

► Si le rôle du métabolisme a été clairement établi dans le développement de certains cancers, son impact dans la leucémogénèse et dans la réponse aux thérapies reste mal établi dans la plupart de différents sous-types de leucémies aiguës myéloïdes. À la croisée de nombreuses voies métaboliques cytoplasmiques et mitochondriales, les enzymes isocitrate déshydrogénases IDH1 ou IDH2, qui produisent l' α -cétoglutarate (α -CG), un substrat essentiel dans le cycle de Krebs et la régulation épigénétique, sont mutées de manière récurrente dans les leucémies aiguës myéloïdes et, donc, soupçonnées de jouer un rôle clé dans la leucémogénèse. Cette revue s'intéresse aux perspectives offertes par l'étude du métabolisme, et de la résistance aux traitements « standards » des leucémies aiguës myéloïdes avec mutation IDH1/2, pour le développement de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles thérapies. ◀

Mutations des isocitrate déshydrogénases et métabolisme cancéreux

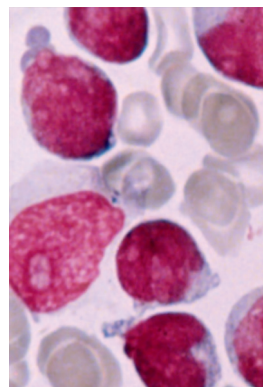
Les isocitrate déshydrogénases (IDH), qui existent sous trois isoformes chez l'être humain (IDH1, IDH2, IDH3), sont des oxydoréductases présentant des différences au niveau de leur localisation subcellulaire, de leur structure, de leurs cofacteurs et de leur mécanisme catalytique. IDH1 est localisée dans le cytoplasme et les peroxysomes, tandis qu'IDH2 et IDH3 sont retrouvées dans les mitochondries. IDH1 et IDH2 ont une séquence protéique et une structure très similaire, avec 70 % d'identité. Elles catalysent la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α -cétoglutarate (α -CG). Cette réaction est réversible par carboxylation réductrice *via* l'activité des mêmes enzymes. Au sein du cycle de Krebs, l'isoforme IDH3 catalyse une réaction similaire, mais irréversible. L' α -CG est ensuite métabolisé en succinate (Figure 1).

Vignette (© Inserm).

Leucémies aiguës myéloïdes avec mutations IDH1/2

Métabolisme et réponse thérapeutique

Ludovic Gabellier^{1,2}, Enzo Bosetta³, Maël Heiblig^{4,5}, Jean-Emmanuel Sarry³



¹Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France.

²Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, CNRS UMR5535, Université de Montpellier, Montpellier, France.

³Centre de recherches en cancérologie de Toulouse, Inserm U1037, Université de Toulouse, Toulouse, France.

⁴Service d'hématologie clinique, Hôpital Lyon Sud Pierre-Bénite, Lyon, France.

⁵Inserm U1111, CNRS UMR5308, Université Claude Bernard, Lyon I - ENS de Lyon, Faculté de médecine Lyon-Sud, Lyon, France.

jean-emmanuel.sarry@inserm.fr

En 2008, une étude analysant les séquences codantes de plus de 20 000 gènes de 22 glioblastomes a pour la première fois mis en évidence une mutation récurrente du gène *IDH1* (c.395G>A ; p.Arg132His) dans environ 12 % des échantillons analysés [1]. Depuis, des mutations des gènes *IDH1* (codon 132) et *IDH2* (codons 140 et 172) ont été rapportées dans plusieurs types de cancers solides [système nerveux central (astrocytome, gliome), chondrosarcome, cholangiocarcinome, prostate, sein, côlon-rectum] ou d'hémopathies malignes (leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoblastiques, syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs, lymphomes T angio-immunoblastiques). Plus rarement, des mutations de ces gènes ont été retrouvées dans les enchondromes¹ (maladie d'Ollier, syndrome de Mafucci). L'acidurie D-2-hydroxyglutarique, une maladie neurométabolique dégénérative rare, est également caractérisée par des mutations d'*IDH2* dans environ 50 % des cas. À l'inverse, à ce jour, aucune mutation récurrente du gène *IDH3* n'a été mise en évidence dans une néoplasie.

Les mutations des enzymes IDH1 et IDH2 conduisent à des changements d'orientation du site catalytique, augmentant ainsi leur affinité pour le NADPH et l' α -CG, au lieu du NADP⁺ et de l'isocitrate [2]. Les enzymes mutées forment des homodimères ou des hétérodimères avec leur homologue sauvage, et acquièrent ainsi une nouvelle activité fonction-

¹ Les enchondromes sont des tumeurs bénignes constituées de cartilage, souvent localisées dans les petits os des mains et des pieds, et touchent principalement les jeunes adultes (ndlr).

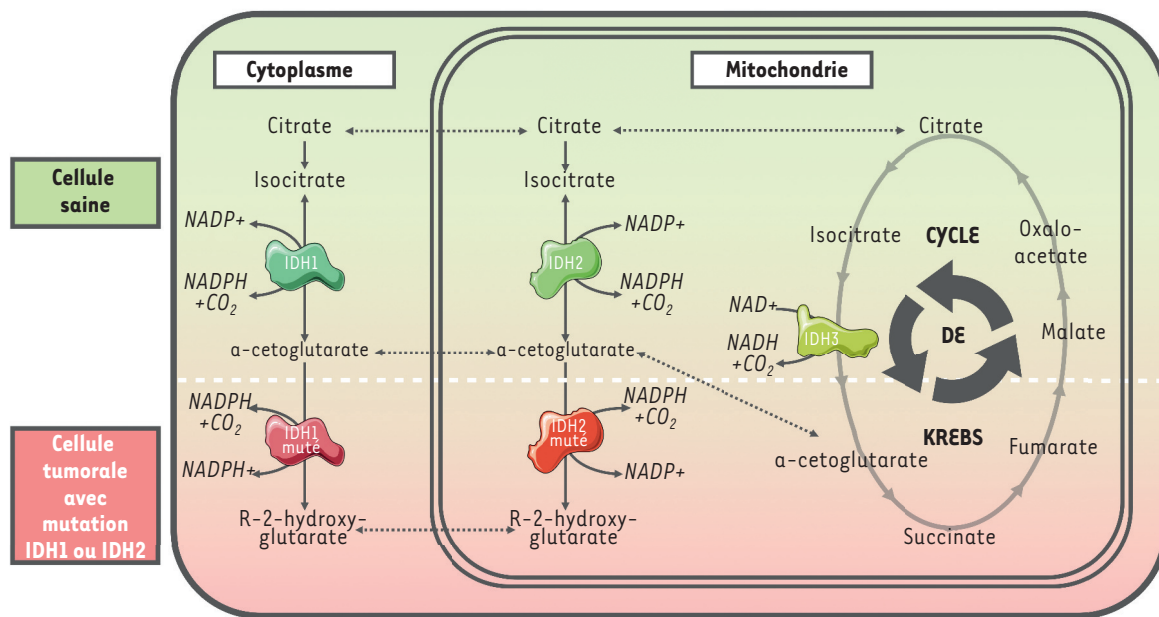


Figure 1. Schéma du rôle des isoformes IDH1, IDH2 et IDH3 dans les cellules normales et dans les cellules tumorales avec mutation IDH1 ou IDH2. Les isoformes IDH1 et IDH2 non mutés catalysent la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α -cétoglutarate, avec pour cofacteur le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate NADP⁺. Cette réaction est réversible par carboxylation réductrice en présence des cofacteurs NADPH et CO₂. Au sein du cycle de Krebs, l'isoforme IDH3, régulée de manière allostérique par divers facteurs comme le citrate, l'ADP ou l'ATP, utilise le cofacteur NAD⁺ pour catalyser la même réaction et former du NADH. Cette réaction est irréversible, et le NADH peut être oxydé par la chaîne de transport d'électrons mitochondriale (CTE). Au sein des cellules tumorales, les enzymes IDH1 et IDH2 mutées acquièrent une nouvelle activité fonctionnelle qui catalyse la réduction NADPH-dépendante et irréversible de l' α -CG en un oncométabolite, le R(-)-2-hydroxyglutarate. IDH : isocitrate déshydrogénase. NAD : nicotinamide adénine dinucléotide. NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

nelle qui catalyse la formation d'un oncométabolite, le R-2-hydroxyglutarate (R-2-HG) [3] (Figure 1). Du fait de sa proximité structurale avec l' α -CG, le R-2-HG agit comme un inhibiteur compétitif d'enzymes dépendantes de l' α -CG, telles que les histones déméthylases, des ADN-déméthylases de la famille TET (*ten-eleven translocation*) ou encore certaines prolyl-hydroxylases [4, 5]. Ainsi, dans les cellules cancéreuses, les mutations IDH1/2 induisent des profils épigénétiques aberrants qui peuvent conduire à un blocage de la différenciation cellulaire [6, 7], favorisant l'initiation de la tumeur ou facilitant les processus de transition épithélio-mésenchymateuse.

