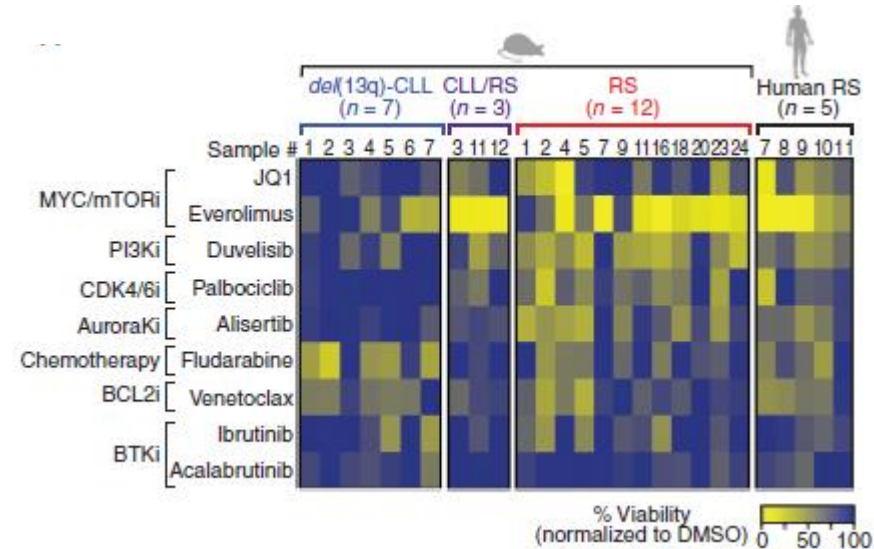
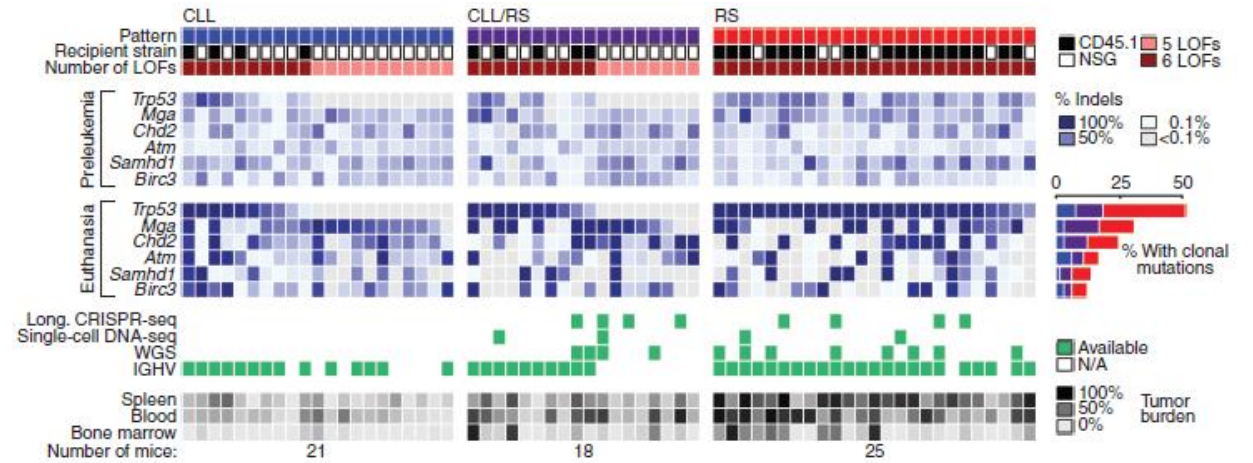
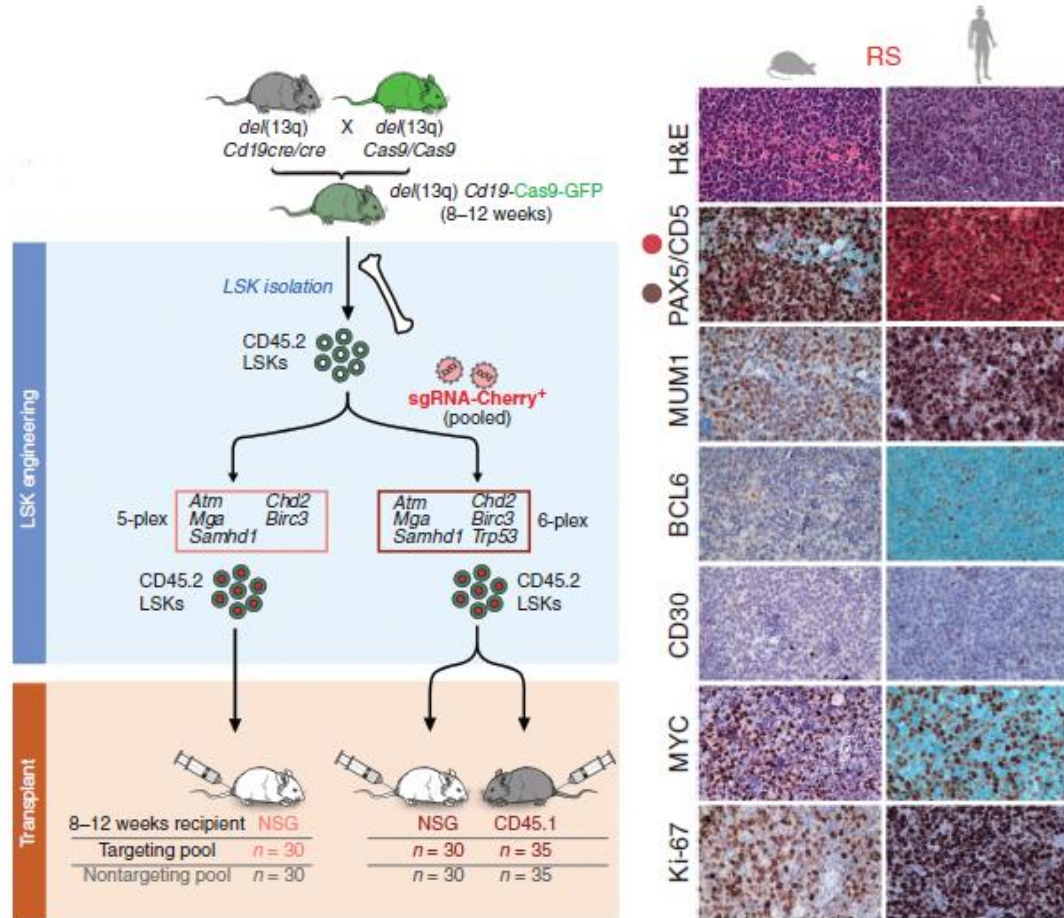


