

Mécanismes de Résistance aux Chimiothérapies

Exemple des protéines ABC

dans la leucémie aiguë myéloblastique

O Legrand

Département d'Hématologie clinique, Hôtel-Dieu,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,

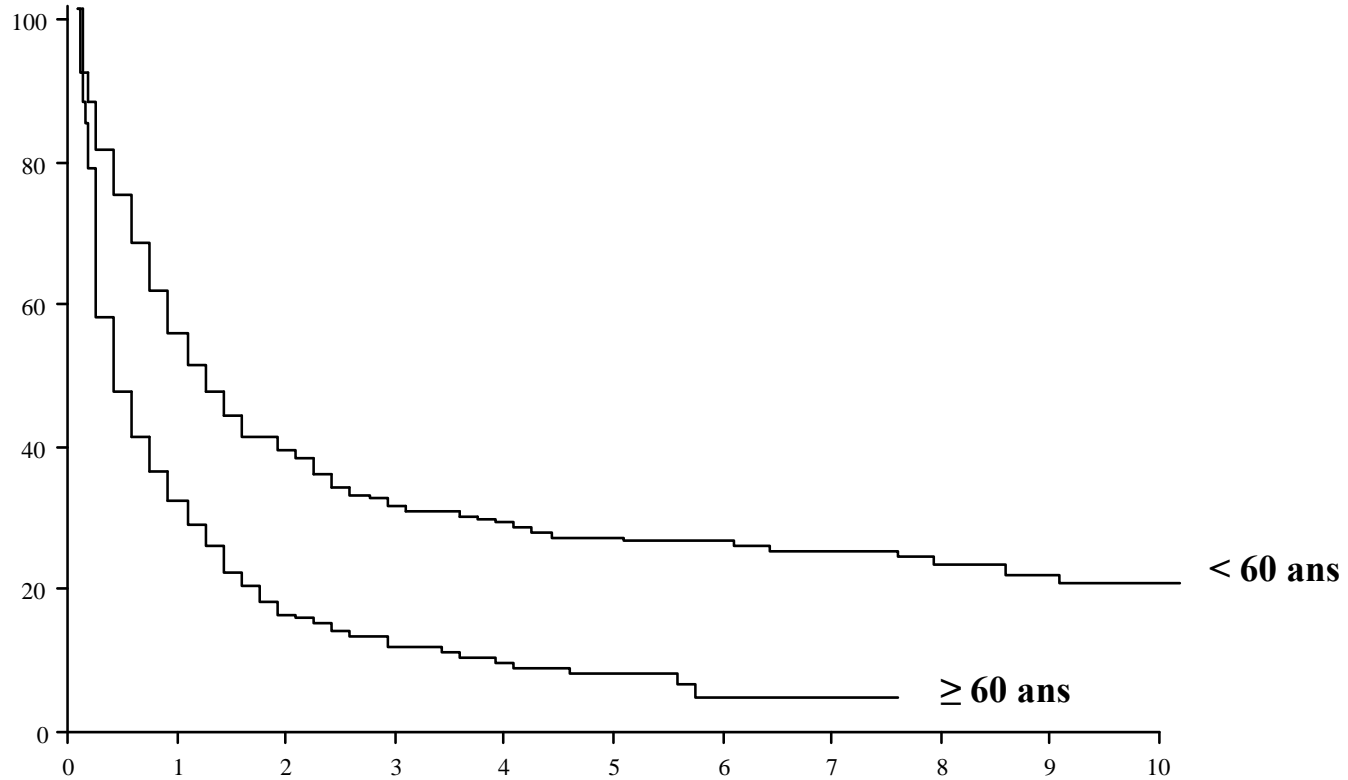
Université Pierre et Marie Curie,
INSERM UMRs 872, Equipe 18,
1 place du Parvis de Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France;

· Historique des protéines ABC (ABCB1/Pgp) dans la chimiorésistance des LAM

· Autres protéines ABC et LAM et les perspectives

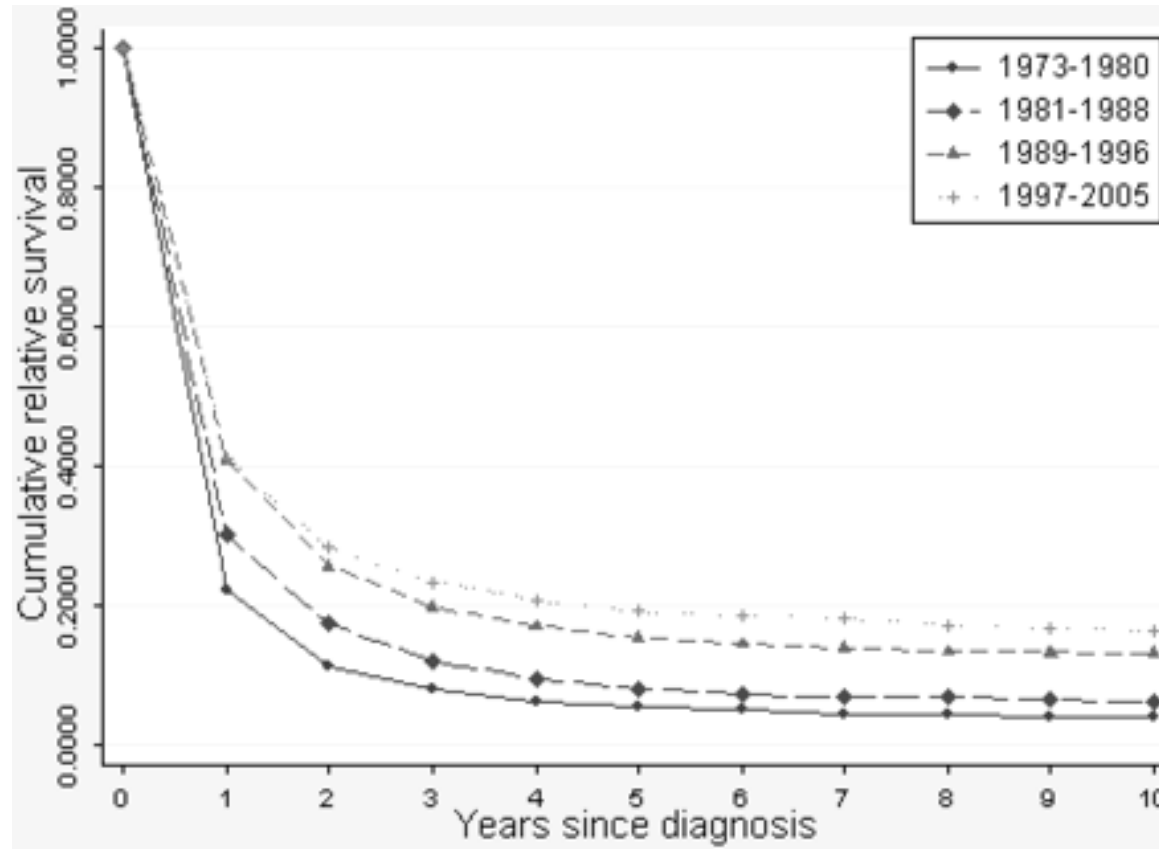
· tyrosines kinases et protéines ABC

Leucémies Aiguës Myéloïdes



patients protocolaires ou non hospitalisés de 1980 à 1995 dans le Service d'hématologie de l'Hôtel-Dieu: stratification selon l'âge

Pronostic en fonction de la période



Cytotoxiques : historique

- 1865 Arsenite de K Leucémies
- 1941 Oestrogènes/androgènes K prostate/sein
- 1945 Moutarde azotée (Chlormetine) Hodgkin/Lymphomes
- 1948-50 Corticoïdes/Méthotrexate Leucémies/myélomes
- 1950-55 Busulfan/ 6-Mercaptopurine LMC/Leucémies aiguës
- Actinomycine D Séminomes/ChorioK
- 1955-60 5-FU/Cyclophosphamide K sein/K gastro-intest.
- Vinca-alcaloïdes/Mitomycine LA/K gastro-intest.
- 1960-65 Hydréa/Ara-C/daunorubicine LMC/LA
- Procarbazine/Mithramycine Hodgkin/K testicule
- Nitrosourées T solides/T
- cerveau/Lymp.
- 1965-70 Cisplatine/Dacarbazine K ovaire/K testicules
- 1970-80 Doxorubicine/Bléomycine T solide/Lymphomes
- 1980-90 VP16/tamoxifene K poumon/K sein
- 1990-2000 Taxols/fludarabine/pentostatine K ovaire-sein/LLC/tricho
- 1990 ATRA LAM3
- 1995 Mylotarg LAM
- 2002 Glivec (STI571, anti bcr/abl) LMC/GIST/LAM/LAL

Effets de la chimiothérapie

Chimiothérapie

Pharmacogénétique

Vascularisation tumorale

récepteur

Activation

Catabolisme

ABC protéines

Lésions des tubulines

G0

G1

Cycle cellulaire

S

G2

M

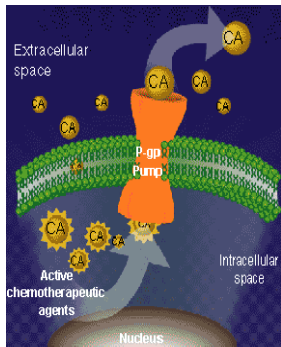
Réparation
ADN

Apoptose

Lésions de
l'ADN

p53

Mutation/duplication
Flt3/cKit/N Ras



Résistance aux chimiothérapies: Modèles in vitro

- Lignées continues tumorales, exposées à des concentrations croissantes d'un cytostatique
 - Augmentation progressive sub-létale de cytostatique, présent constamment dans le milieu
- Comparaison de la lignée obtenue à la lignée parentale
 - Spectre de sensibilité
 - Tester l'influx, l'efflux du cytostatique, doser ses métabolites
 - comparer le contenu en protéine, en ARNm
 - rechercher une amplification génique

Phénotype de "Résistance Multiple aux Cytostatiques"

- 1970 : Biedler & Riehm (Cancer Res 30:1174)
La lignée P388 (de rat) induite résistante à l'actinomycine D est cross résistante à l'adriamycine, la vinblastine, la colchicine...
 - 1970-1976 : de nombreuses autres lignées (souris, hamster, homme) rendues résistantes à l'un de ces cytostatiques deviennent cross résistantes aux autres
 - 1974 : Ling : ce type de lignée s'accompagne d'un contenu diminué en cytotatique
- ==> ce phénotype est fréquent et inter-espèce
- ==> il n'intéresse que des dérivés de produits naturels (xénobiotiques)...

