

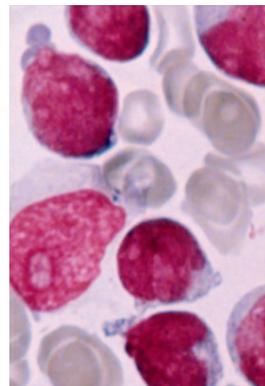
► La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne caractérisée par des aberrations génétiques de certains précurseurs hématopoïétiques de la lignée myéloïde qui entraînent un défaut de maturation et/ou de fonctionnement. Malgré une chimiothérapie intensive entraînant une rémission complète chez 50 à 80 % des patients, la rechute survient dans la majorité des cas. Bien que la signalisation calcique soit bien décrite dans les cancers solides, l'étude de cibles pertinentes dépendant du calcium a retenu peu d'attention dans la LAM jusqu'à aujourd'hui. L'objectif de cette revue est d'offrir une piste de réflexion sur l'identification de canaux calciques spécifiques et de voies de signalisation associées impliquées dans la LAM, et ainsi de promouvoir la recherche de nouvelles approches thérapeutiques efficaces ciblant spécifiquement ces voies. ◀

La leucémie aiguë myéloïde

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une tumeur maligne hématologique hétérogène aux niveaux biologique, moléculaire et clinique. La LAM est caractérisée par une amplification clonale et une perte de différenciation des précurseurs myéloïdes (les blastes) dans la moelle osseuse (MO) et le sang périphérique. Il s'agit d'une maladie dans laquelle plus de 50 % des patients sont âgés de plus de 65 ans. Des efforts considérables ont été déployés pour décrypter les aberrations génétiques associées à la leucémie, telles que les translocations et les inversions chromosomiques, ainsi que les multiples mutations somatiques acquises qui affectent des gènes ayant différentes fonctions. Ces identifications génétiques améliorent le pronostic de la maladie, mais le taux de survie des patients présentant une LAM, qui dépend largement de leur âge,

LAM fatale ? La signalisation calcique à la rescousse !

Marie-Océane Laguillaumie^{*1}, Clara Lewuillon^{*1},
Yasmine Touil^{§1}, Loïc Lemonnier^{§2,3}, Thierry Idziorek^{§1}



¹Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France.

²Univ. Lille, Inserm, U1003 - PHYCEL - physiologie cellulaire, F-59000 Lille, France.

³Univ. Lille, laboratoire d'excellence, Ion Channels Science and Therapeutics, F-59655 Villeneuve d'Ascq, France.

*participation équivalente

§co-auteurs principaux
yasmine.touil@inserm.fr
loic.lemonnier@inserm.fr
thierry.idziorek@inserm.fr

reste faible en raison d'un manque de thérapie efficace [1].

La LAM a pour origine la transformation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la MO. Les mutations primaires généralement acquises existent déjà dans le clone fondateur. Elles surviennent dans des gènes impliqués dans le processus épigénomique, tels que *DNMT3A* (*DNA methyl-transferase 3α*), *ASXL1* (*additional sex combs like 1*), *TET2* (*ten-eleven-translocation 2*), *IDH1* et *IDH2* (isocitrate déhydrogénases 1 et 2). Les mutations secondaires, impliquant *NPM1* (nucléophosmine) ou des molécules de signalisation (par exemple, *FLT3* [*FMS-like tyrosine kinase 3*]), ou la famille des gènes *RAS*), surviennent en revanche plus tardivement au cours de la leucémogénèse. Des aberrations génétiques différentes (dont *c-Myc* ou *MYC* [*cellular Myelocytomatosis*]) ont conduit à subdiviser la LAM en classes distinctes, notamment la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) et la LAM liée au syndrome myélodysplasique [2].

Malgré les progrès remarquables de la recherche, la LAM reste une maladie difficile à guérir. En effet, dans une publication récente résumant treize années d'essais cliniques, Oliva *et al.* ont montré que les traitements de la LAM entraînent toujours une rechute pour une proportion importante de patients. Plus précisément, 46,8 % des patients traités par chimiothérapie d'induction présentent une rechute, ce taux passant à 29,4 % lorsque les patients ont reçu une greffe de cellules souches [3]. Il y a donc un intérêt à comprendre les mécanismes qui gouvernent ces résistances pour découvrir de nouveaux moyens de traiter cette maladie.