En tant qu'enzymes impliquées dans des voies métaboliques majeures, les mutations des gènes IDH1/2 ont un impact direct sur le métabolisme cellulaire. Dans des cellules tumorales mutées dans IDH1 ou IDH2 (IDH1/2^{mut}), des analyses du métabolome ont permis de mettre en évidence une augmentation des niveaux de la plupart des acides aminés protéinogènes, ainsi qu'une réduction des niveaux de glutamine, de glutathion, d'aspartate, de lactate ou de métabolites intermédiaires du cycle de Krebs, en comparaison avec des cellules non mutées [8]. Cependant, d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats, et suggèrent que l'effet des mutations IDH1/2 se limite à une augmentation du R-2-HG sans altération significative des niveaux des autres métabolites et intermédiaires enzymatiques, notamment ceux du cycle de Krebs. Bien que le niveau d' α -CG dérivé de l'isocitrate soit diminué par sa conversion en R-2-HG, des voies

alternatives, notamment la voie de la glutaminolyse, permettraient de restaurer le niveau d' α -CG et ainsi de modérer l'effet des mutations IDH1/2 sur le métabolisme des cellules tumorales.

Mutations IDH1 et IDH2 dans les leucémies aiguës myéloïdes

Généralités sur les mutations IDH1 et IDH2 dans les leucémies aiguës myéloïdes

Dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), les mutations somatiques des gènes IDH1 et IDH2 sont généralement des événements précoces dans l'évolution clonale de la maladie [9]. Dans de larges études génomiques, ces mutations ont été rapportées chez 18 % à 33 % des patients atteints de LAM, avec une prévalence accrue chez les patients plus âgés. Les mutations d'IDH2 sont les plus fréquentes, et touchent 8 % à 19 % des patients. Les principales mutations connues d'IDH2 conduisent à la substitution de l'une des arginines R140 ou R172 qui sont localisées au niveau du site actif de l'enzyme. D'autres mutations, beaucoup plus rares, ont été rapportées au niveau des résidus asparagine

N136 ou histidine H173, sans que leur caractère transformant n'ait été confirmé. Les mutations d'IDH1, présentes chez 7 % à 14 % des patients, impliquent la substitution de l'arginine R132 par un résidu cystéine ou histidine (R132C, R132H). Dans d'autres cas plus rares, R132 est substituée par un autre acide aminé, et des mutations exceptionnelles d'autres résidus ont été décrites.

Si les mutations *IDH1* et *IDH2* sont classiquement décrites comme mutuellement exclusives, des co-mutations *IDH1/IDH2* chez le même patient ont été rapportées dans la littérature [10]. La fréquence des co-mutations *IDH1/IDH2* au diagnostic des LAM est d'ailleurs probablement sous-estimée, ce qui expliquerait l'incidence non négligeable de changement d'isoforme chez les patients traités par des inhibiteurs spécifiques d'IDH1 ou d'IDH2 [11].

L'impact pronostique des mutations des gènes *IDH1/2* n'est pas clairement établi et semble dépendre d'événements mutationnels co-occurents (en particulier dans les gènes *NPM1* [nucléophosphine], *DNMT3A* [*DNA methyltransferase 3A*] et *FLT3* [*Fms related receptor tyrosine kinase 3*]) et du type de traitement proposé au patient (chimiothérapie intensive, agents hypométhylants, ou venetoclax²) [12, 13]. Ces mutations ne sont pas incluses dans les classifications pronostiques utilisées pour les patients traités par chimiothérapie intensive, comme l'ELN 2022 (*report from the European LeukemiaNet*). En revanche, les mutations *IDH1* et *IDH2* sont considérées comme de pronostic favorable dans la très récente classification ELN 2024 applicable aux patients traités par agents hypométhylants.

Rôles de l'oncométabolite R-2-hydroxyglutarate dans les LAM avec mutations *IDH1/2*

Les LAM *IDH1/2*^{mut} sont associées à une augmentation des niveaux intracellulaires et plasmatiques de R-2-HG par rapport aux LAM sans mutation *IDH1/2* (*IDH1/2*^{wt}) [14]. Dans les cellules leucémiques, l'oncométabolite est responsable de l'inhibition compétitive de diverses enzymes utilisant l' α -CG comme cofacteur. Par exemple, l'inhibition de di-oxygénases régulant l'état épigénétique cellulaire conduit à des modifications des niveaux de condensation de la chromatine ainsi qu'à une hyperméthylation extensive de nombreux promoteurs de gènes [5, 15] (*Figure 2*). Ainsi, à l'exception de quelques rares cas rapportés de co-mutations, les mutations du gène *TET2* (*Ten-eleven-translocation 2*) sont mutuellement exclusives avec les mutations du gène *IDH1* ou *IDH2* dans les cellules leucémiques. *TET2* étant une di-oxygénase impliquée dans la déméthylation de l'ADN, ses mutations « perte de fonction », conduisent à une hyperméthylation de l'ADN, comme les mutations *IDH1/2*, provoquant une inhibition pro-leucémogène (→ Voir m/s n° 3, 2015, page 268

de la différenciation hématopoïétique [16, 17] (→). Enfin, comme d'autres enzymes du cycle de Krebs, les enzymes *IDH* sont impliquées dans la biosynthèse des nucléotides, des lipides et des acides aminés, suggérant que leurs altérations pourraient jouer un rôle important dans la tumorigénèse. Cependant, certaines études récentes suggèrent que le R-2-HG pourrait également avoir une activité anti-tumorale. Par exemple, Qing *et al.* ont rapporté que le R-2-HG supprime l'activité catalytique de l'enzyme *FTO* (*fat mass and obesity-*

associated protein), une ARN-déméthylase dépendante de l' α -CG, et réduit ainsi la glycolyse aérobie dans les cellules leucémiques [18]. En conséquence, le R-2-HG empêcherait la prolifération des cellules leucémiques *IDH1/2*^{mut} et favoriserait leur apoptose (*Figure 2*).

Bien que le R-2-HG conduise à des anomalies de la différenciation des cellules hématopoïétiques *IDH1/2*^{mut}, les études menées dans des modèles murins indiquent que ces anomalies peuvent induire le développement d'une hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé ou de syndromes myélodysplasiques, mais que, pour conduire au développement d'une LAM, les enzymes *IDH1/2*^{mut} coopèrent avec d'autres protéines fréquemment co-mutées, comme *NPM1*, *FLT3* ou *NRAS* (*Neuroblastoma Ras 5* [*Rat Sarcoma*]) [16, 19].

D'autres études ont également suggéré que le R-2-HG conduit à l'établissement d'un micro-environnement médullaire favorable à la progression leucémique. Le R-2-HG libéré par les cellules de LAM *IDH1/2*^{mut} induit notamment l'activation de la voie *NFκB* (*nuclear factor kappa B*) dans les cellules stromales de la moelle osseuse [20]. L'expression de gènes cibles de *NFκB* est ainsi augmentée, notamment celle des cytokines pro-tumorales (IL-6, IL-8) et des molécules d'adhésion (*CXCR4* (*C-X-C motif chemokine receptor 4*), *VCAM1* (*vascular cell adhesion molecule 1*)), facilitant les interactions entre cellules leucémiques et cellules stromales et créant ainsi une niche de soutien pour les cellules blastiques (*Figure 2*). Le R-2-HG semble aussi avoir un effet immunomodulateur. La déstabilisation de la protéine *HIF-1α* (*hypoxia inducible factor 1 subunit alpha*) induite par la sécrétion paracrine de R-2-HG entraîne un changement métabolique vers la phosphorylation oxydative (phénotype « *high OxPHOS* ») au sein des lymphocytes T, conduisant à une augmentation de la fréquence des lymphocytes T régulateurs et à une réduction de la polarisation des cellules T helper 17 (Th17) [21]. Le R-2-HG permet également de réduire l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II à la surface des blastes leucémiques, diminuant ainsi leur ciblage par des lymphocytes T effecteurs. Une altération des fonctions d'efferocytose³ et de sécrétion cytokinique des monocytes et des macrophages a également été rapportée dans les hémopathies myéloïdes *IDH2*^{mut}, favorisant ainsi la progression leucémique. L'ensemble de ces données confirme que le R-2-HG participe à l'induction d'un phénotype

² Un inhibiteur de la protéine BCL-2.