Définition du Phénotype MDR

- Résistance croisée à des cytostatiques

=> sans relations structurales

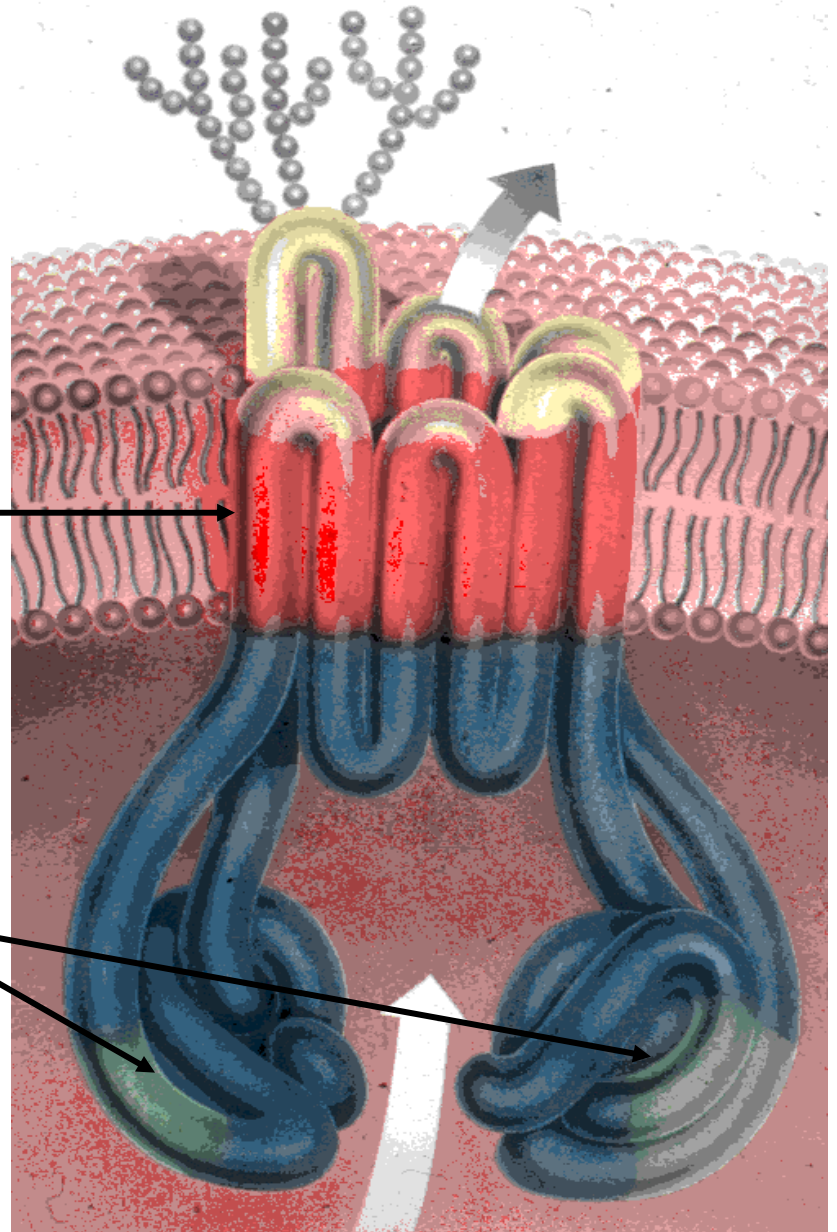
=> agissant sur des cibles différentes

- dépendante de l'ATP

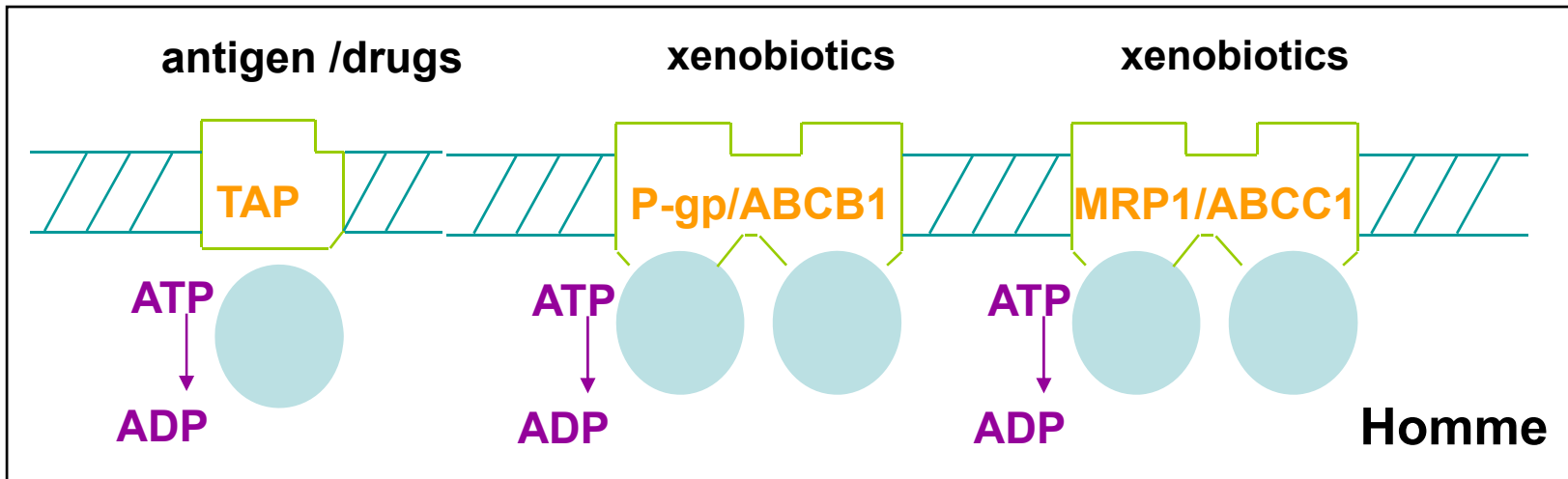
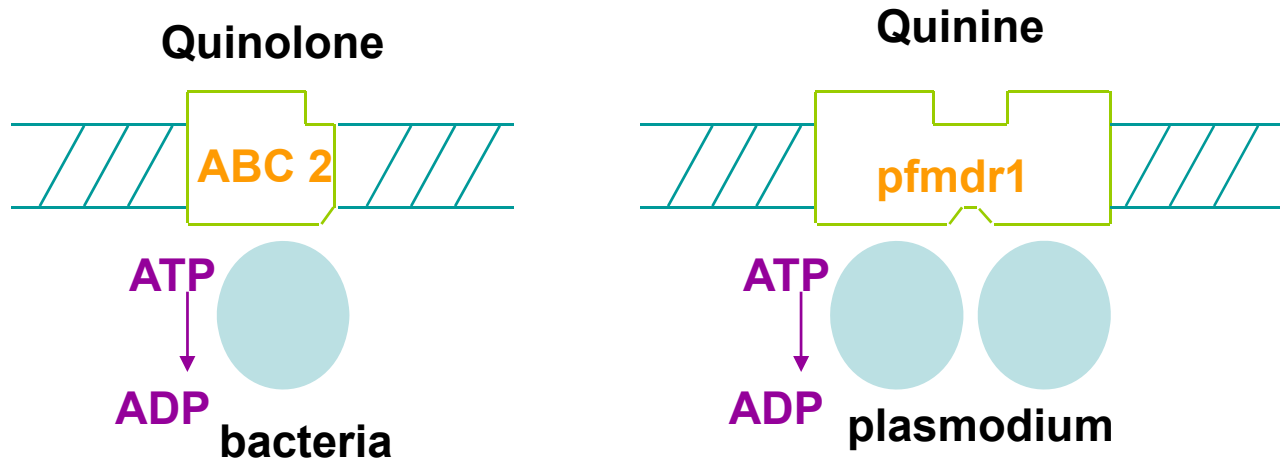
P-gp (ABCB1): exemple of an ABC transport Protein

Trans-membrane hydrophobe domains (6-12)

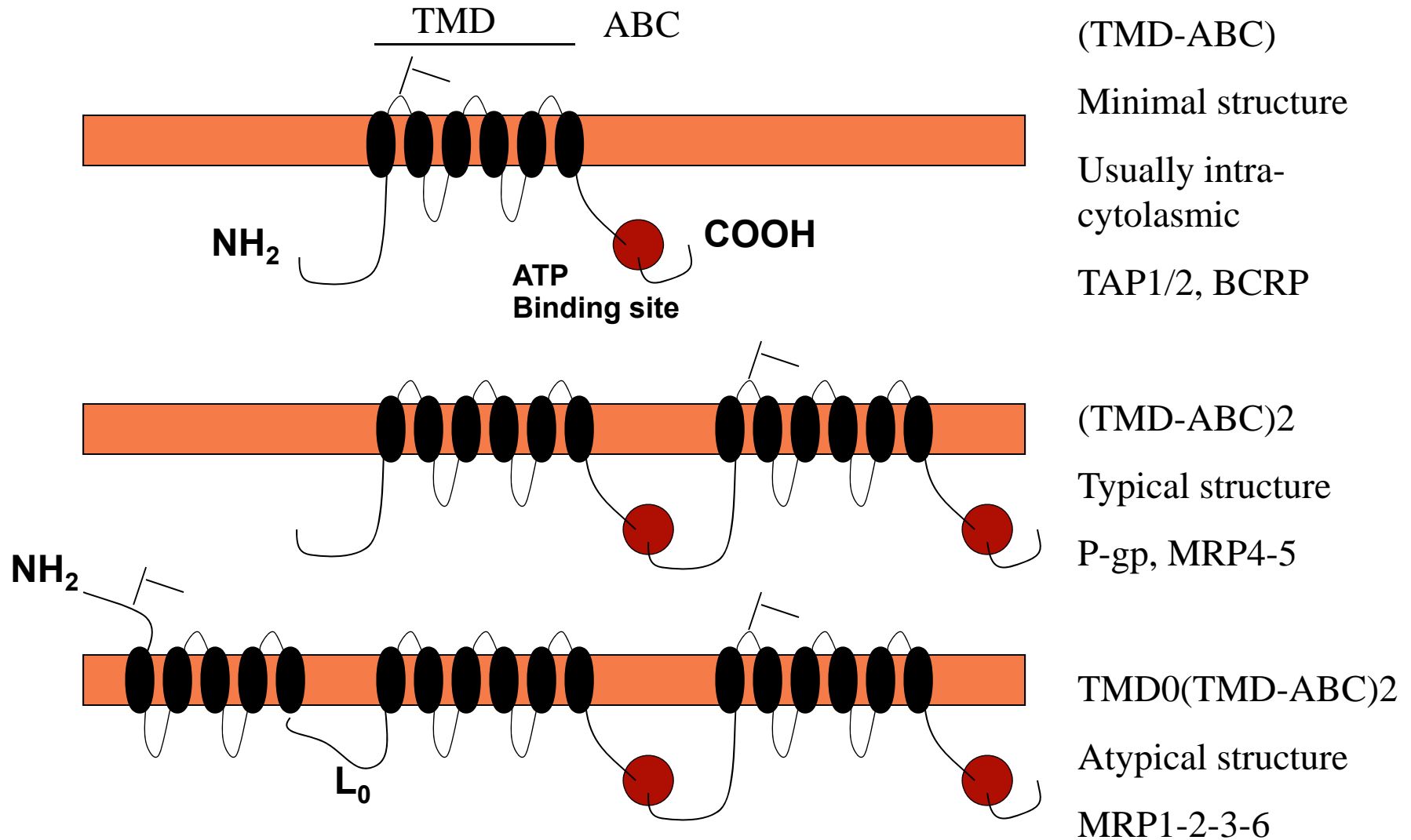
ATP Binding Sites (1-2)



SUPERFAMILLE "ABC" de SYSTEMES TRANSPORT



Structure of ABC transport proteins



8 familles et 49 gènes
ABC A à ABC G

Pgp=MDR1=ABCB1
BCRP=ABCG2
MRP1=ABCC1

ABC proteins involved in drug resistance

Nomenclature	Name	MDR if transfected
ABCB1	P-gp/MDR1	++
ABCC1	MRP1	+ (if GSH)
ABCG2	BCRP/MXR1 /ABCP	+