La signalisation calcique et le cancer

Il est admis que les ions calcium (Ca^{2+}) sont les principaux seconds messagers des cellules et jouent un rôle crucial dans leur destin et leur

survie. L'homéostasie du Ca^{2+} intracellulaire repose sur l'activité de divers canaux, pompes et échangeurs, qui maintiennent une concentration bien définie de calcium dans le cytoplasme et les organites cellulaires, tels que le réticulum endoplasmique (RE), les mitochondries, les lysosomes et le noyau [4-6]. L'activation transitoire ou soutenue de cette machinerie régule les changements dans la durée et les concentrations de calcium intracellulaire, gouvernant ainsi les processus physiologiques qui en dépendent.

Les altérations de la signalisation et de l'homéostasie du calcium affectent de nombreuses fonctions cellulaires et sont impliquées dans diverses maladies, dont le cancer. Il a ainsi été montré que ces altérations entraînent des processus cruciaux participant à la prolifération cellulaire incontrôlée et à la tumorigenèse. Ces processus comprennent la transcription des gènes, la régulation du cycle cellulaire, la prolifération, le métabolisme, l'apoptose, l'autophagie et la migration cellulaire. Ils peuvent en outre favoriser le développement de la résistance aux thérapies anticancéreuses [7].

Les altérations de la signalisation calcique ont été largement étudiées dans les cancers solides. Elles sont cependant beaucoup moins connues dans les hémopathies malignes, telles que la leucémie myéloïde, à quelques exceptions près, comme dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) dans laquelle l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL (produit du gène de fusion *breakpoint cluster region-Abelson*)¹ semble réguler l'homéostasie du calcium [8]. Dans les LAM, Kang *et al.* ont montré qu'une forte expression des CAMK, les protéines kinases dépendantes du Ca^{2+} et de son « récepteur », la calmoduline, est associée à une faible probabilité de survie globale chez les patients et que l'inhibition de l'activité kinase de l'enzyme réduit le développement de la leucémie *in vitro* et *in vivo* [9]. De même, une forte expression de deux protéines de la famille S100 (*S100 calcium-binding protein*), S100A8 et S100A9, a été associée aux cellules de LAM se trouvant en contact avec des cellules stromales de la niche leucémique [10]. Leur dérégulation est d'ailleurs décrite comme un facteur de mauvais pronostic et entraîne une résistance accrue aux chimiothérapies. L'inhibition indirecte de leur expression, en agissant sur les voies de signalisation JAK/STAT3 (*Janus kinase/signal transducer and activator of translation 3*), pourrait avoir un intérêt thérapeutique.

Bien que la signalisation calcique soit un facteur connu pour contribuer aux caractéristiques du cancer [11], peu d'essais cliniques ont porté sur des cibles calciques pertinentes. En effet, la plupart des études ont décrit l'impact sur les LAM de médicaments déjà utilisés pour d'autres maladies, tels que les inhibiteurs de VGCC (*voltage-gated calcium channels*) pour les maladies cardiovasculaires ou l'hypertension. Cela est parfaitement illustré par Chae *et al.* dans le cadre d'une étude rétrospective de 12 ans portant sur l'effet des inhibiteurs des canaux calciques [12], dans laquelle le seul effet rapporté est une survie globale plus faible pour les patients

traités par des inhibiteurs de canaux calciques de type L, l'amlodipine ou le diltiazem. Ces observations montrent ainsi que des études spécifiques sont nécessaires afin d'identifier les canaux calciques et les voies de signalisation associées impliqués dans la LAM avant le développement d'un traitement efficace ciblant spécifiquement ces voies.

En tenant compte des connaissances actuelles sur les chimiothérapies dans les cellules leucémiques, notre objectif est ici de détailler les molécules thérapeutiques susceptibles d'affecter le calcium mitochondrial, les réserves calciques réticulaires et l'influx de calcium dans les cellules (Figure 1 et Tableau 1).