³ L'efferocytose (de *effere*, en grec signifiant « enterrer ») est le processus par lequel les cellules apoptotiques sont éliminées par les cellules phagocytaires. Cela peut être considéré comme un « enterrement de cellules mortes » (ndlr).

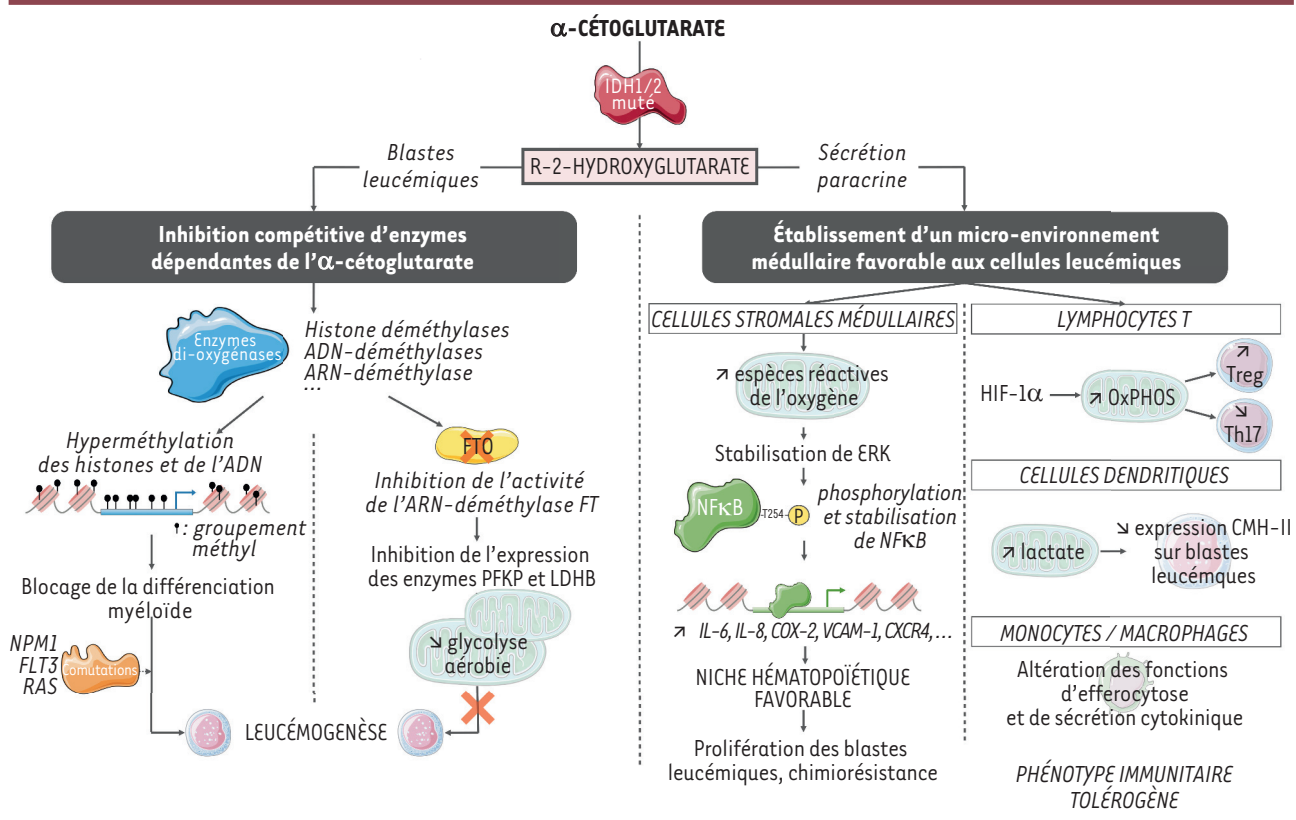


Figure 2. Rôle de l'oncometabolite R-2-hydroxyglutarate dans les LAM avec mutation IDH1 ou IDH2. Le R-2-HG est responsable de l'inhibition compétitive d'enzymes di-oxygénases régulant l'état épigénétique cellulaire. L'hyperméthylation induite des histones et de nombreux promoteurs conduit au blocage de la différenciation myéloïde. La coopération des enzymes IDH1/2 mutées avec des protéines fréquemment mutées dans les LAM favorise le processus de leucémogénèse. Des résultats contradictoires ont cependant été rapportés. L'inhibition de la di-oxygénase FTO, une ARN-déméthylase dépendante de l' α -CG, inhibe l'expression des enzymes PFKP et LDHB et ainsi, la glycolyse aérobie. Par ce mécanisme, le R-2-HG entrave la progression des cellules leucémiques IDH1/2mut et favorise leur apoptose. Via une sécrétion paracrine, le R-2-HG favorise également l'établissement d'un micro-environnement médullaire favorable à la progression leucémique. En activant la voie NF κ B dans les cellules stromales de la moelle osseuse via les espèces réactives de l'oxygène, le R-2-HG facilite l'expression de cytokines pro-tumorales et de molécules d'adhésion, créant ainsi une niche de soutien pour les cellules blastiques. Le R-2-HG induit également un phénotype immunitaire tolérogène en inhibant l'expression par les blastes des molécules CMH de classe II, en facilitant la différenciation des lymphocytes T régulateurs, et en altérant les fonctions des lymphocytes T effecteurs et des macrophages. CMH : complexe majeur d'histocompatibilité. IDH : isocitrate déshydrogénase. OXPHOS : phosphorylation oxydative.

immunitaire tolérogène et ainsi, à la progression des LAM IDH1/2^{mut} (Figure 2).

Mutations IDH et résistance aux thérapies standards dans les LAM

Impact des mutations IDH1 et IDH2 dans la réponse à la chimiothérapie intensive

La synthèse de R-2-HG liée à l'activité fonctionnelle des enzymes IDH1/2^{mut} entraîne la consommation de NADPH, modifiant ainsi l'homéostasie redox des cellules leucémiques. Wang *et al.* ont, par exemple, mis en évidence que le R-2-HG induit une diminution des niveaux de glutathion peroxydase 4 (GPX4), conduisant à l'accumulation intracellulaire de peroxydes

lipidiques et à une sensibilisation des cellules à la ferroptose⁴ [22]. D'autres études ont rapporté que le R-2-HG pouvait induire une altération des mécanismes de réparation de l'ADN [23]. L'ensemble de ces données suggère que les cellules de LAM IDH1/2^{mut} devraient être plus sensibles aux stratégies pharmacologiques conduisant à un accroissement des niveaux d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et des lésions de l'ADN, telles que les chimiothérapies standards [24] (→). (→) Voir *m/s* n° 12, 2010, page 1033

⁴ La ferroptose est une forme de mort cellulaire programmée, distincte de l'apoptose et de la nécrose, caractérisée par l'accumulation de fer intracellulaire et de lipides peroxydés (ndlr).

Cependant, l'impact des mutations *IDH1/2* sur la réponse aux chimiothérapies conventionnelles dans les LAM n'est pas clairement établi. Il est à noter que les mutations *IDH1/2* sont associées à un risque accru de cardiotoxicité liée aux anthracyclines⁵, médié par le R-2-HG [25].

Impact des mutations *IDH1* et *IDH2* dans la réponse au vénétoclax

Des expériences, *in cellulo* et *in vivo*, ont montré que les mutations des gènes *IDH1* ou *IDH2* induisent une dépendance des cellules leucémiques à la protéine anti-apoptotique BCL2 et, par conséquent, à une plus grande sensibilité au vénétoclax, un inhibiteur spécifique de BCL2 approuvé dans le traitement des LAM en association à un agent hypométylant comme l'azacitidine [26]. Ces résultats ont été confirmés dans les essais cliniques : chez les patients avec LAM *IDH1/2*^{mut}, le taux de rémission complète, la durée médiane de réponse et la survie globale étaient significativement améliorés après un traitement associant vénétoclax et azacitidine par rapport aux patients traités par azacitidine seule [27].