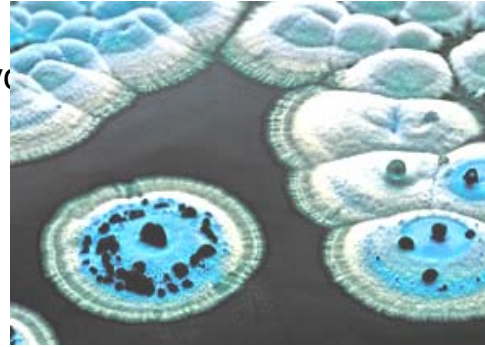
ABC proteins involved in MDR

Drug Sensitivity	P-gp (ABCB1)	MRP1 (ABCC1) (IF GSH)	cMOAT (IF GSH)	BCRP (ABCG2)
Anthracyclines	R	R	R	R
Mitoxantrone	R	S	S	R
Vinca-alkaloids	R	R	R	S
Taxanes	R	S	S	S
VP16	R	R	R	R
Methotrexate	S	S	R	NT

Cytostatiques chassés par ABCB1

Xénobiotiques

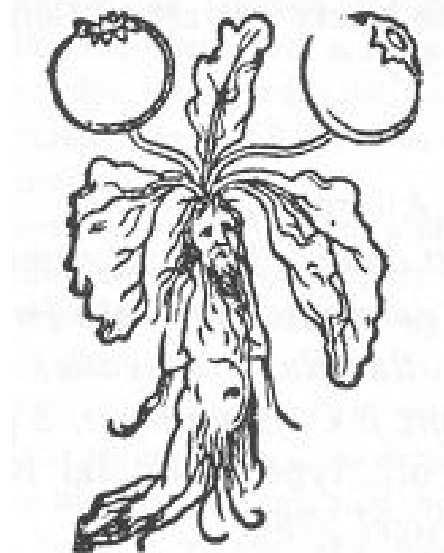
Anthracyclines: Extraits de streptomyc



Vinca- Alkaloids Extrait de *Cantharanthus Ros*

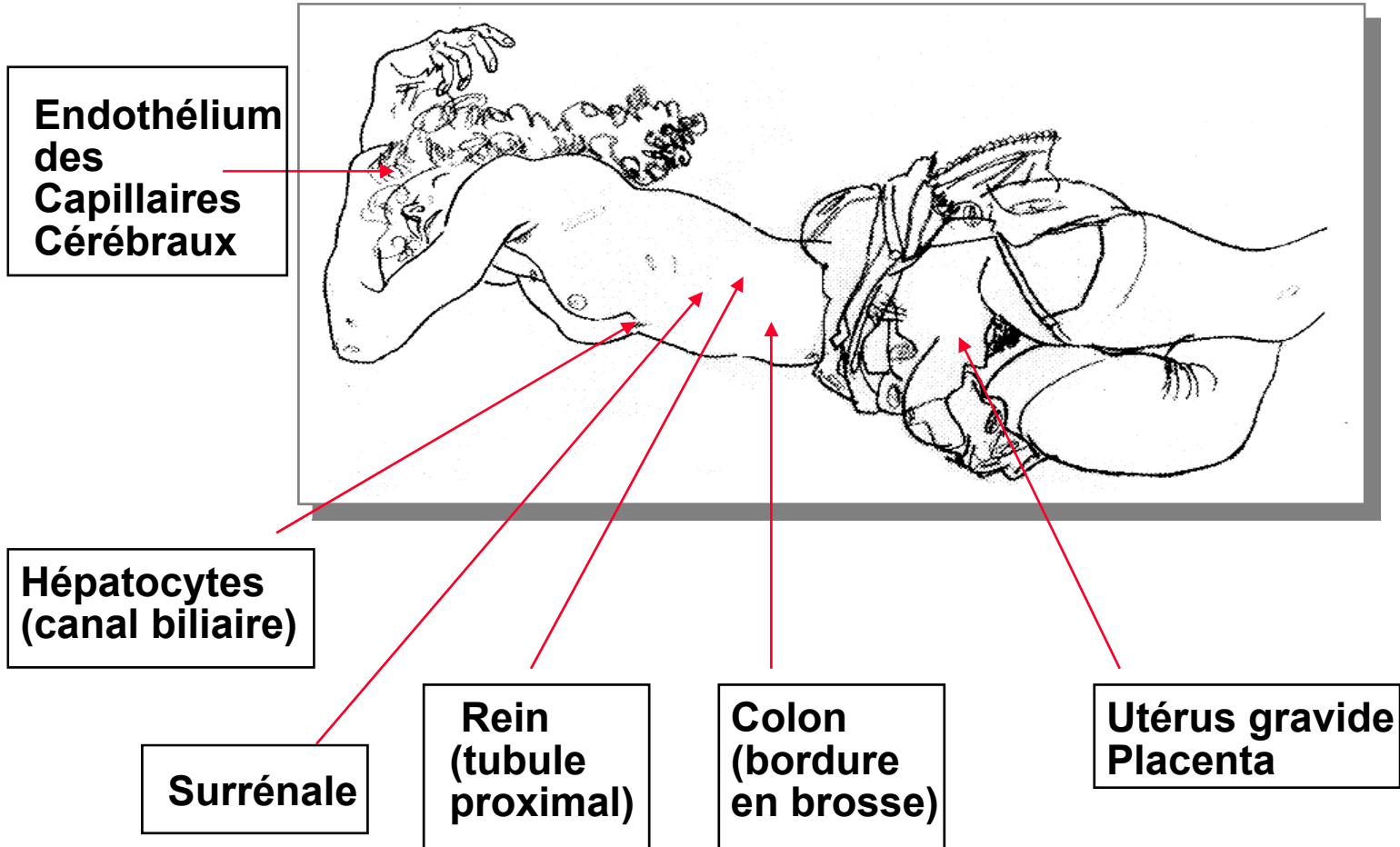


Taxanes Extrait de *Taxus brevifolia*



Epipodophyllotoxines
Extrait de Mandragore

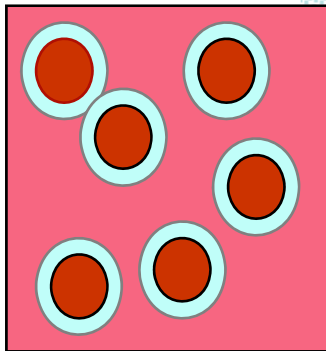
Localisation de la ABCB1 (P-gp)



**PROTECTION
Contre
Xénobiotiques**

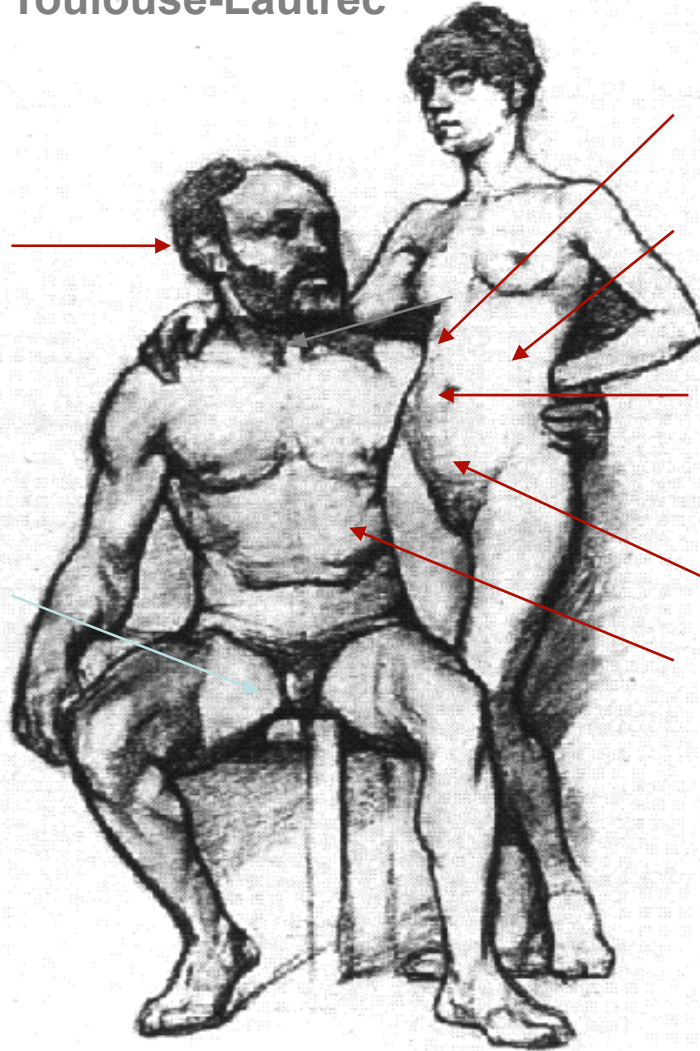
**Capillaires
Cérébraux**

**Capillaires
Testiculaires**



**Cellules Souches
Hématopoïétiques**

Toulouse-Lautrec



EPURATION

Hépatocytes

**Rein (Tubule
proximal)**

**Iléon Colon
(Bordure en Brosse)**

SECRETION

Utérus Gravide

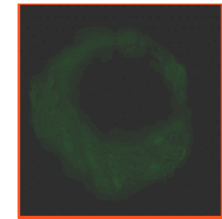
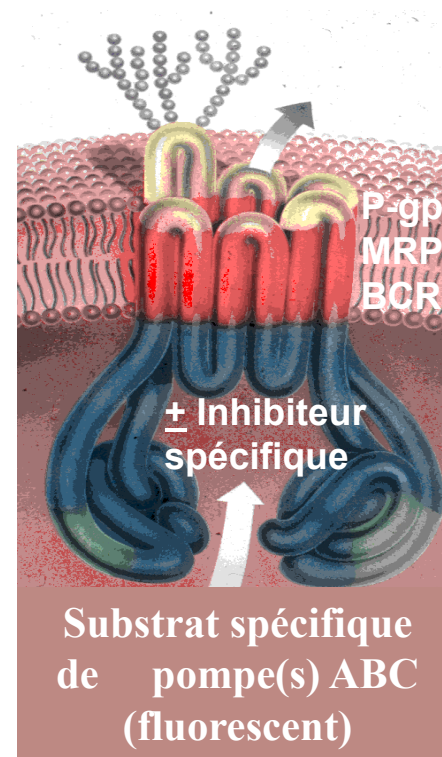
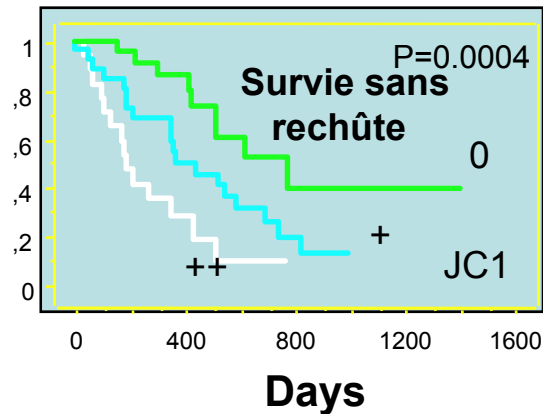
Surrénale

Incidence d'ABC B1 dans les tumeurs et Pronostic

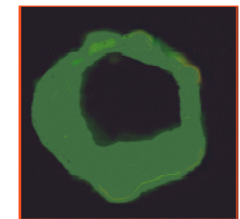
Type de tumeur	Techniques/ Résultat	Pronostic
Carcinome Rénal	RT-PCR/ 85% ++	Résistance
Carcinome Colon	RT-PCR/ 80% ++	Résistance
Hépatome	RT-PCR/ 100% ++	Résistance
K poumon	RT-PCR/ 60% +	Résistance
Ostéosarcome	IHC/ 30% +/++	Corrélié avec résultat clinique
Neuroblastome	IHC/ 30% +/++	Corrélié avec résultat clinique
Myéloïde Aiguë Leucémie	Cytometrie de flux 50% à 70% +/++ ARN/protéine/fonction	Corrélié avec résultat clinique