Chimiothérapies, calcium et fonction des mitochondries

Au cours des dernières années, certaines études ont commencé, en se concentrant sur l'impact de l'homéostasie calcique, à fournir des preuves du rôle de la signalisation calcique et du contexte génique initial sur la progression de la LAM. Un bon exemple de ces études est fourni par Chen *et al.* [13] qui ont montré que le canal TRPM2 (*transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2*), perméable au calcium, est surexprimé dans les cellules de patients présentant une LAM et dans les cellules de lignées cellulaires de LAM, par rapport aux précurseurs sains. Dans les cellules monocytaires humaines U937 dont le gène *TRPM2* a été inactivé (cellules *TRPM2* KO), ces auteurs ont de plus montré une diminution de la prolifération associée à une réduction significative de la fonction mitochondriale, marquée par une baisse des taux de consommation d'oxygène et de production d'ATP (adénosine triphosphate) et une augmentation des niveaux de ROS (*reactive oxygen species*). Dans ces cellules, les effets observés étaient accompagnés d'une diminution du potentiel de la membrane mitochondriale et de l'absorption du calcium mitochondrial, indiquant ainsi une modification profonde de l'homéostasie calcique en fonction du niveau d'expression du gène *TRPM2*. Les auteurs ont également observé que les cellules *TRPM2* KO étaient plus sensibles à la doxorubicine, une anthracycline utilisée en chimiothérapie, qui induit une forte augmentation de la production de ROS par les cellules. Dans ce modèle, l'effet de la délétion du gène *TRPM2* était lié à une altération des processus d'autophagie cellulaire, par la modulation de l'expression des facteurs de transcription CREB (*C-AMP response element-binding protein*) et ATF4 (*activating transcription factor 4*). Cette étude montre ainsi que *TRPM2* pourrait être une cible intéressante pour le traitement de la LAM. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucun inhibiteur spécifique de ce canal, bien que le composé A23 ait récemment

¹ Le gène de fusion *BCR-ABL*, aussi appelé gène de Philadelphie ou chromosome Ph1, est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. *BCR-ABL* code une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée qui active divers mécanismes participant à la multiplication cellulaire. Ce gène est présent dans toutes les leucémies myéloïdes chroniques (LMC).