L'analyse des protéines anti-apoptotiques (BCL2 [*B-cell lymphoma 2*], MCL1 [*myeloid cell leukemia-1*], BCLxL [*B-cell lymphoma-extra large*]) et pro-apoptotiques (BAX [*Bcl-2 associated X-protein*], BAK [*BCL2 antagonist/killer 1*], BIM [*BCL2-interacting mediator of cell death*]) de la voie intrinsèque de l'apoptose n'a pas mis en évidence de différence d'expression entre les cellules exprimant les protéines *IDH1/2* sauvages ou mutées [26]. La sensibilité de ces cellules au vénétoclax serait attribuable à l'activité inhibitrice directe du R-2-HG sur la cytochrome c oxydase du complexe IV de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, augmentant ainsi la dépendance des cellules à l'égard de BCL2 pour éviter la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie et l'apoptose [26]. Une autre étude a rapporté, chez des patients âgés atteints de LAM avec ou sans mutation *IDH1/2*, qu'un traitement associant azacitidine et vénétoclax conduit au blocage du cycle de Krebs dans les cellules souches leucémiques *via* l'inhibition du complexe II de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, favorisant ainsi la perte du phénotype « *high OXPHOS*⁶ » et l'élimination des cellules souches leucémiques [28]. Ces résultats pourraient expliquer la plus grande sensibilité des cellules leucémiques *IDH1/2*^{mut} au traitement par azacitidine plus vénétoclax, ces cellules présentant un métabolisme oxydatif mitochondrial accru [29].

Les inhibiteurs d'*IDH1* et d'*IDH2* dans l'arsenal thérapeutique des LAM

La récurrence des mutations des gènes *IDH1* et *IDH2* dans les LAM et leur rôle dans la leucémogénèse et les rechutes ont conduit au développement de plusieurs inhibiteurs spécifiques ciblant les enzymes mutantes *IDH1* et/ou *IDH2*. À ce jour, l'ivosidenib (AG-120, inhibiteur d'*IDH1*) et l'énasidenib (AG-221, inhibiteur d'*IDH2*) sont les seules molécules approuvées par la FDA (*Food and Drug Administration*) dans le traitement des LAM respectivement avec mutation *IDH1* et *IDH2* (Figure 3). En Europe, seul l'ivosidenib est approuvée par l'Agence

européenne du médicament (EMA). Les indications validées de ces traitements aux USA et en Europe pour les LAM sont résumées dans le *Tableau 1*.

Place de l'ivosidenib dans l'arsenal thérapeutique des LAM

L'ivosidenib est le premier inhibiteur d'*IDH1*, utilisable chez l'être humain, à avoir démontré une efficacité anti-tumorale *in vivo* dans des modèles murins de chondrosarcomes exprimant la protéine mutée *IDH1-R132C* ou *ex vivo* sur des cellules primaires de LAM avec mutations *IDH1-R132C* ou *R132H*. L'ivosidenib permet notamment de réduire significativement les niveaux de R-2-HG intra-cellulaires et d'induire la différenciation des cellules blastiques.

Dans une étude clinique de phase I incluant 125 patients avec une LAM *IDH1*^{mut} en rechute ou réfractaire (R/R), et traités par ivosidenib en monothérapie à 500 mg par jour, le taux de réponse global était de 41,6 % et la durée médiane de réponse de 6,5 mois [30]. Dans une étude similaire ayant inclut 34 patients au diagnostic d'une LAM *IDH1*^{mut}, le taux de réponse global était de 54,5 %, et la durée de survie médiane était de 12,6 mois [31]. En dehors des cytopénies, les principales toxicités associées à l'ivosidenib étaient l'allongement de l'intervalle QT⁷ et le syndrome de différenciation.

L'ivosidenib a également été testé en combinaison avec plusieurs molécules utilisées dans le traitement des LAM. Dans l'étude de phase III AGILE, 146 patients inéligibles à un traitement intensif au diagnostic d'une LAM *IDH1*^{mut} ont été randomisés pour recevoir un traitement associant azacitidine + ivosidenib (AZA+IVO) ou azacitidine + placebo (AZA) [32]. Après un suivi médian de 12,4 mois, la survie sans événement à 1 an (échec de traitement, rechute, décès) était significativement augmentée dans le groupe AZA+IVO par rapport au groupe AZA (37 % vs. 12 %, $p = 0.002$). Le taux de rémission complète et la survie globale médiane étaient également significativement plus importants dans le groupe AZA+IVO. Les associations ivosidenib + vénétoclax (IVO+VEN) et azacitidine + ivosidenib + vénétoclax (AZA+IVO+VEN) ont également montré des résultats très prometteurs et une bonne tolérance dans une population de patients atteints d'hémopathies myéloïdes *IDH1*^{mut} [33]. Une autre étude de phase Ib a testé l'association de l'ivosidenib à une chimiothérapie intensive chez 60 patients au diagnostic d'une LAM *IDH1*^{mut}. Après un cycle d'induction, le taux de réponse composite (RC/RCi/RCp) était de 72 % (dont 55 % de

⁵ Découverts en 1963, les anthracyclines sont des médicaments anticancéreux d'origine naturelle, isolés de micro-organismes du genre *Streptomyces*. La doxorubicine est une anthracycline (ndlr).

⁶ Ce terme désigne un phénotype mitochondrial comportant un haut niveau de phosphorylation oxydative (ndlr).

⁷ L'intervalle QT mesure sur l'ECG la durée de la dépolarisation et de la repolarisation des ventricules cardiaques (ndlr).



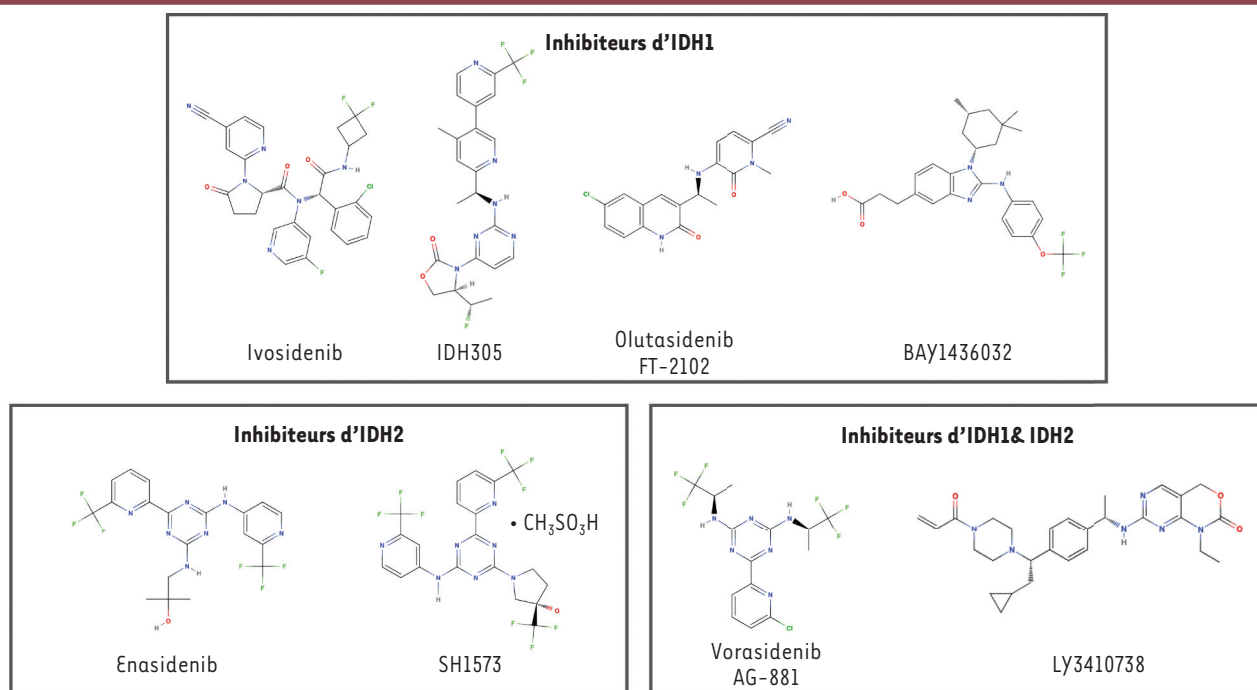


Figure 3. Structures moléculaires des principaux inhibiteurs d'IDH1 et/ou IDH2 à l'étude dans des essais cliniques. Figure réalisée à l'aide du logiciel en ligne *molview.org*.

	FDA (États-Unis)	EMA (Europe)
Ivosidenib	LAM avec mutation <i>IDH1</i> au diagnostic chez les patients de plus de 75 ans ou ayant des co-morbidités contre-indiquant la chimiothérapie intensive, en association à l'azacitidine LAM avec mutation <i>IDH1</i> en rechute ou réfractaire	LAM avec mutation <i>IDH1-R132</i> au diagnostic chez les patients adultes non-éligibles à la chimiothérapie intensive, en association à l'azacitidine
Olutasidenib	LAM avec mutation <i>IDH1</i> en rechute ou réfractaire	Non approuvé
Enasidenib	LAM avec mutation <i>IDH2</i> en rechute ou réfractaire	Non approuvé

Tableau I. Indications thérapeutiques approuvées par la FDA et l'EMA pour l'ivosidenib et l'énasidenib dans le traitement des LAM.

rémission complète) et la survie globale médiane à 12 mois était de 78 % [34]. Une large étude de phase III est en cours pour confirmer ces résultats (HOVON150AML - NCT03839771).