Protéines ABC: rôle dans les Leucémies Aiguës Myéloïdes

P-gp et MRP1 : Valeur pronostique dans les leucémies aiguës myéloïdes



+ inhibiteur



Fluorescence quantifiée en cytométrie

P-gp : substrat fluorescent : rhodamine, calcéine, JC1, etc
inhibiteur spécifique : vérapamil, cyclosporine, PSC833

MRP1 et MRP2: substrat fluorescent : calcéine
inhibiteur spécifique : probénicide, MK571

BCRP: substrat fluorescent: Hoescht 33342, mitoxantrone
inhibiteur spécifique : fumitrémorgine C

Modulation de l'efflux des xénobiotiques MDR-dépendants

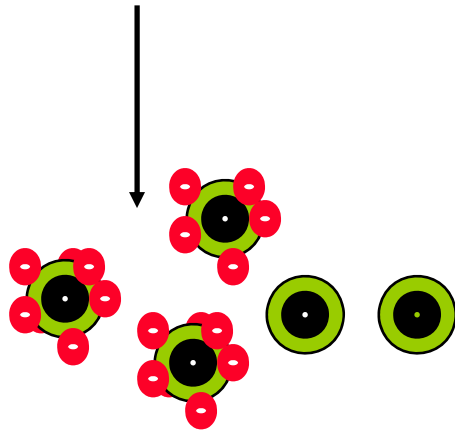
- Dès 1981, Tsuruo remarque que le vérapamil peut réverser la résistance aux cytostatiques de lignées MDR+;
- Depuis, de très nombreux composés peuvent avoir le même effet: il n'y a pas de modifications dans l'expression de la protéine, mais l'efflux du cytostatique est stoppé;

Génération de Modulateurs

- **1 ère Génération** : concentrations in vivo insuffisantes
 - Vérapamil, Trifluoperazine
- **2 ème Génération** : concentrations in vivo suffisantes
 - Cyclosporine (Phases III: SWOG)
 - Quinine (Phase III: GOELAM)
 - Dexverapamil , Dexniguldipine (stoppés: tox cardiaque)
- **3ème Génération** : conçus pour la modulation
 - PSC833 (dérivé de la cyclosporine) (Phase III)
 - LY335979 (Zosuquidar.3HCl:po, Phase II, phase III en cours (ECOG)),
 - VX-710 (Pipecolinate – Biricodar) (inhibe P-gp et MRP1: Phase II)
 - RX9576
 - GF 120918 (inhibe P-gp et BCRP)

Inhibition de ABCB1 en clinique

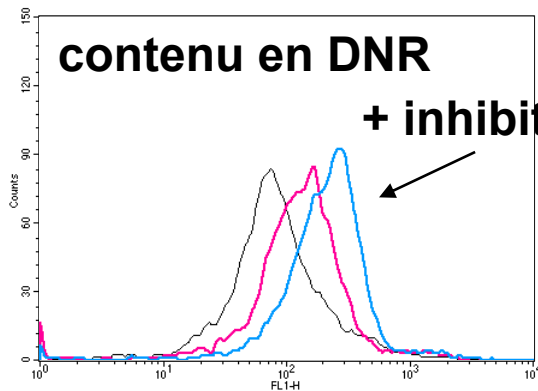
inhibiteur de P-gp
+ cytotatique



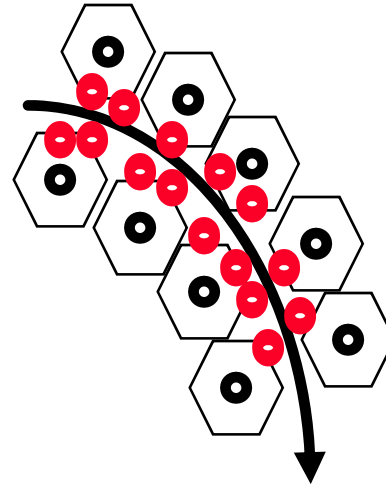
cellules tumorales

contenu en DNR

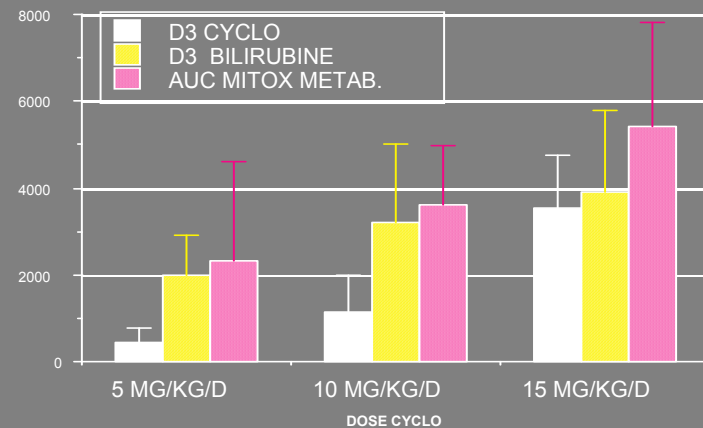
+ inhibiteur



Hepatocyte / canal biliaire

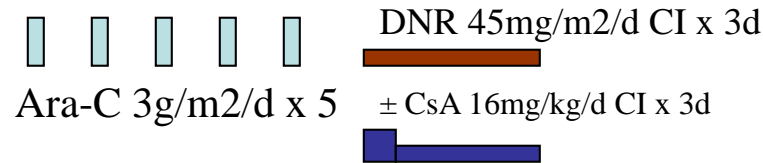


Inhibition de l'expression
biliaire ==> baisse de
la clearance hépatique des
cytostatiques

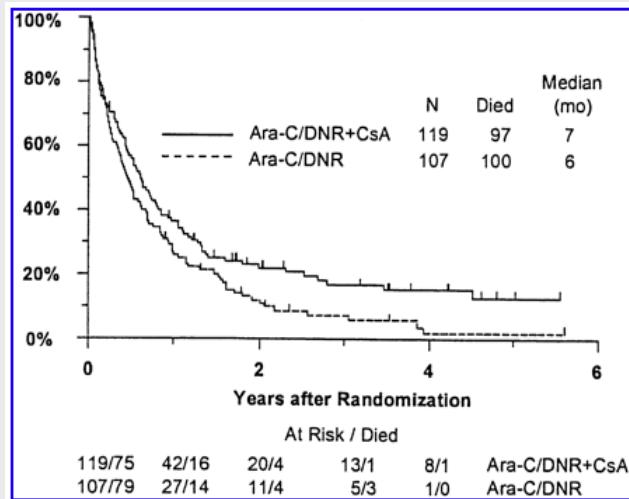


Addition of CsA to HD Ara-C + DNR in poor risk AML

226 pts randomized (SWOG Study, Blood 2001, 98:3212)

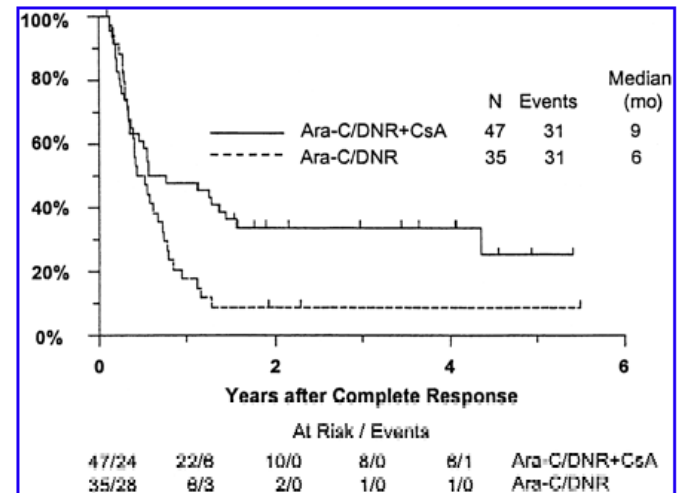


Overall Survival



P=0.046

Disease Free Survival



P=0.037

Essais cliniques de modulation de la Pgp/ABCB1

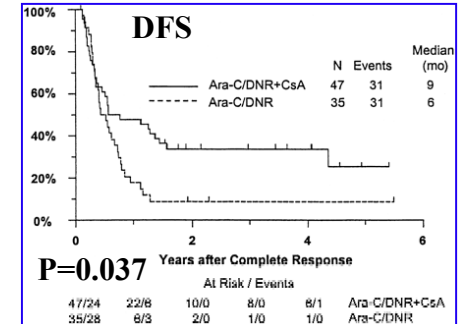
Ara-C+ Ida ± Quinine (GOELAM2)

Table 5. Multidrug resistance phenotype analysis at diagnosis

	Without quinine		With quinine		Total	
	N	CR, %	N	CR, %	N	P
UIC2+	38	81.6	39	79.5	77	NS
UIC2-	88	75.0	72	80.6	160	NS
Rh123 efflux+	25	48.0	29	82.8	54	.01
Rh 123 efflux-	53	86.8	53	77.4	106	NS

E Solary et al, Blood 2003, 102:1202-10

HD Ara-C + DNR ± CsA (SWOG)



List et al, Blood 2001, 98:3212

PSC833 in elderly AML (CALGB)

Ara-C + VP16 +DNR ±

PSC833

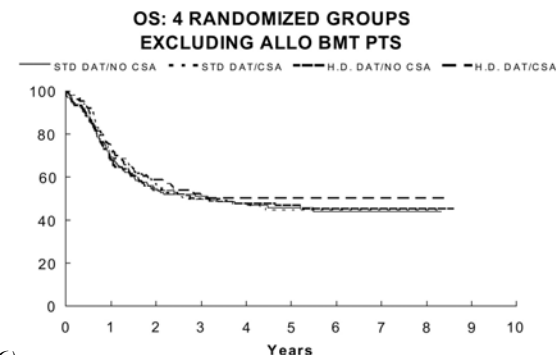
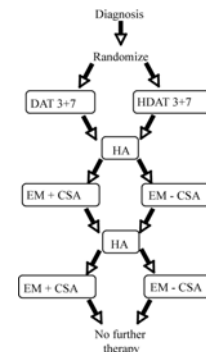
120 patients : ADE: RC : 45%; Décès : 27%
PSC833+AD RC : 31%; Décès : 54%

Etude arrêtée car décès plus importants dans la branche PSC (infection++)

Baer et al, Blood 2002; 100: 1224-32

CsA in children with AML in remission Pediatric Oncology Group Study 9421

14% des patients MDR1+



(Becton, D. et al. Blood 2006)

·ABC pas d'intérêt

·Autres protéines ABC impliquées : - Quels modulateurs utilisés ?
- Autres ?

·Autres mécanismes de résistance aux chimiothérapies (tyrosines kinases...)
et intrications avec les protéines ABC

Autres protéines ABC impliquées ?