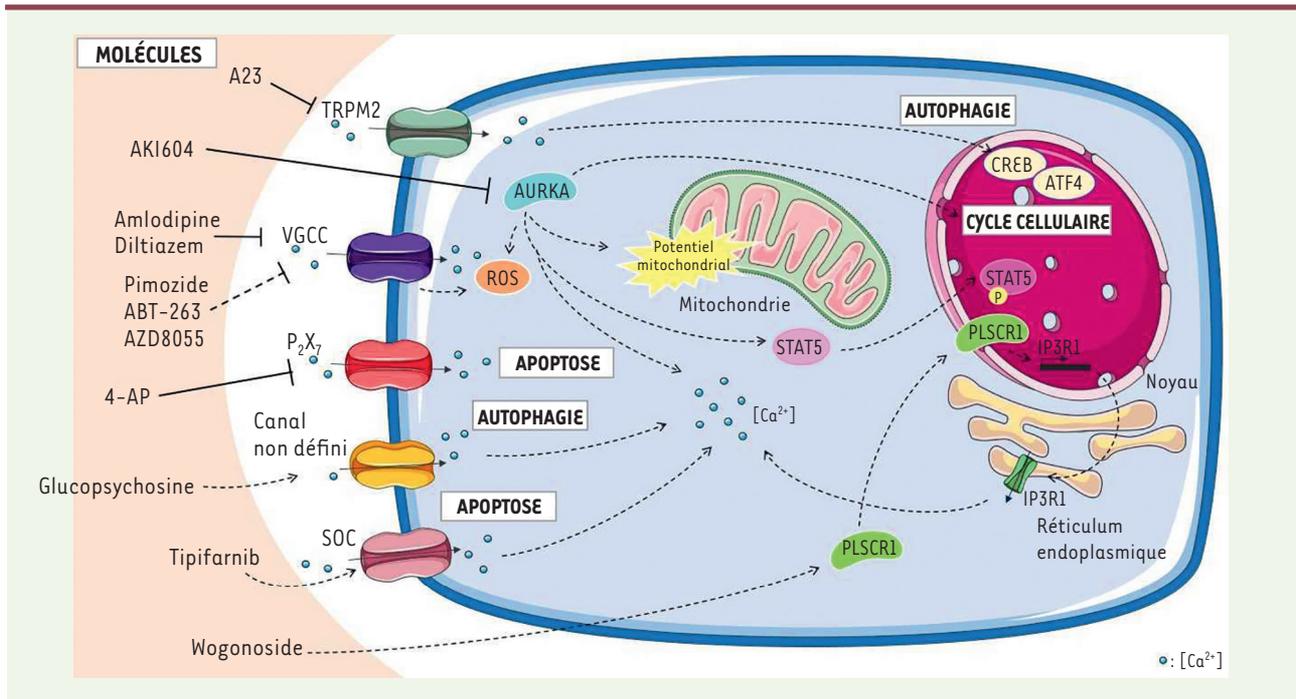


Figure 1. Représentation schématique des principales molécules possédant un potentiel thérapeutique et ciblant les voies de signalisation calcique dans les cellules de LAM (voir Tableau 1). TRPM2 : transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2 ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; AURKA : Aurora kinase A ; PLSCR1 : phospholipid scramblase 1 ; IP3R1 : inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 ; P₂X₇R : P2X purinoceptor 7 ; SOC : store-operated channels ; STAT5 : signal transducer and activator of transcription 5 ; CREB : C-AMP response element-binding protein ; ATF4 : activating transcription factor 4 ; VGCC : voltage-gated calcium channels.

été proposé comme une nouvelle piste prometteuse pour le développement de futurs inhibiteurs de TRPM2 cliniquement pertinents [14].

Plusieurs études ont par ailleurs montré que, même sans cibler spécifiquement TRPM2, l'activité mitochondriale peut être affectée par des molécules qui sont utilisées pour le traitement des patients présentant une LAM. Un tel exemple a été fourni récemment par Wang *et al.* [15] qui ont développé un nouveau médicament, le AKI604, qui inhibe spécifiquement l'Aurora kinase A (AURKA). Les Aurora kinases sont connues pour être surexprimées dans plusieurs cancers, dont la LAM, où elles participent à la mitose et à la cytokinèse. Des inhibiteurs de kinases Aurora ont donc été développés. L'un d'entre eux, l'AZD1152, a été utilisé dans des études cliniques comme traitement potentiel pour les patients présentant une LAM, après qu'il ait été démontré qu'il diminuait la viabilité et la prolifération des cellules de LAM et induisait l'apoptose de ces cellules [16-17]. Dans leur étude, Wang *et al.* ont ainsi montré que l'AKI604 pouvait inverser l'effet de STAT5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) sur la prolifération des cellules leucémiques. Ce résultat est particulièrement pertinent puisque STAT5 est activé de manière aberrante dans les blastes des patients présentant une LAM [18], et pour entraîner une diminution de la sensibilité des cellules aux inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) [19] et contrôler l'expression d'AURKA [20]. Le traitement par l'AKI604 a été associé à une altération de l'activité mitochondriale, à une perturbation du potentiel de la membrane mitochondriale et à une augmenta-

tion de la production de ROS. Ces effets ont également été liés à une augmentation de la concentration calcique cytoplasmique ($[Ca^{2+}]_i$), mais l'étude n'a malheureusement pas apporté d'éléments supplémentaires permettant de comprendre l'origine et les conséquences de cette modification de l'homéostasie calcique. Dans un modèle de xéno greffe, le traitement par l'AKI604 a néanmoins diminué la croissance tumorale, prouvant ainsi son potentiel thérapeutique. Une autre étude récente a proposé une combinaison de trois molécules pour améliorer la survie des patients présentant une LAM, dont l'un (le pimozide) est un inhibiteur des canaux calciques voltage-dépendants. Bien qu'il ait été démontré que l'association de l'ABT-263, un mimétique du domaine BH3 (le domaine d'interaction BH3 de certains membres de la famille BCL-2 [*B-cell lymphoma-2*]), de l'AZD 8055, un inhibiteur de mTOR (*mechanistic target of rapamycin*), et du pimozide, est efficace pour induire une mort cellulaire dans des lignées résistantes de LAM, et que cet effet implique la production de ROS et la perturbation de l'activité mitochondriale, aucun élément n'a été fourni concernant l'impact précis de l'homéostasie calcique sur cet effet synergique [21].