# Les modèles d'étude



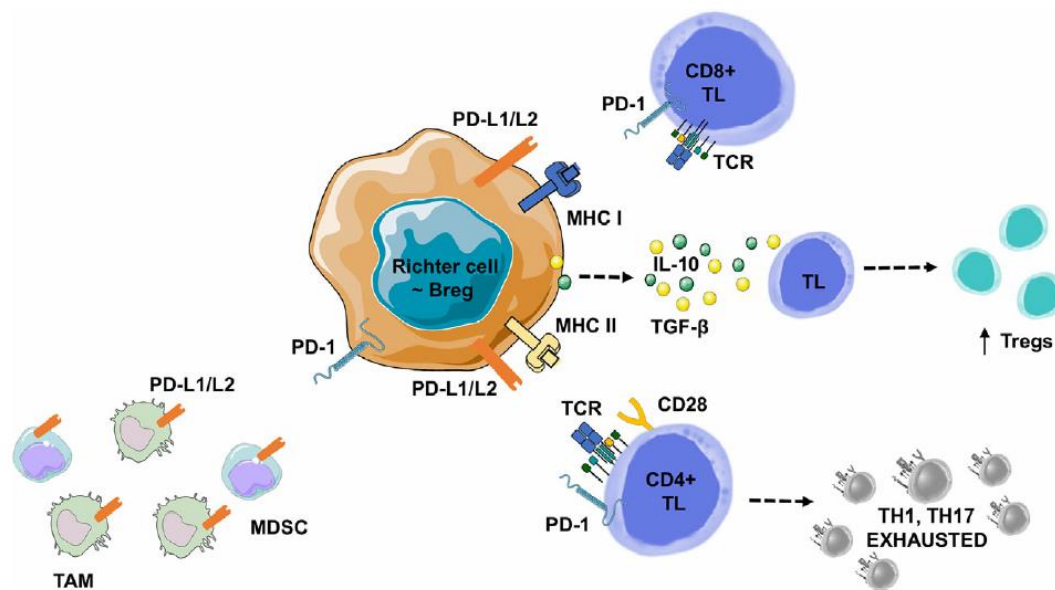
Lignée U-RT1 : del 17p + del 9p21 (*CDKN2A*) + gain 9q34 (*NOTCH1*) + forte expression de *BCL2*