Expression/activité simultanées de plusieurs protéines ABC

ABCB1/ABCG2

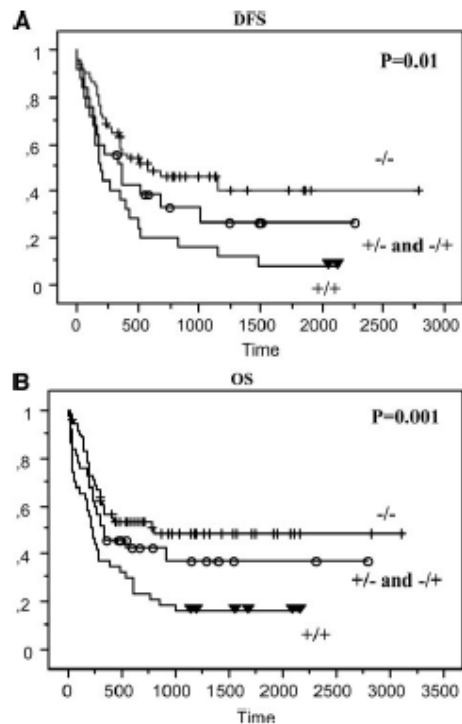
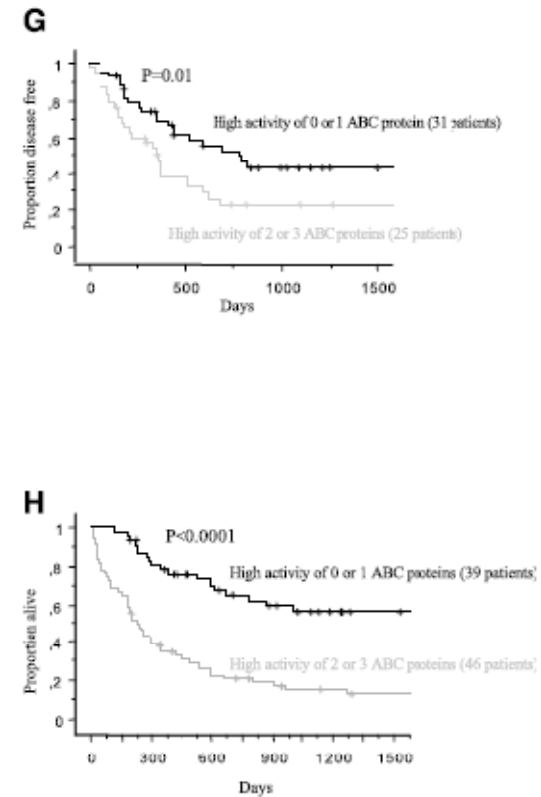
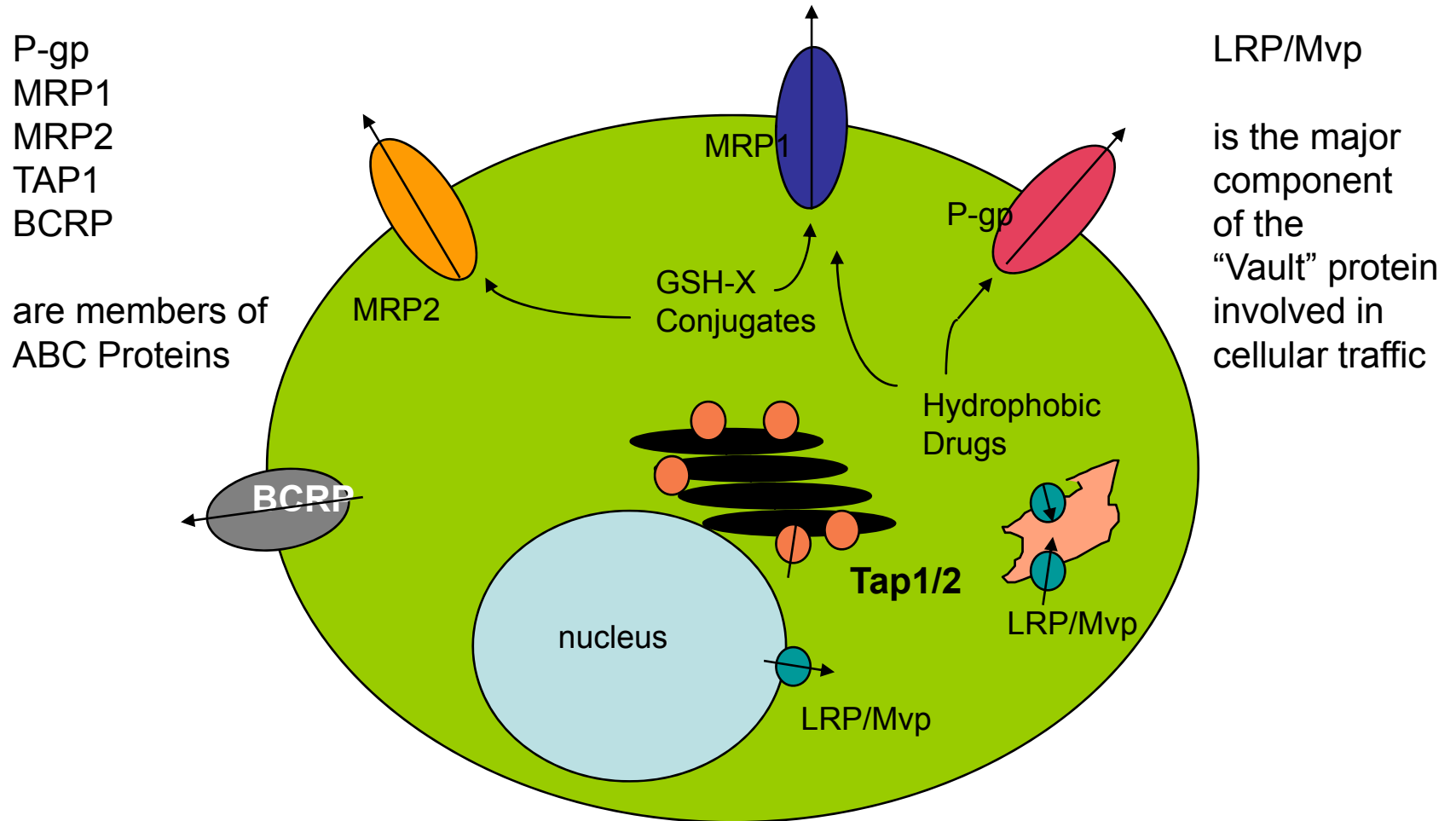


Fig. 2 Disease-free survival (A) and overall survival (B) according to BCRP expression and Pgp function categorized in three groups [$+/+$ (\blacktriangledown), $+/-$ or $-/+$ (\circ), and $-/-$ (\blacksquare)]. (DFS, disease-free survival; OS, overall survival)

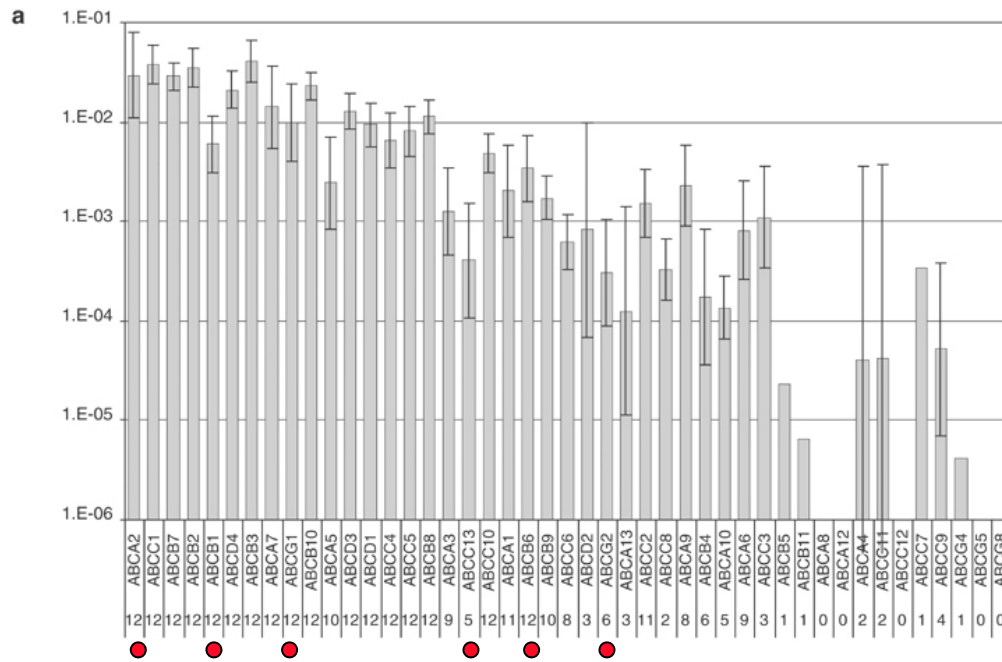
ABCB1/ABCG2/ABCC3



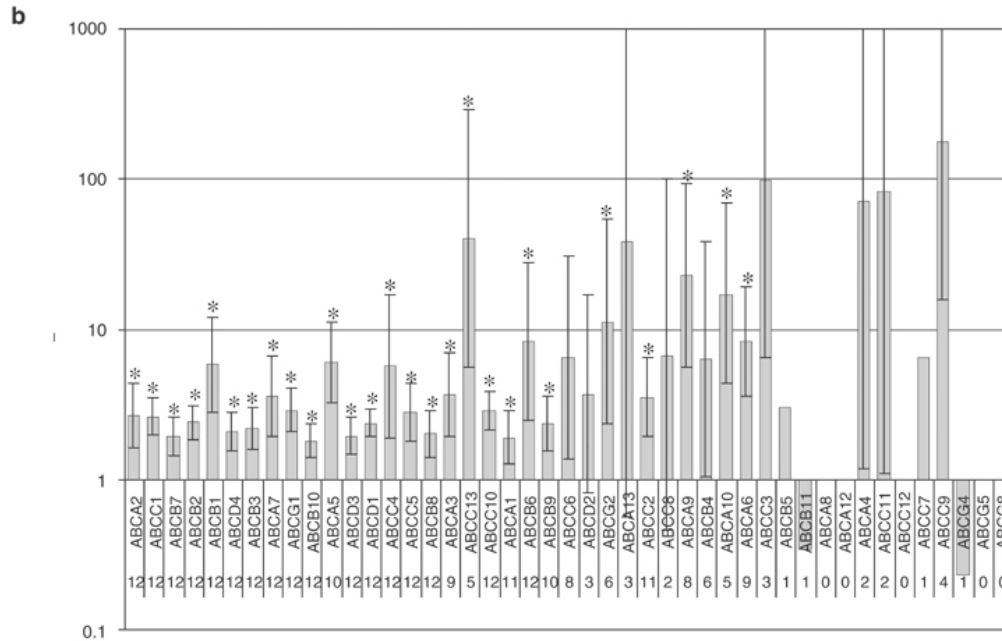
Transport Mechanisms involved in Drug Resistance