Molécules	Cibles	Utilisation clinique	Impact clinique	Mécanismes	Références
amlodipine / diltiazem	Canaux calciques de type L	Oui (maladies cardiovasculaires, hypertension)	Diminue la survie des patients présentant une LAM	Inhibiteurs des canaux calciques de type L	[12]
A23	Canal TRPM2	Non	-	Inhibiteur de TRPM2 rendant les cellules LAM plus sensibles aux chimiothérapies <i>in vitro</i> (augmente la production de ROS).	[13]
AKI604	Aurora kinase A (AURKA)	Non	-	Inhibiteur d'AURKA bloquant l'activité mitochondriale, augmentant la production de ROS et le taux de calcium cytoplasmique, diminuant la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes.	[15]
pimozide	Canaux calciques voltage-dépendants	Non	-	En combinaison avec l'ABT-263 et l'AZD 8055, le pimozide inhibe les fonctions mitochondriales et induit l'apoptose de cellules de lignées de LAM résistantes.	[21]
wogonoside	IP3R1	Non	-	Inhibe la prolifération via l'activation de PLSCR1, la surexpression d'IP3R1 et l'augmentation du taux de calcium cytosolique en résultant, induisant la différenciation des cellules de LAM.	[22,23]
4-AP	Canaux potassiques voltage-dépendants	Non	-	L'inhibition des canaux potassiques voltage-dépendants par le 4-AP entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique, l'entrée de calcium dans les cellules de LAM via les récepteurs ionotropiques P ₂ X ₇ , et induit l'apoptose.	[25]
glucopsychosine	Inconnues	Non	-	Induit l'apoptose des cellules de LAM, mais pas des cellules hématopoïétiques normales, via une entrée de calcium par des canaux non identifiés.	[26]
tipifarnib	Farnésyl-transférase	Non	-	Inhibe la farnésyl-transférase et augmente la concentration calcique intracellulaire via l'activation des canaux SOC, induisant l'apoptose des cellules de LAM.	[27]

Tableau 1. Résumé des principales molécules présentant un potentiel thérapeutique et ciblant des voies de signalisation calciques dans les cellules de LAM. TRPM2 : transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2 ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; AURKA : Aurora kinase A ; PLSCR1 : phospholipid scramblase 1 ; IP3R1 : inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 ; P₂X₇R : P2X purinoceptor 7 ; SOC : store-operated channels.

Modulation des réserves de calcium du réticulum endoplasmique

Plusieurs études ont montré un lien entre activité mitochondriale et chimiothérapies. Ces traitements peuvent toutefois cibler d'autres acteurs clés de la voie de signalisation du calcium, notamment les récepteurs de l'inositol 1,4,5 triphosphate (IP3R), dont l'activation entraînera la libération de calcium par le réticulum endoplasmique (RE), une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire $[Ca^{2+}]_c$, et la stimulation de nombreuses voies de signalisation calciques. L'un de ces traitements, le wogonoside, un flavonoïde d'origine naturelle ayant des effets antiprolifératifs sur les cellules de LAM *via* l'activation de la phospholipide scramblase 1 (PLSCR1) a été étudié par Chen *et al.* [22]. Le wogonoside favorise en effet la translocation de la PLSCR1 dans le noyau, dans lequel la protéine se lie à la région promotrice du gène codant l'IP3R1, augmentant son expression. Chen *et al.* ont tenté de mieux comprendre le rôle de l'homéostasie calcique dans les effets du wogonoside. En utilisant des cellules primaires de LAM, ils ont identifié plusieurs cibles qui étaient modulées par le wogonoside et étaient liées à ses effets sur la prolifération et la différenciation cellulaires. Ils ont en effet constaté que les inhibiteurs 1 (p21Cip1) et 1B (p27Kip1) de la cycline-dépendante kinase étaient stimulés, et que c-Myc était inhibé. Avec le temps de traitement, le wogonoside augmente la $[Ca^{2+}]_c$, atteignant un pic à 72 heures. En utilisant le 2-APB, un inhibiteur des canaux calciques ciblant également les IP3R, en combinaison avec la suppression du calcium extracellulaire, ces auteurs ont montré que l'augmentation de la $[Ca^{2+}]_c$ induite par le wogonoside, conduisant à la différenciation des cellules de LAM, était principalement due à la libération de calcium du RE *via* l'IP3R1 et non à l'influx de calcium à travers la membrane plasmique [23]. Shi *et al.* ont par ailleurs observé que l'IP3R2 était surexprimé dans les LAM cytogénétiquement normales et qu'il représentait un biomarqueur prédictif associé à un pronostic plus défavorable et à une survie globale réduite [24]. Ces observations apparemment contradictoires illustrent la nécessité de continuer à étudier les rôles de toutes les isoformes d'IP3R dans la LAM, et des voies de signalisation calcique associées, afin de mieux comprendre la progression de la maladie et la résistance de ce cancer aux chimiothérapies actuelles.

