

## Résistance clinique au STI571 : implication du gène bcr-abl lui-même ?

Le STI571 (Imatinib ou GLIVEC) est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible spécifiquement l'activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine ABL, du récepteur cKit (récepteur du *stem cell factor*) et du récepteur au PDGF (*platelet-derived growth factor*). L'autorité administrative américaine, c'est-à-dire la *Food and Drug Administration* (FDA) vient de donner son accord pour attribuer au STI571 le statut de médicament. La conséquence au niveau du développement de cette nouvelle drogue est de lui donner l'équivalent de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). En effet, la signature moléculaire de ce syndrome myéloprolifératif est la protéine de fusion BCR-ABL qui, par l'activité tyrosine kinase de la partie ABL, est responsable de la prolifération des cellules leucémiques [1].

Deux articles publiés dans le *New England Journal of Medicine* au mois d'avril dernier, et dont *médecine/sciences* s'est fait l'écho (*m/s* 2001, n° 8-9, p. 952) ont rapporté les résultats spectaculaires d'essais de phase I-II avec le STI571 faisant naître pour le traitement de la LMC mais aussi d'autres cancers un nouvel espoir [2, 3]. Le STI571 semble particulièrement efficace chez les patients en phase précoce de la maladie. En revanche, à un stade avancé de la maladie, au cours de l'accélération de la transformation blastique, qui survient inmanquablement après quelques années d'évolution et marque un tournant pronostique décisif de la maladie, si des rémissions hématologiques peuvent être observées sous traitement STI, elles sont transitoires suggérant l'apparition de résistances *de novo* à cette

nouvelle drogue [3]. Dans un article récent, Gorre *et al.* ont exploré le mécanisme des résistances cliniques acquises au STI571 et l'ont attribué à la réactivation de l'activité de tyrosine kinase de BCR-ABL [4]. Cette réactivation est secondaire à l'amplification du gène *BCR-ABL* chez trois patients et à une mutation ponctuelle dans le domaine tyrosine kinase du gène *BCR-ABL* chez six autres patients. Si le phénomène d'amplification génique a déjà été impliqué dans la résistance au STI571 de lignées cellulaires, l'observation d'une mutation pouvant affecter la liaison du STI571 à sa cible est une donnée nouvelle [5-7]. Il est possible que des substitutions spécifiques d'acides aminés abolissent l'effet du STI571, puisque les études réalisées en cristallographie ont montré que des acides aminés précis et bien définis, situés dans le domaine tyrosine kinase et sa poche de liaison à l'ATP, sont essentiels à la fixation spécifique de l'inhibiteur STI571 [8]. Cependant, dans l'article rapporté par Gorre *et al.*, il est surprenant d'observer

un même changement nucléotidique ACT ATT (Thr 315 Ile) chez 6 des 9 patients ayant développé une résistance clinique au STI571 [4]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par deux études européennes (dont la nôtre) récemment publiées [9, 10]. Nous avons, chez 12 patients ayant rechuté après une phase initiale de traitement, séquencé le domaine tyrosine kinase de BCR-ABL. Une mutation ponctuelle a été identifiée dans le domaine tyrosine kinase dans un seul cas. Il s'agit d'une substitution d'un G par un A en position 255 du domaine tyrosine kinase d'ABL résultant en la substitution d'un acide glutamique par une lysine (*figure 1*). La mutation Thr 315 Ile identifiée par le groupe de C. Sawyers n'a été détectée chez aucun des 12 patients [4]. Dans la seconde série de 32 patients étudiée par Hochhaus *et al.*, une seule mutation a été identifiée dans le domaine de liaison à l'ATP, très proche de celle que nous avons décrite [9]. Dans cette série, la substitution Thr 315 Ile n'a pas non plus été détectée.