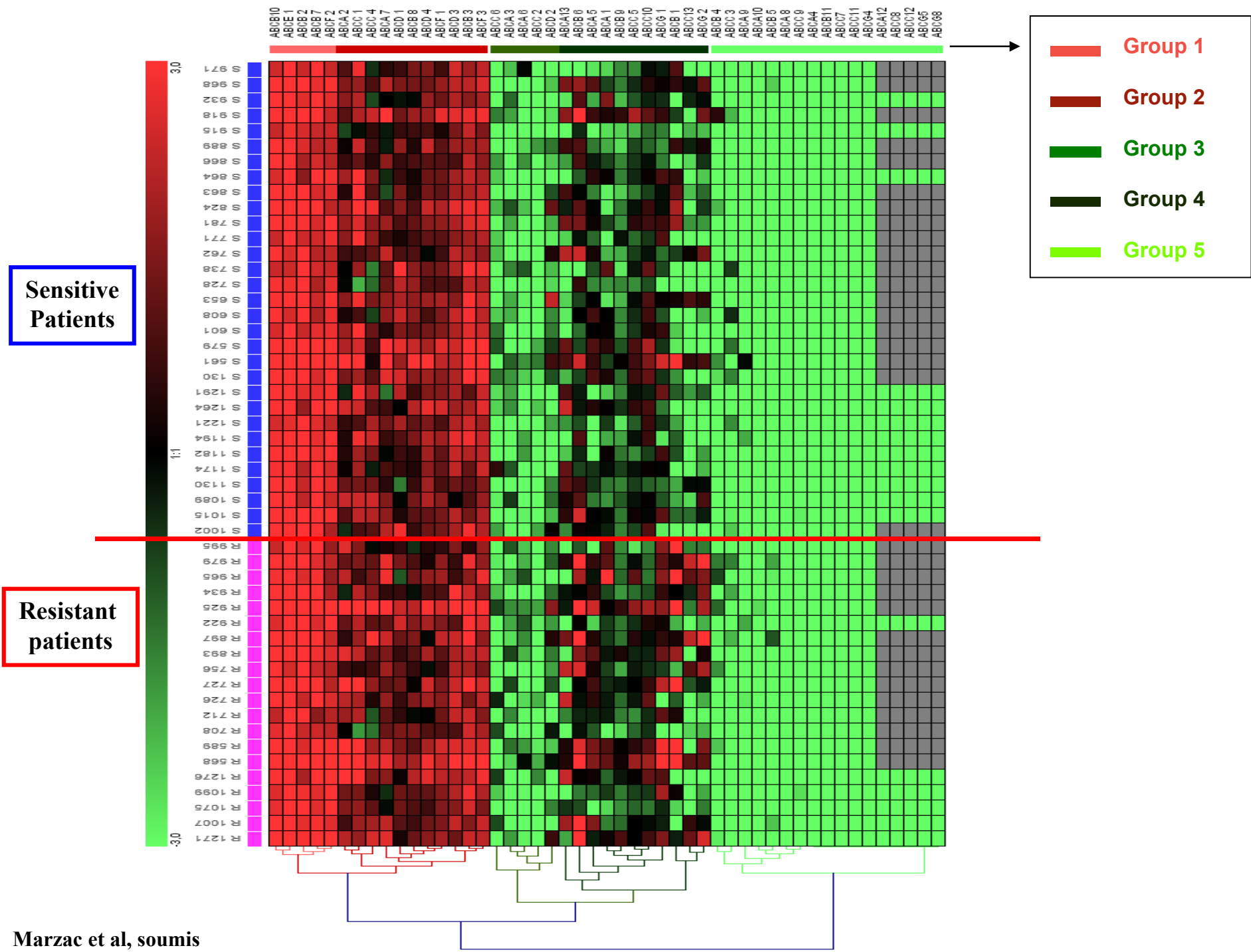


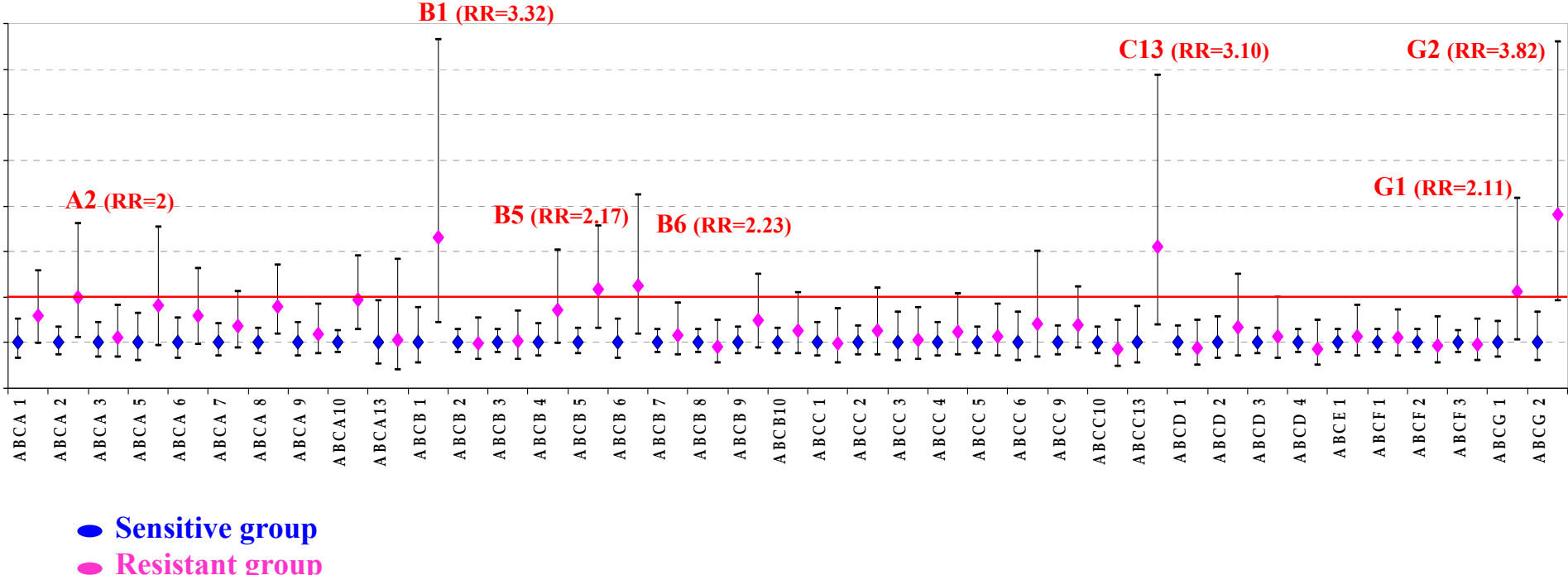
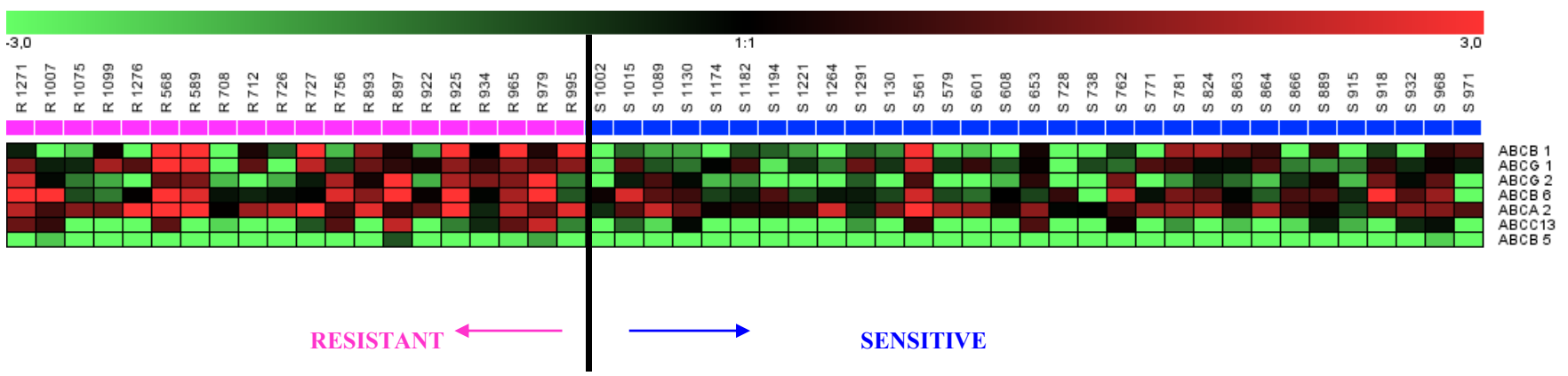
Myéloblastes