Les chimiothérapies ayant un impact sur l'influx de calcium

Certaines molécules proposées pour le traitement de la LAM augmentent la concentration intracellulaire de calcium ($[Ca^{2+}]_c$) *via* leur effet direct sur des récepteurs membranaires ou sur des canaux calciques. C'est le cas de la 4-aminopyridine (4-AP), un inhibiteur des canaux potassiques voltage-dépendants couramment utilisé. L'application de 4-AP sur des cellules de lignées cellulaires de LAM permet d'inhiber ces canaux et d'induire l'apoptose des cellules. Cependant, Wang *et al.* ont démontré que l'effet proapoptotique de la 4-AP reposait principalement sur l'activation du récepteur purinergique P_2X_7 (*P2X purinoceptor 7*). En effet, le traitement des cellules par la 4-AP induit une entrée de calcium *via* ce récepteur ionotrope situé dans la

membrane plasmique, conduisant à une augmentation de la $[Ca^{2+}]_c$ et à l'induction de l'apoptose, un effet qui est abrogé dans les cellules de LAM traitées avec un siARN ciblant le récepteur P_2X_7 [25]. Dans un travail similaire, Angka *et al.* ont identifié la nutraceutique glucopsychosine, un lipide dérivé du lait de vache, comme étant un composé anti-leucémique potentiel. La glucopsychosine induit une apoptose caspase-indépendante sélectivement dans les cellules de LAM, mais pas dans les cellules hématopoïétiques normales, en raison de l'activation de la calpaïne dans les cellules leucémiques. La calpaïne est activée par une augmentation de $[Ca^{2+}]_c$ résultant de l'entrée de calcium par des canaux calciques qui n'ont pas été identifiés [26]. Le tipifarnib, un inhibiteur de la farnesyltransférase, est une autre molécule qui peut également induire l'apoptose des cellules de LAM en augmentant la concentration de $[Ca^{2+}]_c$ sans perturber directement la signalisation calcique associée au RE ou à la mitochondrie. Cette augmentation de la $[Ca^{2+}]_c$ est directement liée à l'activation de canaux calciques spécifiques, les canaux SOC (*store-operated channels*), qui représentent la principale voie d'entrée du calcium dans les cellules non excitables [27]. Dans cette étude, les outils pharmacologiques et les criblages par ARNm ont conduit les auteurs à proposer Orai3 (*ORAI calcium release-activated calcium modulator 3*) comme le principal canal impliqué dans les effets du tipifarnib. Cependant, une étude ultérieure a proposé Orai2 et Orai1 comme principaux composants des canaux SOC dans les cellules de LAM, illustrant à nouveau la nécessité de mieux caractériser les principales voies d'entrée du calcium dans ce modèle [28].

Dans certains cas, la modulation du calcium peut résulter de l'expression ectopique de protéines. Un exemple est celui donné par le récepteur olfactif OR51B5 (*olfactory receptor family 51 subfamily B member 5*) qui est exprimé dans les cellules de LAM. Sa présence dans ces cellules entraîne une augmentation de la $[Ca^{2+}]_c$ et une inhibition de la prolifération cellulaire. Des canaux calciques de type T et de type L seraient impliqués [29]. S'ils sont confirmés, ces derniers résultats pourraient conduire à envisager de nouvelles cibles pour des thérapies innovantes ciblant soit ce récepteur, soit les voies de signalisation qui lui sont associées.

Les futures directions

L'une des principales voies de signalisation activées par l'entrée de calcium extracellulaire, ou l'augmentation des concentrations de calcium intracellulaire, est la voie calmoduline/calcineurine/NFAT (*nuclear factor of*

activated T cells) (pour revue, voir [30]). Comme nous l'avons présenté, de nombreux médicaments proposés aux patients présentant une LAM induisent des variations importantes de la $[Ca^{2+}]_c$, ce qui devrait avoir un impact considérable sur cette voie de signalisation. Une étude récente de He *et al.* a montré que les chimiothérapies peuvent également avoir un impact direct sur cette voie de signalisation. Le lénalidomide, un médicament utilisé pour traiter le myélome multiple mais dont l'efficacité dans la LAM est modeste, présente une activité cytotoxique accrue sur les cellules de LAM lorsqu'il est associé à la cyclosporine, un inhibiteur bien connu de la calcineurine [31]. Ce résultat suggère qu'une combinaison de traitements incluant des modulateurs de la voie calcimoduline/calcineurine/NFAT pourrait représenter un moyen d'améliorer l'efficacité des chimiothérapies actuellement utilisées pour traiter les patients présentant une LAM. Bien que séduisante, cette hypothèse reste cependant à confirmer avec d'autres médicaments déjà connus pour moduler la signalisation calcique de la LAM.