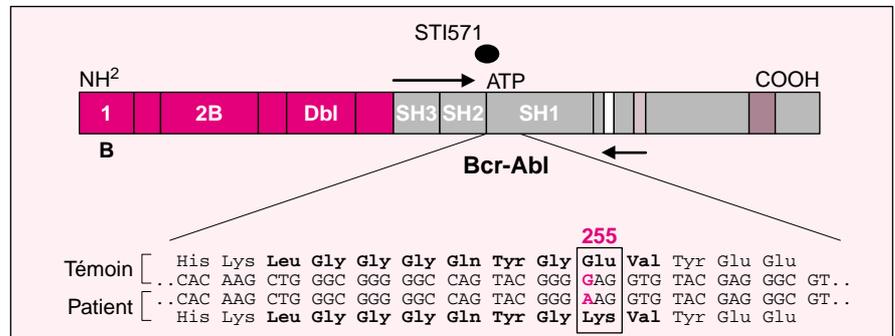


Figure 1. Séquençage du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL identifiant une mutation ponctuelle substituant un A par un G en position 255 du domaine tyrosine kinase d'ABL résultant en la substitution d'un acide glutamique par une lysine.

Il existe donc deux différences importantes entre les études américaines et européennes quant aux altérations moléculaires associées à une résistance clinique au STI571: (1) une amplification génique de *BCR-ABL*, mécanisme que nous avons mis en évidence dans des lignées cellulaires [7], mais qui n'est pas retrouvée chez nos patients; (2) la fréquence de la mutation ponctuelle Thr 315 Ile chez les patients américains (6 sur 9), alors qu'elle n'est pas retrouvée chez les patients européens (0 sur 44), qui est assez surprenante. On ne peut que spéculer sur l'influence éventuelle de l'origine ethnique ou de différences génétiques dans les populations étudiées, ou sur celle d'un traitement particulier précédant l'administration de STI571 qui aurait pu augmenter l'incidence de cette mutation ponctuelle ?

Indépendamment de la nature de la mutation, on ne sait pas encore si ces cellules mutées résistantes préexistent au traitement par le STI571, et bénéficient de l'avantage prolifératif lié à la destruction des cellules sensibles à la drogue, ou sont induites par la molécule elle-même.

Il est aussi possible que cette résistance à un inhibiteur spécifique de BCR-ABL s'explique par l'intervention de l'activation d'un autre signal oncogénique induit par BCR-ABL, mais indépendante de l'activité tyro-

sine kinase de BCR-ABL, qui prendrait le relais comme cela a été suggéré dans des lignées cellulaires résistantes [7].

Toujours est-il que dans l'article du groupe de Sawyers, l'analyse de 11 patients en phase avancée de LMC, qui ont échappé à l'action du STI571 après une réponse initiale, a montré une réactivation des phosphorylations cellulaires induites par la présence de BCR-ABL [3]. C'est probablement le résultat le plus convaincant et qui doit nous inciter à développer des moyens pour contourner ce phénomène. Il est important d'analyser un plus grand nombre de cas résistants au STI571 afin de préciser exactement la nature et la fréquence des mutations et leur importance dans l'émergence de résistances à cette nouvelle famille de médicaments ciblant spécifiquement les tyrosine kinases cellulaires.

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-40.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
3. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-42.
4. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused

by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification. *Science* 2001; 293: 876-80.

5. Weisberg E, Griffin JD. Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. *Blood* 2000; 95: 3498-505.

6. le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, et al. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000; 95: 1758-66.

7. Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000; 96: 1070-9.

8. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938-42.

9. Hochhaus A, Krei S, Corbin A, et al. Roots of clinical resistance to STI-571 cancer therapy. *Science* 2001; 293: 2163a.

10. Barthe C, Cony-Makhoul P, Melo JV, Reiffers J, Mahon FX. Roots of clinical resistance to STI-571 cancer therapy. *Science* 2001; 293: 2163a.

#### François-Xavier Mahon

Laboratoire greffe de moelle, UMR Cnrs 5540, Université Victor-Segalen et Service des maladies du sang, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.