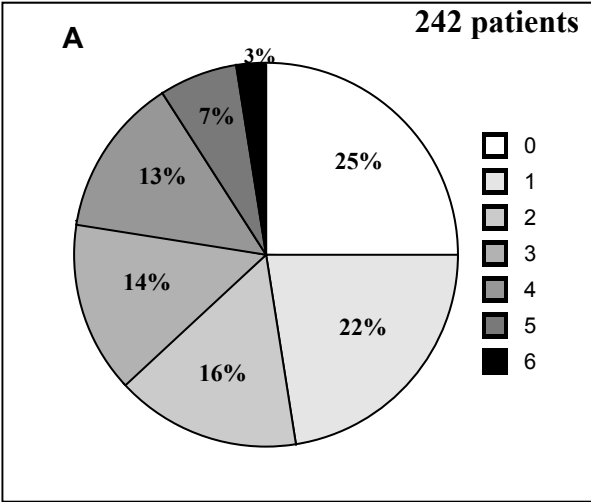


CD34+/CD38- Versus CD34+/CD38+

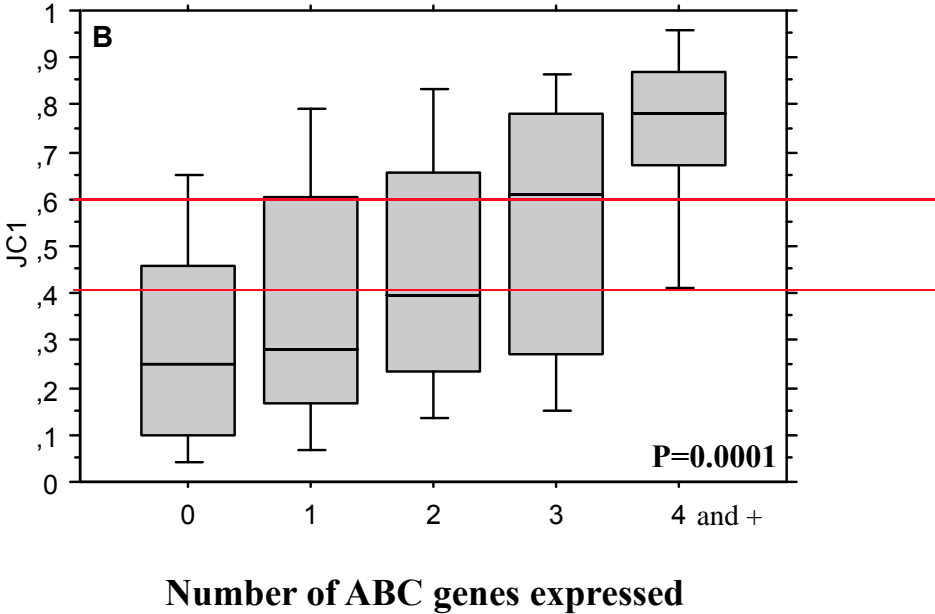








53% : ≥ 2 ABC

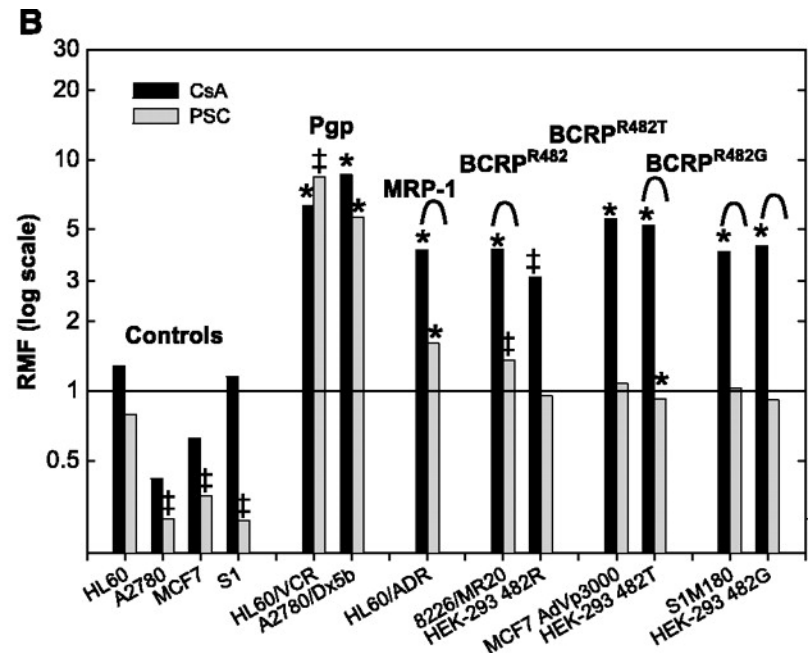
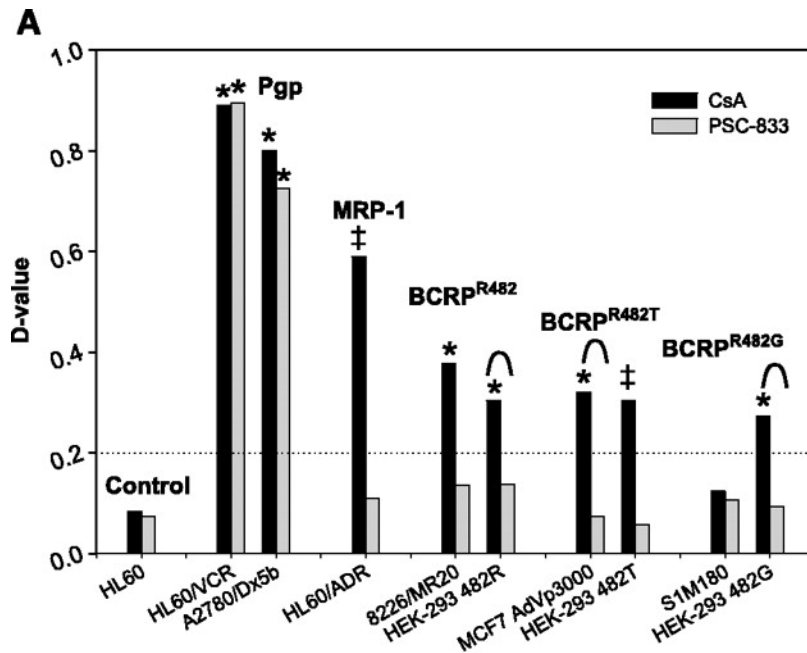


281 patients

	ABCA2	ABCB1	ABCB6	ABCG1	ABCG2	ABCC13	JC1 (ABC activity)
Resistant disease (RP ± 95% CI)	1.035 (95% CI, 0.882-1.215)	1.868 (95%CI, 1.071-3.257)	1.443 (95%CI, 0.955-2.178)	1.239 (95%CI, 1.105-1.389)	3.439 (95%CI, 1.931-6.126)	1.188 (95%CI, 0.910-1.550)	5.100 (95%CI, 1.591-16.352)
P value	P=0.67	P=0.02	P=0.05	P=0.0002	P<0.0001	P=0.20	P=0.006
CR (RP ± 95% CI)	0.984 (95%CI, 0.845-1.145)	0.590 (95%CI, 0.352-0.988)	0.808 (95%CI, 0.550-1.186)	0.835 (95%CI, 0.752-0.926)	0.368 (95%CI, 0.216-0.627)	0.887 (95%CI, 0.683-1.1151)	0.203 (95%CI, 0.070-0.588)
P value	P=0.83	P=0.04	P=0.27	P=0.0006	P=0.0002	P=0.36	P=0.003
DFS (RP ± 95% CI)	1.107 (95% CI, 1.007-1.218)	1.41 (95%CI, 0.880-2.266)	0.92 (95%CI, 0.667-1.280)	0.978 (95%CI, 0.898-1.066)	1.008 (95%CI, 0.931-1.090)	1.053 (95%CI, 0.803-1.380)	1.023 (95%CI, 0.421-2.480)
P value	P=0.03	P=0.15	P=0.63	P=0.61	P=0.85	P=0.71	P=0.96
OS (RP ± 95% CI)	1.569 (95%CI, 1.117-2.183)	1.046 (95%CI, 1.008-1.086)	1.43 (95%CI, 1.003-2.054)	1.063 (95%CI, 1.018-1.110)	1.71 (95%CI, 1.054-2.782)	0.930 (95%CI, 0.731-1.183)	2.025 (95%CI, 1.050-3.905)
P value	P=0.009	P=0.02	P=0.05	P=0.006	P=0.03	P=0.55	P=0.03

Méthodes pour contourner la chimiorésistance via les protéines ABC

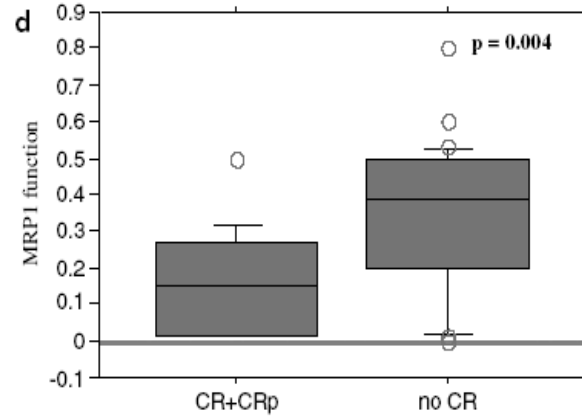
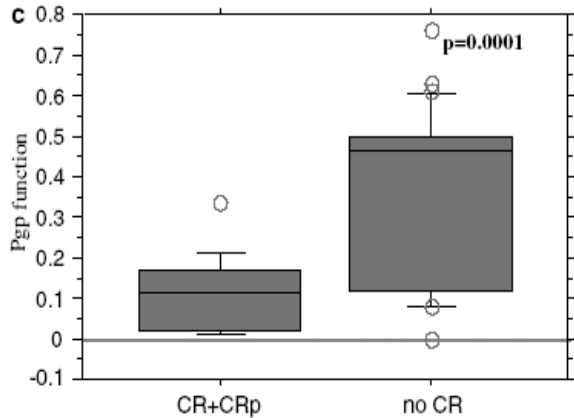
A, modulation of mitoxantrone uptake by cyclosporin A (CsA) and PSC-833 in resistant cell lines overexpressing Pgp, MRP-1, BCRP^{R482}, BCRP^{R482T}, and BCRP^{R482G}



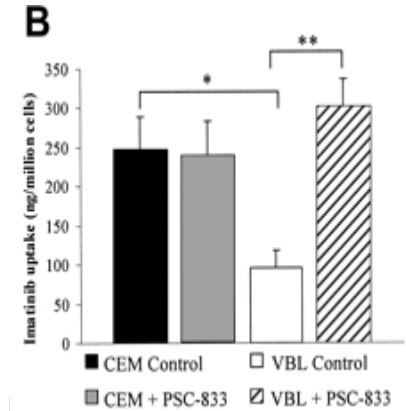
Ciclosporine A spectre plus large que le PSC833

Méthodes pour contourner la chimiorésistance via les protéines ABC

Thérapeutiques ciblées : Inhibiteurs tyrosines kinases Mylotarg®



Mylotarg

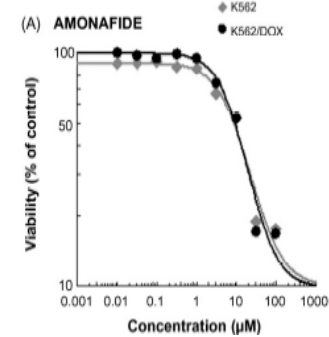
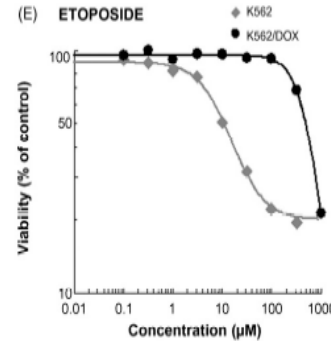
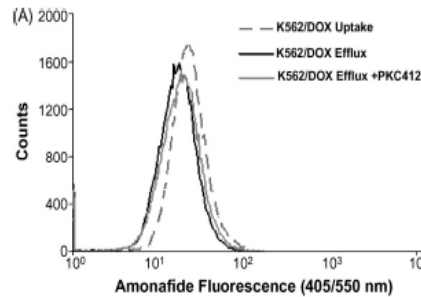


Imatinib

Taksin AL, et al 2007 ;21(1):66-71

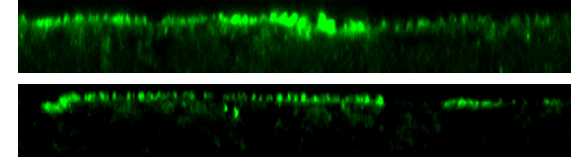
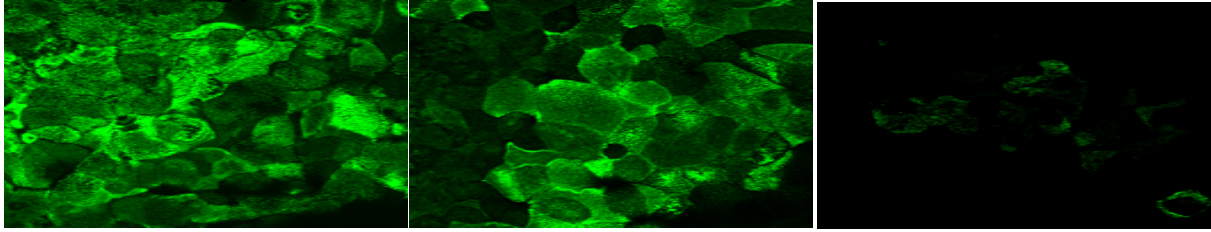
Chimiothérapie non effluées par les protéines ABC

- Fortes doses d'aracytine
- Nouvelles chimiothérapies
- Amonafide (inhibiteur topo II, non Pgp dépendant)

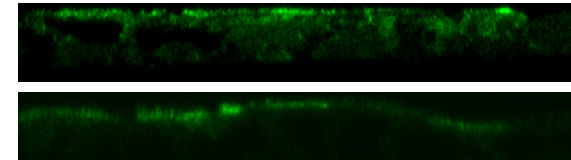
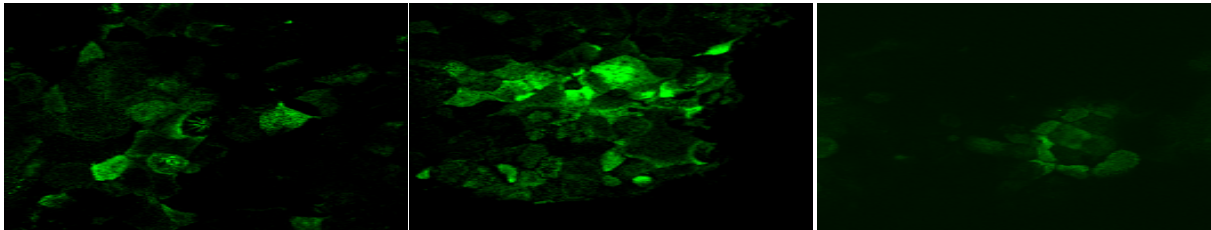