Place de l'énasidenib dans l'arsenal thérapeutique des LAM

Des expériences menées *in cellulo* et *in vivo* ont démontré que l'énasidenib permet d'inhiber la production de R-2-HG et de restaurer la différenciation de cellules leucémiques *IDH2*^{mut}, prolongeant ainsi la survie de souris xénotreffées avec des cellules primaires de patients (PDX [*patient-derived xenograft*]).

Dans un essai clinique de phase I/II évaluant l'énasidenib en monothérapie (100 mg par jour) chez 214 patients atteints de LAM *IDH2*^{mut} R/R, le taux de réponse globale était de 38,8 % et la durée médiane de réponse de 5,6 mois [35]. Dans une étude similaire chez 39 patients atteints de LAM *IDH2*^{mut} en première ligne thérapeutique, le taux de

réponse globale était de 30,8 % et la survie globale médiane était de 11,3 mois [36]. L'étude de phase 3 IDHENTIFY a randomisé 319 patients âgés atteints de LAM R/R *IDH2*^{mut} pour comparer l'efficacité de l'énasidenib à 100 mg par jour en monothérapie (groupe ENA) à celle de traitements conventionnels (azacitidine, cytarabine à doses faibles ou intermédiaires, soins palliatifs - groupe CCR [*conventional care regimens*]) [37]. La survie globale médiane était similaire entre les deux groupes (ENA 6,5 mois vs. CCR 6,2 mois), mais la survie sans événement médiane et le taux de réponse globale étaient significativement améliorés dans le groupe ENA (respectivement 4,9 mois vs. 2,6 mois - *p* = 0,008 et 40.5 % vs. 9.9 % - *p* < 0.001). Comme avec l'ivosidenib, les principales toxicités non hématologiques associées

à l'énasidenib étaient le syndrome de différenciation et un allongement de l'intervalle QT. Suite à l'absence de différence significative de survie globale entre les deux groupes, l'énasidenib a vu son développement arrêté en Europe dans l'indication LAM R/R *IDH2*^{mut}.

L'énasidenib a également été testé en combinaison avec l'azacitidine ou avec l'association azacitidine-vénétoclax, avec des résultats encourageants [38, 39]. L'énasidenib a enfin été évalué en association à la chimiothérapie intensive dans le cadre d'une étude de phase Ib chez 91 patients au diagnostic d'une LAM *IDH2*^{mut} [34]. Après un cycle de traitement, le taux de réponse globale était de 63 % (dont 47 % de rémission complète) et la survie globale à 12 mois était de 74 %. Une large étude de phase III est en cours pour confirmer ces résultats (HOVON150AML - NCT03839771).

Autres inhibiteurs d'IDH

Plusieurs autres inhibiteurs d'IDH1 (ML309, AGI-5198, BAY1436032, IDH305, DS-1001b, HMS-101, olutasidenib - FT-2102, TBQ3454), d'IDH2 (AGI-6780, SH1573, TBQ3455), ou des deux isoformes (vorasidenib - AG881, LY3410738) ont été développés. Parmi ces drogues, plusieurs sont actuellement en cours d'essai clinique dans les hémopathies malignes myéloïdes *IDH1/2*^{mut} (Tableau II et Figure 3).

Résistance aux inhibiteurs d'IDH

Bien que l'ivosidenib et l'énasidenib permettent d'obtenir des réponses et un bénéfice de survie dans les LAM *IDH1/2*^{mut}, certains patients présentent une résistance primaire à ces molécules, et les rechutes (résistances secondaires) sont fréquentes. Plusieurs mécanismes de résistance ont déjà été identifiés.

Cellules souches leucémiques et résistance primaire

Les cellules souches cancéreuses sont localisées au sein de niches, elles sont caractérisées par leur capacité d'auto-renouvellement et jouent un rôle critique dans la tumorigénèse initiale et la progression tumorale. Grâce à leur grande capacité d'adaptation aux changements de leur micro-environnement, elles contribuent à la résistance des cancers aux traitements. L'élimination de ces cellules est donc un objectif capital dans le traitement des cancers pour éviter les rechutes.

En 2021, Wang *et al.* ont rapporté une augmentation de l'expression de gènes associés à des caractéristiques de « cellules souches leucémiques », comme *FOXC1* (*forkhead box C1*), *CD99* ou *DNMT3A*, dans des cellules leucémiques *IDH1/2*^{mut} résistantes aux inhibiteurs spécifiques d'IDH [40]. Le score LSC17 (*17-gene leukemia stem cell*), reflet du caractère « souche » des cellules leucémiques et corrélé à la chimiorésistance des LAM, est d'ailleurs significativement plus élevé chez les patients ne répondant pas aux inhibiteurs d'IDH. Ces données suggèrent que le phénotype « souche » des cellules leucémiques est directement associé à une résistance primaire aux inhibiteurs d'IDH, et que le score LSC17 pourrait être utilisé comme marqueur prédictif de la réponse à ces traitements (Figure 4). À l'inverse, des travaux récents menés dans des modèles murins de LAM mutées *IDH1* suggèrent

que l'ivosidenib peut induire, *via* une reprogrammation transcriptionnelle, la division des cellules souches leucémiques plutôt que leur maintien en phase G0 du cycle cellulaire (quiescence), augmentant donc leur sensibilité à l'azacitidine et leur élimination [41, 42] (→).

(→) Voir *m/s* n° 8-9, 2019, page 705

Évolution et sélection clonale

L'ivosidenib et l'énasidenib sont des inhibiteurs allostériques des protéines IDH mutées : ils se fixent à l'interface de l'homodimère *via* des liaisons hydrogène et des interactions hydrophobes, stabilisant ainsi la conformation ouverte de l'enzyme mutante et supprimant la production de l'oncométabolite R-2-HG. Plusieurs études ont rapporté que l'émergence de mutations secondaires comme *IDH1-S280F*, *IDH2-Q316E* ou encore *IDH2-319M* crée un obstacle stérique ou une altération des modalités de liaison des inhibiteurs respectifs aux protéines mutées, conduisant à une résistance secondaire au traitement. Par ailleurs, plusieurs cas de changement d'isoforme ont été rapportés dans des LAM *IDH1/2*^{mut} (acquisition de mutation *IDH2* après traitement par un inhibiteur d'IDH1 ou *vice versa*). Dans une étude incluant 174 patients traités en première ligne par ivosidenib pour une LAM *IDH1*^{mut}, Choe *et al.* ont rapporté l'existence d'une mutation secondaire d'*IDH1* et/ou d'un changement d'isoforme chez respectivement 19 % et 16 % des patients au moment de la rechute, suggérant que l'acquisition de mutations secondaires d'*IDH1* ou d'*IDH2* est un mécanisme majeur de résistance aux inhibiteurs spécifiques d'IDH [43] (Figure 4). Par ailleurs, l'accumulation de mutations somatiques dans les cancers, y compris dans les LAM, favorise le développement d'une hétérogénéité clonale. En 2018, Quek *et al.* ont mis en évidence, à partir d'échantillons appariés prélevés lors du diagnostic et de la rechute de 16 patients traités par énasidenib pour une LAM *IDH2*^{mut}, que la progression tumorale était corrélée à l'augmentation de la fréquence des allèles variants de mutations associées à un gain de fonction des gènes *CSF3R* (*colony stimulating factor 3 receptor*) et *FLT3* (*fms related receptor tyrosine kinase 3*), et à une perte de fonction de *CBL* (*Casitas B-lineage lymphoma*), ainsi qu'à l'acquisition de mutations de facteurs de transcription hématopoïétiques (*RUNX1* (*runt-related transcription factor 1*), *BCORL1* (*BCL6 corepressor Like 1*), *GATA2* (*GATA-Binding Protein 2*)) [44]. Enfin, la résistance aux inhibiteurs d'*IDH1/2* peut être médiée par la présence initiale ou l'acquisition secondaire de co-mutations de gènes codant pour des récepteurs à activité tyrosine-kinase (RTK : *NRAS* (*neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*),

