

Arsenic

Une thérapie de choix dans la leucémie aiguë promyélocytaire avec mutation FLT3-ITD

Cécile Esnault¹, Ramy Rahmé², Hugues de Thé^{1,3,4}

Mutation de FLT3 et leucémie aiguë promyélocytaire

La leucémie aiguë promyélocytaire se caractérise par une dérégulation de la différenciation et de l'auto-renouvellement des progéniteurs myéloïdes due à l'expression de l'oncogène de fusion *PML/RARA* (leucémie promyélocytaire / récepteur α de l'acide rétinoïque). L'acide rétinoïque *tout trans* (ATRA) et l'arsenic (As) ciblent et dégradent la protéine *PML/RARA* [1], et leur combinaison s'est imposée comme traitement de référence des leucémies aiguës promyélocytaïques de risque standard, avec des taux de guérison avoisinant 95 %, sans adjonction d'une chimiothérapie génotoxique [2-6]. Ce traitement constitue l'un des modèles les plus aboutis de thérapie ciblée en oncologie. Bien que la protéine de fusion *PML/RARA* soit suffisante pour induire la leucémie aiguë promyélocytaire, des mutations additionnelles sont souvent observées chez les patients, notamment dans le gène *FLT3* (*fms-like tyrosine kinase 3*), dont la mutation est fortement associée aux leucémies aiguës promyélocytaïques hyper-leucocytaires de haut risque. *FLT3* code un récepteur à activité tyrosine kinase, exprimé à la surface des cellules hématopoïétiques et impliqué dans la survie et la prolifération cellulaire via les voies de signalisation RAS (*rat sarcoma protein*)/MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) et PI3K (*phosphatidyl-inositol-3-kinase*)/AKT (*protein kinase B*). Une duplication en tandem de la région juxta-membranaire régulatrice de *FLT3*, *FLT3-ITD* (*internal tandem*

duplication), est observée dans 30 à 40 % des leucémies aiguës promyélocytaïques. Sa présence déclenche, même en l'absence de ligand, une dimérisation spontanée de la protéine *FLT3* et son activation constitutive, entraînant, en plus de sa signalisation normale, l'activation de la voie JAK (*Janus kinase*)/STAT5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) [7]. Chez les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire, la présence d'une mutation *FLT3-ITD* n'a pas d'impact sur la réponse initiale au traitement classique associant ATRA et chimiothérapie, mais elle est associée à une augmentation du risque de rechute dans plusieurs études [8, 9].

Résistance à l'ATRA liée à la mutation FLT3-ITD

La production de modèles murins de leucémie aiguë promyélocytaire avec ou sans mutation *FLT3-ITD* nous a permis de caractériser l'effet de cette mutation sur la réponse thérapeutique. Étonnamment, la présence de cette mutation n'entraîne pas d'augmentation de la prolifération cellulaire tumorale ni d'accélération significative du développement de la leucémie, malgré l'activation attendue des voies de signalisation RAS et STAT5 [10]. En revanche, et de manière inattendue, elle atténue considérablement la réponse thérapeutique à l'ATRA. En effet, la différenciation des cellules tumorales et leur élimination sont retardées chez les souris leucémiques portant la mutation *FLT3-ITD*. De plus, le traitement par l'ATRA ne parvient pas à éliminer complètement les

¹Inserm U944, CNRS UMR7212, IRSL, Université de Paris, Hôpital Saint-Louis, 16, rue de la Grange aux Belles, Paris, France.

²Department of oncological sciences, Icahn school of medicine, Mount Sinai, 1425 Madison Avenue, New York, États-Unis.

³Collège de France, Université Paris sciences et lettres, Inserm U1050, CNRS UMR7241, 11 place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France.

⁴Service de biochimie, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.

cecile.esnault@inserm.fr

cellules leucémiques, qui réapparaissent même sous traitement, entraînant une reprise rapide de la maladie.

L'altération de la réponse thérapeutique *in vivo* en présence de la mutation *FLT3-ITD* est associée à une moindre dégradation de la protéine *PML/RARA*, ainsi qu'à un défaut de reformation des corps nucléaires *PML* et d'activation de la voie de signalisation TP53 (*tumor protein 53*). Or ces différents processus sont indispensables à l'élimination de la leucémie [11]. La disparition retardée de *PML/RARA* pourrait également être le reflet de l'activation de la protéine *STAT5*, qui est physiologiquement impliquée dans la prolifération des cellules souches hématopoïétiques, induisant ainsi le maintien d'un groupe de cellules leucémiques exprimant *PML/RARA* et *FLT3-ITD* par intensification de leur auto-renouvellement. En accord avec cette hypothèse, la perte de capacité d'auto-renouvellement des cellules leucémiques, qui conditionne l'abondance des cellules initiatrices de leucémie, est fortement affectée par la présence de la mutation *FLT3-ITD*. En présence de cette mutation, la réponse thérapeutique à l'ATRA caractérisée dans nos modèles murins illustre bien les nombreuses observations cliniques où cette mutation est associée à une probabilité accrue de rechute avec le traitement associant ATRA et chimiothérapie [8, 9].