Une autre direction possible pour de futures recherches est l'utilisation de médicaments ciblant les canaux calciques exprimés à la fois par les cellules de LAM et par les cellules du microenvironnement tumoral. En effet, les cellules des différentes niches modulent directement le destin des cellules de la LAM, et peuvent favoriser sa progression vers des stades plus agressifs ainsi que sa survie face aux chimiothérapies. Borella *et al.* ont montré que la lercanidipine, un inhibiteur du canal calcique CaV1.2 (*calcium voltage-gated channel subunit alpha1 c*), peut diminuer la prolifération des cellules de la LAM et des cellules stromales mésenchymateuses. La combinaison de cet agent à double cibles avec l'agent chimiothérapeutique cytarabine, également appelée Ara-C ou cytosine arabinoside, réduit d'ailleurs de manière significative la croissance tumorale dans un modèle préclinique, cet effet de synergie étant beaucoup plus important que celui que l'on observe lorsque chaque molécule est appliquée séparément [32]. En conclusion, ces études soulignent le rôle critique de la signalisation calcique dans la LAM, et l'énorme potentiel d'une meilleure compréhension des voies dépendant du calcium lors de la conception de la prochaine génération de traitements ciblant non seulement les cellules de la LAM, mais aussi leur microenvironnement. ♦

SUMMARY

Lethal AML? Calcium signalling to the rescue!

Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by genetic aberrations in hematopoietic precursors of the myeloid lineage which lead to their defective maturation/function. While intensive chemotherapy protocols result in complete remission in 50 % to 80 % of AML patients, relapse occurs in the majority of cases. While calcium signalling is a well-known contributor to cancer hallmarks, few AML related studies have focused on relevant calcium targets. Our purpose here is to highlight calcium channels and associated signalling pathways involved in AML, in order to promote the development of treatments specifically targeting these pathways. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par l'Inserm, le CNRS, le Contrat de Plan État-Région (CPER) 2015-2020, la Ligue contre le cancer (Septentrion), la Ligue nationale contre le cancer, la Fondation

ARC, et l'Institut de Recherche sur le Cancer de Lille (IRCL). M-O.L. et C.L. sont co-financées par le Centre Hospitalier de Lille et la Région Hauts-de-France.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Medinger M, Passweg JR. Acute myeloid leukaemia genomics. *Br J Haematol* 2017 ; 179 : 530–42.
2. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021 ; 19 : 16–27.
3. Oliva EN, Ronnebaum SM, Zaidi O, *et al.* A systematic literature review of disease burden and clinical efficacy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res* 2021 ; 11 : 325–60.
4. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003 ; 4 : 517–29.
5. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell* 2007 ; 131 : 1047–58.
6. Oliveira AG, Guimarães ES, Andrade LM, *et al.* Decoding calcium signaling across the nucleus. *Physiology (Bethesda)* 2014 ; 29 : 361–8.
7. Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, *et al.* Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21.
8. Cabanas H, Harnois T, Magaud C, *et al.* Deregulation of calcium homeostasis in Bcr-Abl-dependent chronic myeloid leukemia. *Oncotarget* 2018 ; 9 : 26309–27.
9. Kang X, Cui C, Wang C, Wu G, *et al.* CAMKs support development of acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* 2018 ; 11 : 30.
10. Böttcher M, Panagiotidis K, Bruns H, *et al.* Bone marrow stroma cells promote induction of a chemoresistant and prognostic unfavorable S100A8/A9high AML cell subset. *Blood Adv* 2022 ; 6 : 5685–97.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ; 144 : 646–74.
12. Chae YK, Dimou A, Pierce S, *et al.* The effect of calcium channel blockers on the outcome of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014 ; 55 : 2822–9.
13. Chen S-J, Bao L, Keefer K, *et al.* Transient receptor potential ion channel TRPM2 promotes AML proliferation and survival through modulation of mitochondrial function, ROS, and autophagy. *Cell Death Dis* 2020 ; 11 : 247.
14. Zhang H, Yu P, Lin H, *et al.* The Discovery of Novel ACA Derivatives as Specific TRPM2 Inhibitors that Reduce Ischemic Injury Both In Vitro and In Vivo. *J Med Chem* 2021 ; 64 : 3976–96.
15. Wang J-X, Zhang L, Huang Z-W, *et al.* Aurora kinase inhibitor restrains STAT5-activated leukemic cell proliferation by inducing mitochondrial impairment. *J Cell Physiol* 2020 ; 235 : 8358–70.
16. Yang J, Ikezoe T, Nishioka C, *et al.* AZD1152, a novel and selective aurora B kinase inhibitor, induces growth arrest, apoptosis, and sensitization for tubulin depolymerizing agent or topoisomerase II inhibitor in human acute leukemia cells in vitro and in vivo. *Blood* 2007 ; 110 : 2034–40.
17. Löwenberg B, Muus P, Ossenkoppele G, *et al.* Phase 1/2 study to assess the safety, efficacy, and pharmacokinetics of barsertib (AZD1152) in patients with advanced acute myeloid leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 6030–6.
18. Birkenkamp KU, Geugien M, Lemmink HH, *et al.* Regulation of constitutive STAT5 phosphorylation in acute myeloid leukemia blasts. *Leukemia* 2001 ; 15 : 1923–31.
19. Warsch W, Kollmann K, Eckelhart E, *et al.* High STAT5 levels mediate imatinib resistance and indicate disease progression in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011 ; 117 : 3409–20.
20. Hung L-Y, Tseng JT, Lee Y-C, *et al.* Nuclear epidermal growth factor receptor (EGFR) interacts with signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) in activating Aurora-A gene expression. *Nucleic Acids Res* 2008 ; 36 : 4337–51.
21. Wang Z, Mi T, Bradley HL, *et al.* Pimozide and Imipramine Blue Exploit Mitochondrial Vulnerabilities and Reactive Oxygen Species to Cooperatively Target High Risk Acute Myeloid Leukemia. *Antioxidants (Basel)* 2021 ; 10.
22. Chen Y, Hui H, Yang H, *et al.* Wogonoside induces cell cycle arrest and differentiation by affecting expression and subcellular localization of PLSCR1 in AML cells. *Blood* 2013 ; 121 : 3682–91.
23. Li H, Xu J, Zhou Y, *et al.* PLSCR1/IP3R1/Ca(2+) axis contributes to differentiation of primary AML cells induced by wogonoside. *Cell Death Dis* 2017 ; 8 : e2768.