Cible	Composé	NCT	Phase	Titre
IDH1	IDH305	02381886	1	<i>A Study of IDH305 in Patients With Advanced Malignancies That Harbor IDH1R132 Mutations</i>
		06543381	1	<i>Olutasidenib for the Treatment of Patients With IDH1 Mutated AML, MDS or CMML After Donor Hematopoietic Cell Transplant</i>
		02719574	1/2	<i>Open-label Study of FT-2102 With or Without Azacitidine or Cytarabine in Patients With AML or MDS With an IDH1 Mutation</i>
		06445959	1b/2	<i>Phase 1b/2 Study of Decitabine and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Olutasidenib</i>
	Olutasidenib	06782542	2	<i>Olutasidenib, Venetoclax, and Azacitidine in IDH1 Mutated Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Eligible for Intensive Induction Chemotherapy (OLUVENAZA)</i>
	-			
	FT-2102	06597734	2	<i>A Phase 2 Study Evaluating Olutasidenib in Combination with Hypomethylating Agents in Patients with IDH1-mutated Higher-risk Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, or Advanced Myeloproliferative Neoplasm</i>
		06566742	2	<i>A Phase 2 Study Evaluating Olutasidenib in Patients With IDH1-mutated Clonal Cytopenia of Undetermined Significance and Lower-risk Myelodysplastic/Syndromes/Chronic Myelomonocytic Leukemia.</i>
		06668584	2	<i>A Phase II Open-label Study of Olutasidenib Post-transplant Maintenance Therapy for Patients With IDH1-mutated Myeloid Malignancies</i>
		BAY1436032	03127735	1
	TQB3454	06218771	1/2	<i>A Study of TQB3454 Tablets in Patients With Blood Tumors</i>
IDH2	TQB3455	06550713	1	<i>A Clinical Trial of TQB3455 Tablets in Patients With Hematological Malignancies</i>
		04764474	1	<i>A Study of HMPL-306 in Advanced Hematological Malignancies With mIDH</i>
	HMPL-306	06387069	3	<i>A Study to Evaluate HMPL-306 in Patients With IDH1- and IDH2-mutated Acute Myeloid Leukemia</i>
IDH1 & IDH2	Vorasidenib			
	-	02492737	1	<i>Study of Orally Administered AG-881 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With an IDH1 and/or IDH2 Mutation</i>
	AG-881			
	LY3410738	04603001	1	<i>Study of Oral LY3410738 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With IDH1 or IDH2 Mutations</i>

Tableau II. Essais cliniques actifs ou clôturés testant des inhibiteurs d'IDH1 et/ou d'IDH2 dans les hémopathies malignes myéloïdes avec mutation IDH1 et/ou IDH2, (à l'exclusion de l'ivosidenib et de l'énasidenib). NCT : numéro d'identification national.

KRAS (*kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), *PTPN11* (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11*), *FLT3* (*Fms-related tyrosine kinase 3*) et/ou *KIT* (*KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*) [43] (Figure 4). Il est à noter que les mutations des récepteurs à activité tyrosine-kinase ont également été associées à une résistance à d'autres traitements comme les inhibiteurs de FLT3 ou de BCL2.

Rôle du métabolisme mitochondrial

Étant donné le rôle fondamental des enzymes IDH1 et IDH2 dans le métabolisme cellulaire, une meilleure compréhension du rôle oncogénique des enzymes IDH1/2 mutées est nécessaire pour comprendre les mécanismes de résistance aux inhibiteurs d'IDH et envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques. La

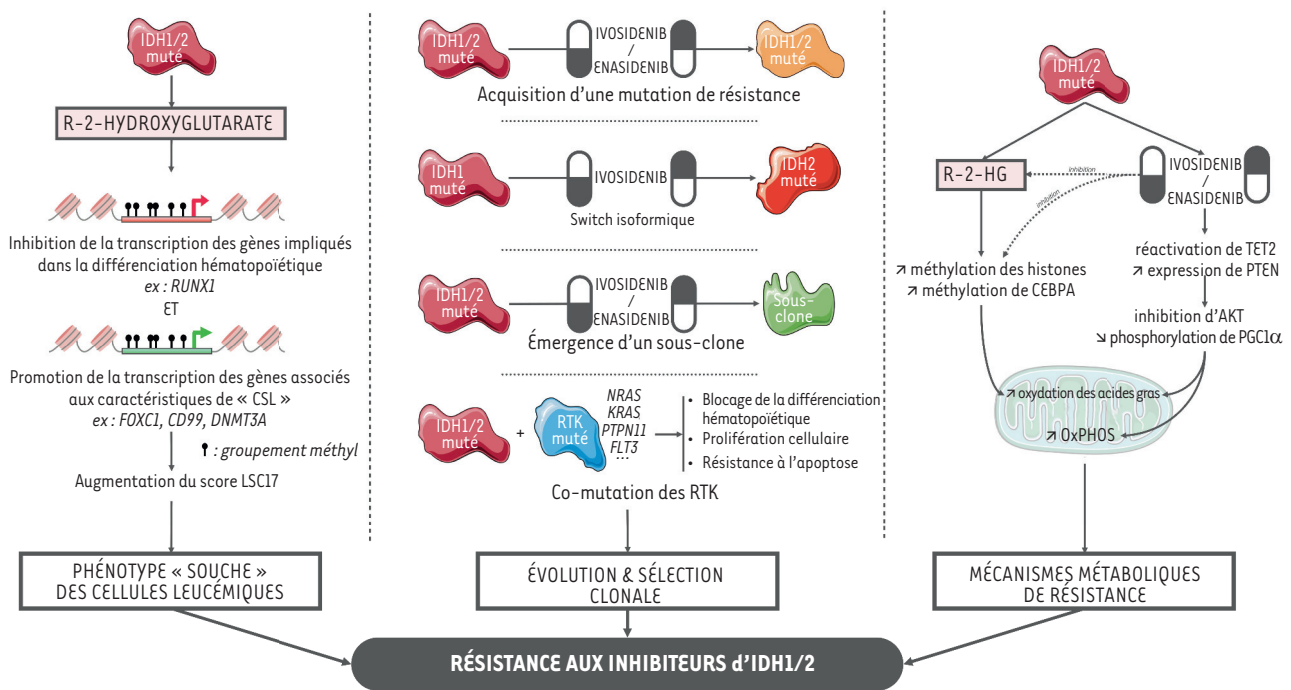


Figure 4. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs d'IDH1/2. L'inhibition des di-oxygénases induites par le R-2-HG favorise l'induction d'un phénotype « souche » des cellules leucémiques, associé à une résistance des blastes aux chimiothérapies et aux thérapies ciblées. La résistance à l'ivosidenib et à l'énasidenib peut également être médiée par l'acquisition de mutations secondaires des protéines IDH mutées, un changement d'isoforme ou encore l'émergence de sous-clones avec des mutations des facteurs de transcription hématopoïétiques ou de récepteurs à activité tyrosine-kinase. Enfin, le métabolisme oxydatif mitochondrial élevé (phénotype « high OxPHOS ») induit par le R-2-HG favorise également une résistance aux thérapies ciblant IDH1 ou IDH2, notamment via la restauration de l'activité de TET2 et de l'expression de PTEN. IDH : isocitrate déshydrogénase. RTK : récepteurs à activité tyrosine kinase.

plupart des patients non-répondeurs aux inhibiteurs spécifiques d'IDH présentent une diminution significative du taux de R-2-HG, suggérant que d'autres mécanismes oncogéniques peuvent conduire à la progression tumorale dans les LAM *IDH1/2^{mut}*.

Les cellules leucémiques *IDH1/2^{mut}* présentent un métabolisme oxydatif mitochondrial accru favorisant leur résistance aux inhibiteurs d'IDH, et leur plus grande sensibilité aux inhibiteurs mitochondriaux (inhibiteurs des complexes de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, inhibiteurs de BCL2) par rapport à des cellules non mutées [29]. Si le traitement de lignées cellulaires ou de cellules primaires de patients *IDH1/2^{mut}* par un inhibiteur spécifique d'IDH conduit à la réduction des taux de l'oncométabolite R-2-HG, il n'a pas d'effet sur le métabolisme mitochondrial et permet le maintien d'un phénotype « high OxPHOS ». Cette adaptation est due à une restauration de l'activité de TET2 et de l'expression de PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) conduisant à l'inhibition d'AKT et à la réduction de la phosphorylation de PGC1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*), favorisant ainsi le maintien des phénotypes de l'oxydation des acides gras et OxPHOS. Le phénotype « high OxPHOS » peut donc constituer un des mécanismes non-génétiques adaptatifs de résistance aux inhibiteurs d'IDH1/2, et les inhibiteurs de la phosphorylation oxydative pourraient améliorer l'efficacité anti-leucémique de ces

traitements par létalité synthétique [29] (Figure 4). Par ailleurs, des expériences menées *in vitro* ont confirmé que les inhibiteurs de la phosphorylation oxydative pourraient cibler efficacement les cellules souches pré-leucémiques *IDH1^{mut}*, et ainsi réduire considérablement le risque de rechute leucémique. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés avec les cellules souches pré-leucémiques *IDH2^{mut}*, suggérant que les différences épigénétiques, transcriptomiques et métaboliques entre les cellules souches pré-leucémiques mutées *IDH1* et *IDH2* pourraient avoir une importance clinique [45]. Les mécanismes de résistance aux inhibiteurs d'IDH1 ou d'IDH2 partagent des similitudes avec ceux décrits pour les inhibiteurs de BCL2 comme le vénétoclax [46], suscitant des débats sur la place de ces traitements en première ligne de traitement des LAM avec mutation *IDH1/2*. Par exemple, chez les patients présentant une LAM *IDH1* mutée et inéligibles à un traitement intensif, la survie globale médiane est similaire (24 mois) avec les associations azacitidine-vénétoclax et azacitidine-ivosidenib en première ligne. Étant donné que l'ivosidenib est également approuvé en deuxième

ligne en monothérapie en Europe, il pourrait être préférable d'utiliser l'association azacitidine - vénétoclax en première ligne et de réserver l'inhibiteur d'IDH1 en cas de rechute.