L'arsenic neutralise la résistance à l'ATRA liée à la mutation FLT3-ITD

Remarquablement, l'association de l'As avec l'ATRA a permis la restauration

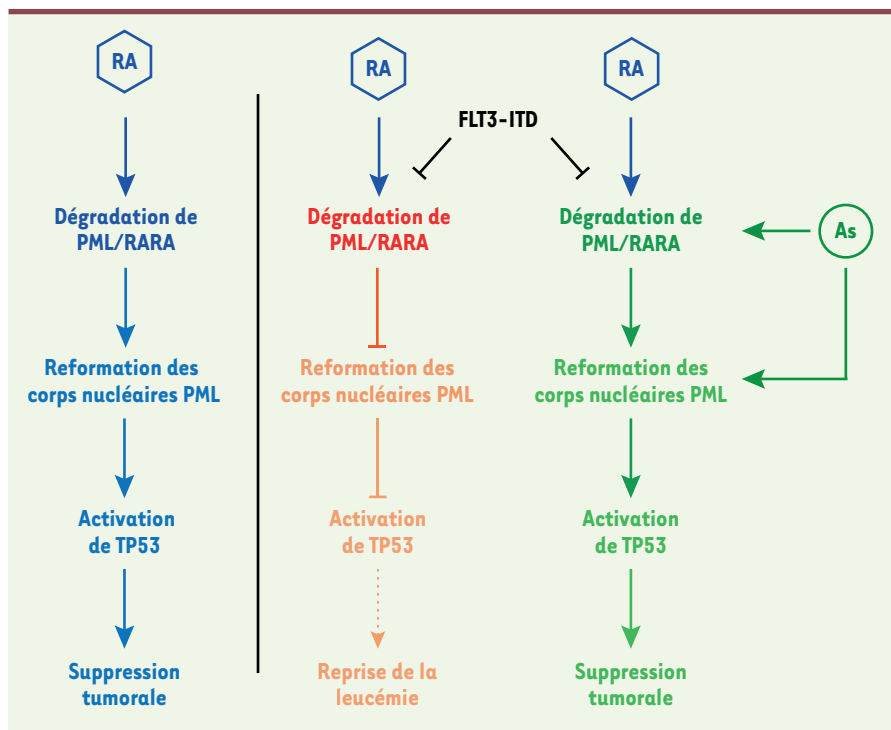


Figure 1. Effets de la thérapie par l'association d'acide rétinoïque et d'arsenic dans la leucémie aiguë promyélocytaire en présence de la mutation FLT3-ITD.

Dans cette représentation schématique, les flèches indiquent un effet facilitateur, tandis que les barres transversales indiquent un effet inhibiteur. En l'absence de la mutation FLT3-ITD, l'acide rétinoïque (RA) est suffisant pour induire la dégradation de PML/RARA, la reformation des corps nucléaires PML et l'activation de la voie de signalisation TP53, conduisant à la rémission de la leucémie. En présence de la mutation FLT3-ITD, la résistance observée au RA est liée à une moindre dégradation de PML/RARA, qui entraîne une reprise de la leucémie. L'ajout d'arsenic (As), qui cible à la fois PML/RARA et PML, contrecarre cette résistance et permet la restauration d'une réponse thérapeutique complète.

d'une réponse thérapeutique complète des cellules leucémiques exprimant FLT3-ITD : la différenciation des cellules tumorales ainsi que leur élimination deviennent identiques à celles des cellules tumorales dépourvues de la mutation FLT3-ITD. De même, la dégradation de la protéine PML/RARA est rétablie et en parallèle, la reformation des corps nucléaires PML, l'activation de la voie de signalisation TP53 et la perte d'auto-renouvellement des cellules leucémiques, l'ensemble conduisant à une rémission complète de la maladie (Figure 1). La résistance à l'ATRA conférée par la mutation FLT3-ITD peut donc être contrecarrée par l'ajout de l'As.

L'As ne permet pas seulement la dégradation de l'oncoprotéine PML/RARA, mais il agit également sur la protéine PML normale, en induisant la reformation des corps nucléaires. Les leucémies aiguës promyélocytaïres développées chez les souris mutantes *Pml*^{-/-} sont d'ailleurs totalement résistantes à l'As. De plus, une réponse partielle à l'As a été observée, uniquement chez les souris *Pml*^{+/+}, dans les leucémies aiguës promyélocytaïres exprimant l'oncopro-

téine PML(Cys212Ser)/RARA, porteuse d'une mutation ponctuelle induisant une résistance à l'As, ce qui souligne encore le rôle primordial du ciblage des protéines PML normales par l'arsenic dans la réponse thérapeutique.

Traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire

Dans ces modèles animaux, la présence d'un allèle constitutivement activé de *FLT3* n'aggrave pas le développement de la leucémie aiguë promyélocytaire, mais amoindrit fortement la réponse thérapeutique à l'ATRA. Ces résultats confortent les observations cliniques selon lesquelles les patients portant la mutation FLT3-ITD présentent un risque plus élevé de rechute après un traitement associant ATRA et chimiothérapie. Dans le modèle murin, la résistance à l'ATRA induite par la mutation FLT3-ITD est complètement supprimée par l'addition d'As, ce qui reflète le ciblage de l'oncoprotéine PML/RARA par l'As. Les données cliniques actuelles montrent que l'ajout d'As dans le traitement des leucémies aiguës promyélocytaïres efface complètement le mauvais pro-

nostic associé à l'activation constitutive de FLT3, et incitent donc à son utilisation systématique [12-14]. En plus de la dégradation de l'oncoprotéine PML/RARA, l'action de l'As sur la protéine PML normale permet aussi de restaurer la formation de corps nucléaires PML, indispensable à l'activation de la voie de signalisation TP53 et à la perte d'auto-renouvellement des cellules tumorales. En accord avec ces résultats, des patients résistant aux traitements et présentant des mutations du site de liaison à l'As de la protéine PML normale ont été décrits [15-17], ce qui renforce la pertinence clinique de nos observations. Ainsi, le modèle murin de leucémie aiguë promyélocytaire reproduit parfaitement la pathogénicité et la réponse thérapeutique observée chez les patients porteurs de la mutation FLT3-ITD [18], soulignant à nouveau l'intérêt de tels modèles pour la physiopathologie des cancers ainsi que pour les études pré-cliniques portant sur leur traitement.

Arsenic: The gold standard for acute promyelocytic leukaemia with FLT3-ITD mutation

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. De Thé H, Pandolfi PP, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for oncoprotein-targeted cure. *Cancer Cell* 2017 ; 32 : 552-60.
2. Burnett AK, Russel NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1295-305.
3. Kayser S, Rahmé R, Martinez-Cuadron D, et al. Outcome of older (≥ 70 years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide: an international collaborative study. *Leukemia* 2020 ; 34 : 2333-41.
4. Lo-Coco F, Di Donato L, Schlenk RF. Targeted therapy alone for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1197-8.
5. Lo-Coco F, Orlando SM, Platzbecker U. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1472.
6. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019 ; 133 : 1630-43.
7. Beitinjaneh A, Jang S, Roukoz H, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Leuk Res* 2010 ; 34 : 831-6.
8. Breccia M, Loglisci G, Loglisci MG, et al. FLT3-ITD confers poor prognosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with AIDA protocols: long-term follow-up analysis. *Haematologica* 2013 ; 98 : e161-3.
9. Lucena-Araujo AR, Kim HT, Jacoma RH, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International consortium on acute promyelocytic leukemia study. *Ann Hematol* 2014 ; 93 : 2001-10.
10. Kelly LM, Kutok JL, Williams IR, et al. PML/RAR α and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 8283-8.
11. Ablain J, Rice K, Soilihi H, et al. Activation of a promyelocytic leukemia-tumor protein 53 axis underlies acute promyelocytic leukemia cure. *Nat Med* 2014 ; 20 : 167-74.
12. Cicconi L, Divona M, Ciardi C, et al. PML-RAR α kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. *Leukemia* 2016 ; 30 : 1987-92.
13. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012 ; 120 : 1570-80.
14. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015 ; 2 : e357-66.
15. Iaccarino L, Ottone T, Divona M, et al. Mutations affecting both the rearranged and the unrearranged PML alleles in refractory acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2016 ; 172 : 909-13.
16. Lehmann-Che J, Bally C, Letouzé E, et al. Dual origin of relapses in retinoic-acid resistant acute promyelocytic leukemia. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 2047.
17. Madan V, Shyamsunder P, Han L, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2016 ; 30 : 1672-81.
18. Esnault C, Rahmé R, Rice KL, et al. FLT3-ITD impedes retinoic acid, but not arsenic, responses in murine acute promyelocytic leukemias. *Blood* 2019 ; 133 : 1495-506.

Les JSFM sont reprogrammées
au 24-26 novembre 2021

Saint-Étienne

18^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie



Tarifs d'abonnement m/s - 2021

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 554 dans ce numéro de m/s**