RÉFÉRENCES

24. Shi J, Fu L, Wang W. High expression of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 2 (ITPR2) as a novel biomarker for worse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 5299-309.
25. Wang W, Xiao J, Adachi M, et al. 4-aminopyridine induces apoptosis of human acute myeloid leukemia cells via increasing [Ca²⁺]_i through P2X7 receptor pathway. *Cell Physiol Biochem* 2011 ; 28 : 199-208.
26. Angka L, Lee EA, Rota SG, et al. Glucopsychosine increases cytosolic calcium to induce calpain-mediated apoptosis of acute myeloid leukemia cells. *Cancer Lett* 2014 ; 348 : 29-37.
27. Yanamandra N, Buzzeo RW, Gabriel M, et al. Tipifarnib-induced apoptosis in acute myeloid leukemia and multiple myeloma cells depends on Ca²⁺ influx through plasma membrane Ca²⁺ channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2011 ; 337 : 636-43.
28. Diez-Bello R, Jardin I, Salido GM, et al. Orai1 and Orai2 mediate store-operated calcium entry that regulates HL60 cell migration and FAK phosphorylation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017 ; 1864 : 1064-70.
29. Mantioti S, Wojcik S, Göthert JR, et al. Deorphanization and characterization of the ectopically expressed olfactory receptor OR51B5 in myelogenous leukemia cells. *Cell Death Discov* 2016 ; 2 : 16010.
30. Yeh Y-C, Parekh AB. CRAC Channels and Ca²⁺-Dependent Gene Expression. In : Kozak JA, Putney JW, editors. *Calcium Entry Channels in Non-Excitable Cells*. Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor & Francis, 2018 : pp. 93-106.
31. He X, Dou A, Feng S, et al. Cyclosporine enhances the sensitivity to lenalidomide in MDS/AML in vitro. *Exp Hematol* 2020 ; 86 : 21-7.e2.
32. Borella G, Da Ros A, Borile G, et al. Targeting the plasticity of mesenchymal stromal cells to reroute the course of acute myeloid leukemia. *Blood* 2021 ; 138 : 557-70.

TIRÉS À PART

T. Idziorek

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Histo

FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

► PUBLICATIONS AFM-Téléthon

► BRÈVES

► DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

► INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"
- **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"
- **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : "**autonomie -établissement**"



Fils RSS

Les Fils RSS vous permettent de suivre quotidiennement les nouveautés de Myobase, mais aussi ...



Alertes Myobase

Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fo...



Veille Neuromusculaire

Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon, La "V..."

- Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**