Perspectives dans la prise en charge des LAM avec mutation IDH1 ou IDH2

Le R-2-HG comme biomarqueur diagnostique et pronostique dans les LAM

Plusieurs études ont suggéré que le R-2-HG pourrait être utilisé comme biomarqueur pour le diagnostic, le pronostic ou la surveillance des patients atteints de LAM *IDH1/2^{mut}*. Ainsi, au diagnostic d'une LAM, une concentration sérique de R-2-HG élevée est prédictive de l'existence d'une mutation *IDH1* ou *IDH2*. Les taux de l'oncométabolite évoluent également avec le traitement : on constate une réduction des taux sériques après traitement par chimiothérapie conventionnelle ou agents hypométhylants, et une augmentation en cas de rechute [47, 48]. Plusieurs études ont également rapporté une corrélation entre un taux élevé de R-2-HG post-chimiothérapie, et un taux de rechute augmenté et une survie globale inférieure, confirmant le rôle pronostique de ce métabolite [48]. Le taux sérique de R-2-HG pourrait donc être utilisé comme marqueur de maladie résiduelle minimale pendant la rémission clinique. Cependant, des études récentes tendent à montrer qu'une maladie résiduelle minimale *IDH1/2* positive, évaluée par PCR digitale, n'a pas d'impact sur l'incidence des rechutes ou la survie globale des patients traités pour une LAM *IDH1/2^{mut}* par chimiothérapie intensive ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [49].

Thérapies métaboliques dans le traitement des LAM *IDH1/2^{mut}*

Étant donné le rôle central des enzymes IDH dans le métabolisme cellulaire, plusieurs études se sont intéressées aux approches thérapeutiques tirant parti des vulnérabilités métaboliques des cellules tumorales *IDH1/2^{mut}*.

Dans ces cellules, la principale source d'alpha-cétoglutarate (α -CG) est le glutamate, lui-même obtenu par désamination de la glutamine par l'enzyme glutaminase. Plusieurs études ont ainsi rapporté une sensibilité accrue aux inhibiteurs de glutaminase des cellules leucémiques *IDH1/2^{mut}* par rapport aux cellules non mutées, conduisant à la réduction de la production de R-2-HG et induisant la différenciation des cellules [50]. Les inhibiteurs de glutaminase, comme la metformine ou la phenformine, pourraient donc être prometteurs dans le traitement des LAM *IDH1/2^{mut}*.

Récemment, Bassal *et al.* ont rapporté l'existence de mutations rares des protéines du complexe I de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, codées par des gènes nucléaires ou mitochondriaux [51]. Ces mutations sont presque mutuellement exclusives avec les mutations *IDH1* dans des cellules leucémiques, mais pas avec les mutations *IDH2*, suggérant une relation épistatique unique entre ces gènes. Si les cellules portant des variants rares du complexe I de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale ou des mutations *IDH1* ou *IDH2* avaient toutes une respiration mitochondriale atténuée, seules les cellules mutées *IDH1* présentaient une sensibilité accrue

aux inhibiteurs du complexe I de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, y compris en cas de résistance à l'ivosidenib. Ces résultats pourraient être expliqués par une production de NADPH compensée par l'activité d'IDH1 sauvage en cas d'altération de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et suggèrent que les inhibiteurs du complexe I pourraient avoir un intérêt thérapeutique dans les LAM *IDH1^{mut}* par létalité synthétique.

Enfin, les spécificités métaboliques des cellules cancéreuses *IDH1/2^{mut}* leur confèrent une vulnérabilité à de nombreux autres traitements comme les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, du glutamate, ou encore de l'enzyme nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), sans que, à ce jour, ces résultats n'aient été démontrés dans le cadre des LAM.

Autres traitements à l'étude dans les LAM *IDH1/2^{mut}*

L'accumulation de R-2-HG dans les cellules leucémiques *IDH1/2^{mut}* conduit à la dégradation des mécanismes de réparation de l'ADN. Les mutations *IDH1/2* conduisent notamment à une altération majeure de la recombinaison homologue, sensibilisant les cellules mutées aux inhibiteurs de PARP (*poly(ADP-ribose) polymérase*) (olaparib, talazoparib) [23]. Des résultats similaires ont été rapportés *in cellulo* dans des cellules primaires de LAM et dans des modèles murins de xénotreffes de cellules primaires de LAM *IDH1/2^{mut}*. À l'inverse, les inhibiteurs d'IDH1/2 protègent les cellules mutées de la cytotoxicité induite par les inhibiteurs de PARP. Ces observations ont conduit à la mise en place de l'essai clinique de phase II PRIME visant à évaluer le bénéfice clinique de l'olaparib dans les LAM ou les syndromes myélodysplasiques R/R *IDH1/2^{mut}* (NCT03953898). Cependant, des travaux récents ont mis en évidence que les inhibiteurs de PARP utilisés dans le traitement de certains cancers solides sont associés à une incidence élevée d'hémopathies myéloïdes de pronostic défavorable, limitant le développement de cette classe pharmacologique dans les LAM [52].

Étant donné l'implication du R-2-HG dans les anomalies de différenciation des cellules myéloïdes, plusieurs études ont évalué l'intérêt des agents différenciants, habituellement utilisés dans le traitement des LAM promyélocyaires, pour le traitement des LAM *IDH1/2^{mut}* [53]. *In cellulo* et dans des modèles murins, un traitement par acide tout-*trans* rétinoïque (ATRA) permet d'induire la différenciation granulocytaire des cellules de LAM *IDH1^{mut}*, conduisant à une réduction de la viabilité cellulaire et à l'induction de leur apoptose. À l'inverse, l'inhibition pharmacologique des enzymes IDH1 mutées réduit la sensibilité des cellules

leucémiques à l'ATRA, suggérant le rôle, au moins partiel, de l'oncométabolite dans la réponse aux agents différenciants. Cependant, une autre étude a rapporté que l'association de l'enasidenib et de l'ATRA a un effet synergique *in cellulo* sur la différenciation des cellules leucémiques mutées *IDH2* [54]. Sur la base de ces preuves précliniques, de futurs essais cliniques pourraient être ouverts afin d'évaluer le potentiel bénéfique de l'ATRA dans le traitement de patients atteints de LAM *IDH1/2^{mut}*.