# Les modèles d'étude

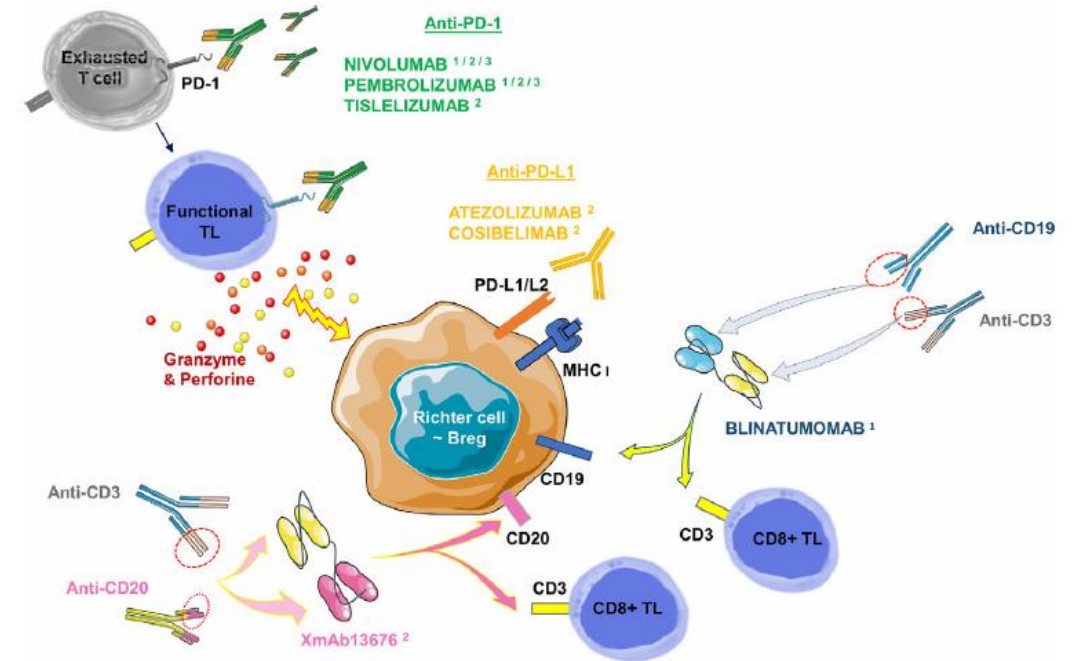




# Remaniements du microenvironnement et nouvelles perspectives thérapeutiques



**Bregs:** Regulatory B Lymphocyte  
**MDSC:** Myeloid-Derived Suppressive Cells  
**MHC:** Major Histocompatibility Complex  
**PD-1:** Programmed Death 1  
**PD-L1:** Programmed Death Ligand 1  
**PD-L2:** Programmed Death Ligand 2  
**TAM:** Tumor Associated Macrophage  
**TGF-β:** Transforming Growth Factor Beta  
**Tregs:** Regulatory T Lymphocytes



# Synthèse