Conclusion

Les mutations *IDH1* ou *IDH2* impactent la régulation épigénétique et le métabolisme cellulaire dans les LAM et dans certains cancers solides, notamment *via* des mécanismes adaptatifs non-génétiques (métaboliques) et/ou l'acquisition de mutations dans des voies de signalisations telles que *FLT3* ou *RAS* qui contrôlent également le métabolisme cellulaire et mitochondrial. Ces effets pourraient conduire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans ce sous-groupe de patients dont les cas de rechutes sont fréquents après traitement par chimiothérapie standard, azacitidine – vénétoclax, ou inhibiteurs sélectifs d'*IDH1* ou d'*IDH2*. Il est donc capital de poursuivre la recherche afin de mieux comprendre le rôle des adaptations métaboliques en réponse aux stress induits par ces traitements et leur spécificité chez les patients atteints de cancers avec mutations des gènes *IDH1* et *IDH2*. ♦

SUMMARY

Metabolism and therapy in acute myeloid leukemia with isocitrate dehydrogenase 1/2 mutations

Isocitrate dehydrogenase *IDH1* and *IDH2*, key enzymes in central and energy metabolism, are frequently mutated in acute myeloid leukemia (AML). They catalyze the production of the oncometabolite R-2-hydroxyglutarate, which plays a key role in leukemogenesis and relapse of patients after standard AML treatments. Although the recent introduction of selective inhibitors of *IDH1* (ivosidenib) and *IDH2* (enasidenib) has improved the prognosis of patients with *IDH1*- and *IDH2*-mutant AML, several mechanisms of resistance to these treatments have already been identified, including metabolic reprogramming. The study of these mechanisms has opened up new therapeutic opportunities for the monitoring and treatment of patients with this subtype of AML. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

REFERENCES

- Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008 ; 321 : 1807-12.
- Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated *IDH1* mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009 ; 462 : 739-44.
- Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated *IDH1* and *IDH2* mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010 ; 17 : 225-34.
- Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* 2011 ; 19 : 17-30.
- Chowdhury R, Yeoh KK, Tian YM, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases. *EMBO Rep* 2011 ; 12 : 463-9.
- Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. *IDH* mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012 ; 483 : 474-8.
- Losman JA, Looper RE, Koivunen P, et al. (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible. *Science* 2013 ; 339 : 1621-5.
- Reitman ZJ, Jin G, Karoly ED, et al. Profiling the effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations on the cellular metabolome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 ; 108 : 3270-5.
- Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* 2014 ; 506 : 328-33.
- Platt MY, Fathi AT, Borger DR, et al. Detection of Dual *IDH1* and *IDH2* Mutations by Targeted Next-Generation Sequencing in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Mol Diagn* 2015 ; 17 : 661-8.
- Harding JJ, Lowery MA, Shih AH, et al. Isoform Switching as a Mechanism of Acquired Resistance to Mutant Isocitrate Dehydrogenase Inhibition. *Cancer Discov* 2018 ; 8 : 1540-7.
- Duchmann M, Micol JB, Duployez N, et al. Prognostic significance of concurrent gene mutations in intensively treated patients with *IDH*-mutated AML: an ALFA study. *Blood* 2021 ; 137 : 2827-37.
- Zarnegar-Lumley S, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Characteristics and prognostic impact of *IDH* mutations in AML: a COG, SWOG, and ECOG analysis. *Blood Adv* 2023 ; 7 : 5941-53.
- Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 339-44.
- Gu Y, Yang R, Yang Y, et al. *IDH1* mutation contributes to myeloid dysplasia in mice by disturbing heme biosynthesis and erythropoiesis. *Blood* 2021 ; 137 : 945-58.
- Figuera ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic *IDH1* and *IDH2* mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt *TET2* function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010 ; 18 : 553-67.
- Mahfoudhi E, Secardin L, Scourzic L, et al. Propriétés et rôles biologiques des protéines *TET* au cours du développement et de l'hématopoïèse. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 268-74.
- Qing Y, Dong L, Gao L, et al. R-2-hydroxyglutarate attenuates aerobic glycolysis in leukemia by targeting the *FTO/m(6)A/PFKP/LDH* axis. *Mol Cell* 2021 ; 81 : 922-39 e9.
- Sasaki M, Knobbe CB, Munger JC, et al. *IDH1*(R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics. *Nature* 2012 ; 488 : 656-9.
- Chen JY, Lai YS, Tsai HJ, et al. The oncometabolite R-2-hydroxyglutarate activates NF- κ B-dependent tumor-promoting stromal niche for acute myeloid leukemia cells. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 32428.
- Bottcher M, Renner K, Berger R, et al. D-2-hydroxyglutarate interferes with HIF-1 α stability skewing T-cell metabolism towards oxidative phosphorylation and impairing Th17 polarization. *Oncoimmunology* 2018 ; 7 : e1445454.
- Wang TX, Liang JY, Zhang C, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate produced by mutant *IDH1* sensitizes cells to ferroptosis. *Cell Death Dis* 2019 ; 10 : 755.
- Sulkowski PL, Corso CD, Robinson ND, et al. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic *IDH* mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity. *Sci Transl Med* 2017 ; 9 : eaal2463.
- Callens C, Moura IC, Hermine O. Les ROS : une nouvelle cible thérapeutique dans les leucémies ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 1033-5.
- Kattih B, Shirvani A, Klement P, et al. *IDH1/2* mutations in acute myeloid leukemia patients and risk of coronary artery disease and cardiac dysfunction—a retrospective propensity score analysis. *Leukemia* 2021 ; 35 : 1301-16.
- Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. *Nat Med* 2015 ; 21 : 178-84.
- Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2024 ; 99 : 615-24.
- Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1859-66.

29. Stuani L, Sabatier M, Saland E, et al. Mitochondrial metabolism supports resistance to IDH mutant inhibitors in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2021 ; 218 : e20200924.
30. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2386-98.
31. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood* 2020 ; 135 : 463-71.
32. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 1519-31.
33. Lachowicz CA, Loghavi S, Zeng Z, et al. A Phase Ib/II Study of Ivosidenib with Venetoclax +/- Azacitidine in IDH1-Mutated Myeloid Malignancies. *Blood Cancer Discov* 2023 ; 4 : 276-93.
34. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood* 2021 ; 137 : 1792-803.
35. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood* 2019 ; 133 : 676-87.
36. Polyea DA, Tallman MS, de Botton S, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019 ; 33 : 2575-84.
37. de Botton S, Montesinos P, Schuh AC, et al. Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood* 2023 ; 141 : 156-67.
38. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 1597-608.
39. Venugopal S, Takahashi K, Daver N, et al. Efficacy and safety of enasidenib and azacitidine combination in patients with IDH2 mutated acute myeloid leukemia and not eligible for intensive chemotherapy. *Blood Cancer J* 2022 ; 12 : 10.
40. Wang F, Morita K, DiNardo CD, et al. Leukemia stemness and co-occurring mutations drive resistance to IDH inhibitors in acute myeloid leukemia. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 2607.
41. Bellina M. Cellules souches leucémiques : cibler leur quiescence afin d'optimiser les thérapies. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 705-8.
42. Gruber E, So J, Lewis AC, et al. Inhibition of mutant IDH1 promotes cycling of acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Rep* 2022 ; 40 : 111182.
43. Choe S, Wang H, DiNardo CD, et al. Molecular mechanisms mediating relapse following ivosidenib monotherapy in IDH1-mutant relapsed or refractory AML. *Blood Adv* 2020 ; 4 : 1894-905.
44. Quek L, David MD, Kennedy A, et al. Clonal heterogeneity of acute myeloid leukemia treated with the IDH2 inhibitor enasidenib. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1167-77.
45. Landberg N, Kohnke T, Feng Y, et al. IDH1-Mutant Preleukemic Hematopoietic Stem Cells Can Be Eliminated by Inhibition of Oxidative Phosphorylation. *Blood Cancer Discov* 2024 : OF1-OF18.
46. Garcia S, Hospital MA, Collette Y, Vey N. Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)* 2024 ; 16 : 1091.
47. DiNardo CD, Probert KJ, Loren AW, et al. Serum 2-hydroxyglutarate levels predict isocitrate dehydrogenase mutations and clinical outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 2013 ; 121 : 4917-24.
48. Brunner AM, Neuberg DS, Wander SA, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations, 2-hydroxyglutarate levels, and response to standard chemotherapy for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Cancer* 2019 ; 125 : 541-9.
49. Ravindra N, Dillon LW, Gui G, et al. Persistent IDH mutations are not associated with increased relapse or death in patients with IDH-mutated acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant with post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2024 ; 59 : 428-30.
50. Emadi A, Jun SA, Tsukamoto T, et al. Inhibition of glutaminase selectively suppresses the growth of primary acute myeloid leukemia cells with IDH mutations. *Exp Hematol* 2014 ; 42 : 247-51.
51. Bassal MA, Samaraweera SE, Lim K, et al. Germline mutations in mitochondrial complex I reveal genetic and targetable vulnerability in IDH1-mutant acute myeloid leukaemia. *Nat Commun* 2022 ; 13 : 2614.
52. Marmouset V, Decroocq J, Garcia S, et al. Therapy-related Myeloid Neoplasms Following PARP Inhibitors: Real-life Experience. *Clin Cancer Res* 2022 ; 28 : 5211-20.
53. Boutzen H, Saland E, Larrue C, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 mutations prime the all-trans retinoic acid myeloid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2016 ; 213 : 483-97.
54. Kim Y, Jeung HK, Cheong JW, et al. All-Trans Retinoic Acid Synergizes with Enasidenib to Induce Differentiation of IDH2-Mutant Acute Myeloid Leukemia Cells. *Yonsei Med J* 2020 ; 61 : 762-73.

TIRÉS À PART

J.-E.Sarry



Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org