TC7
UIC2(P-gp)

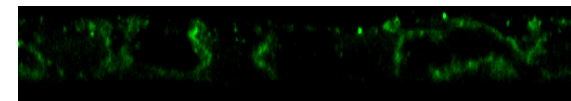
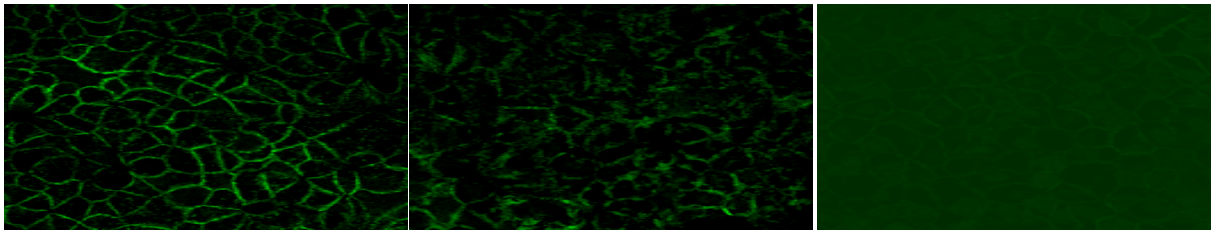
ABC et intestin



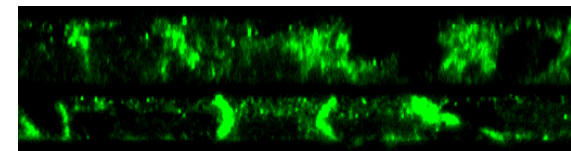
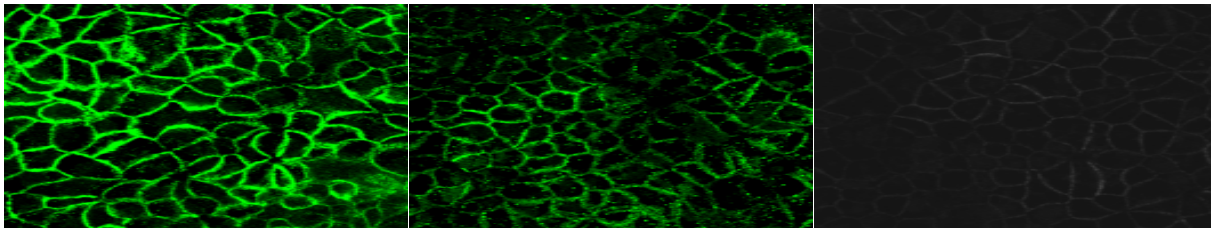
BCRP



MRP1



MRP3

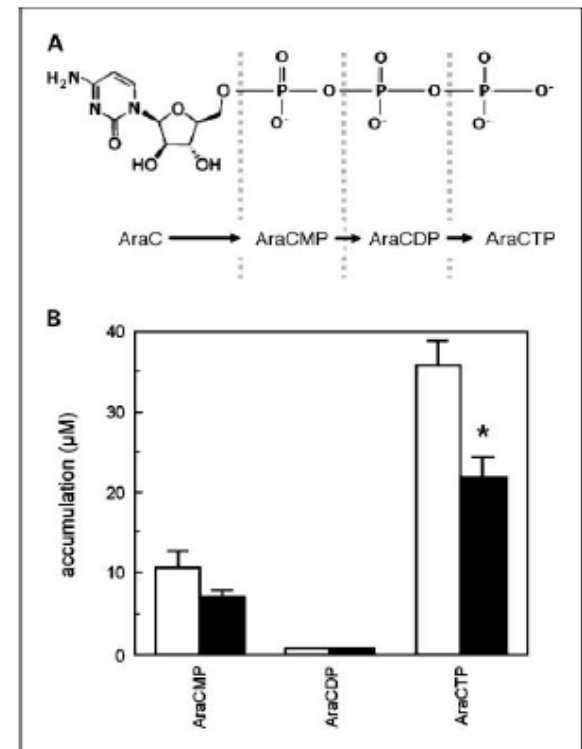
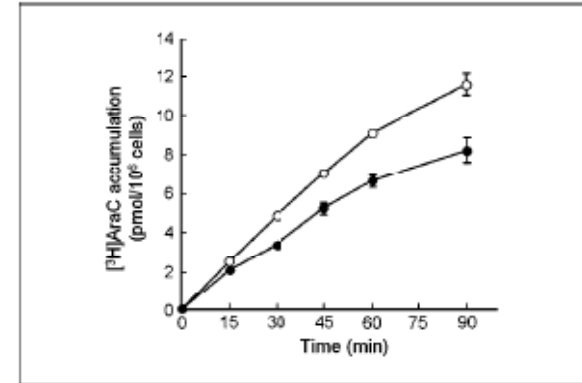
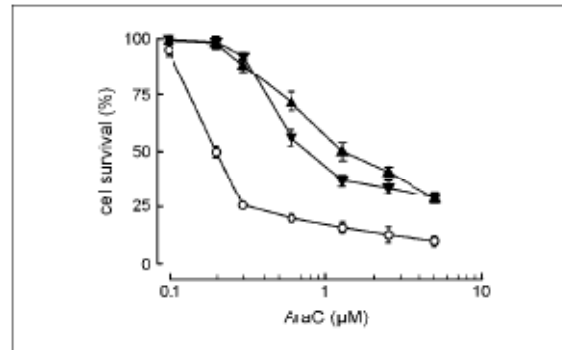
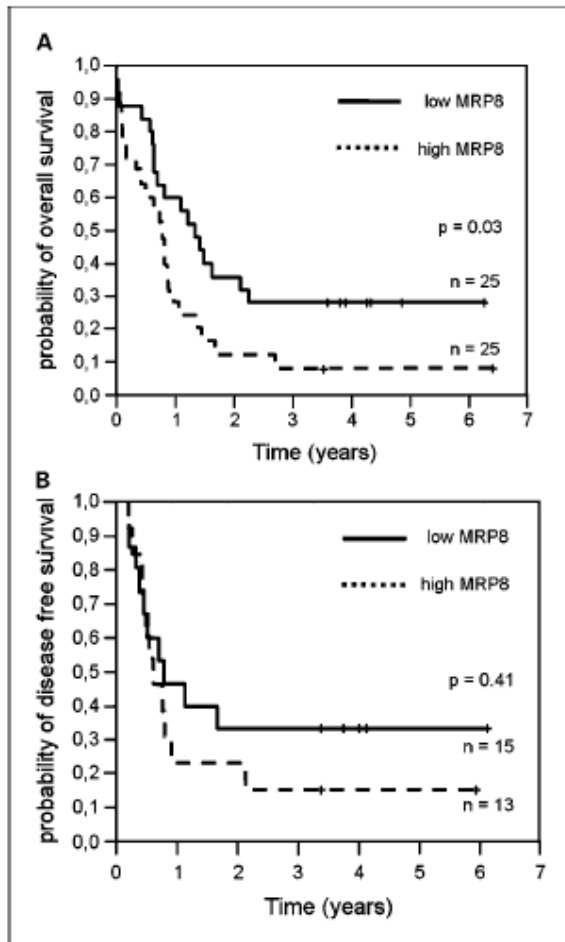


J14

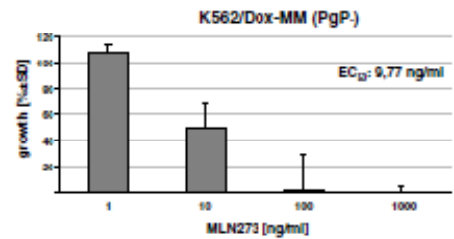
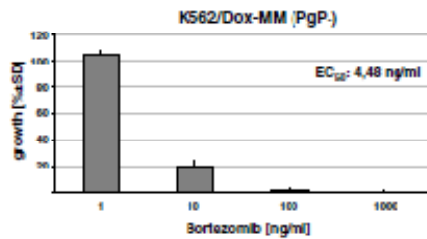
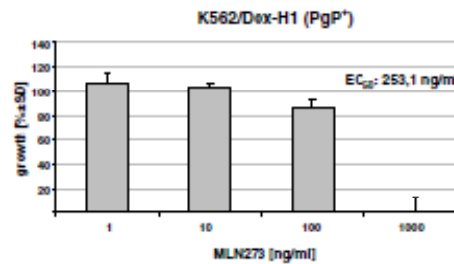
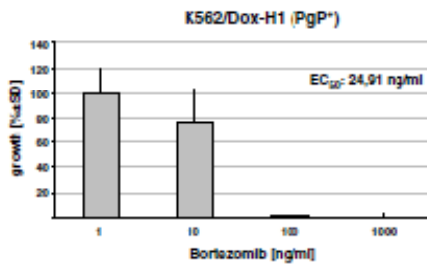
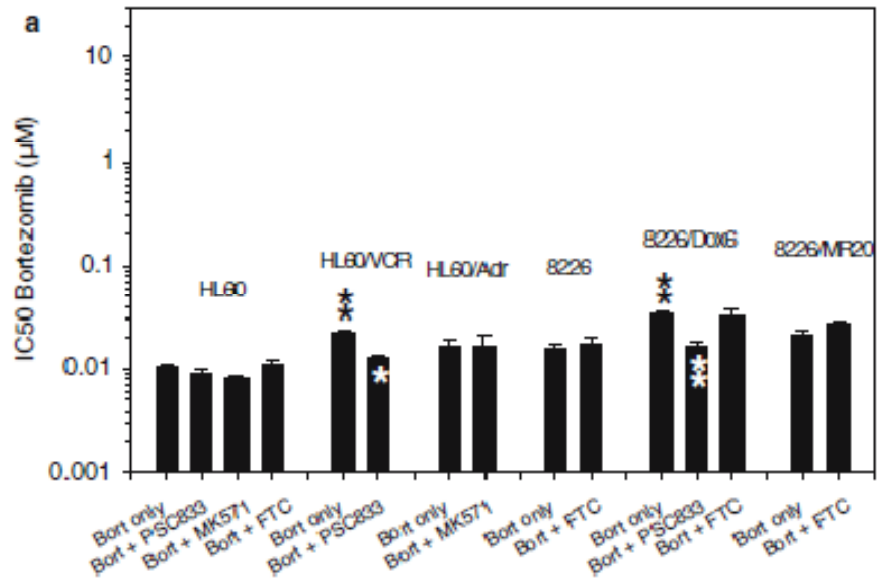
J21

J28

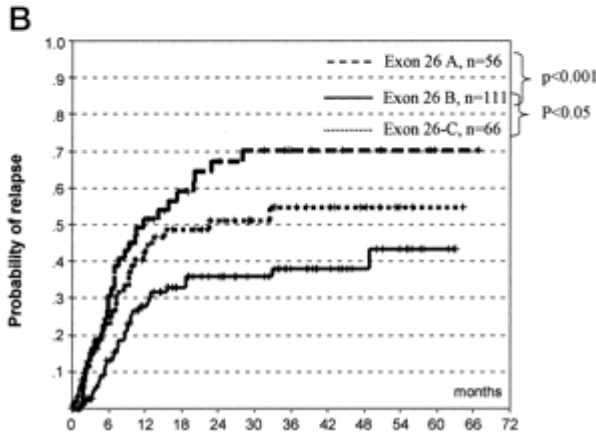
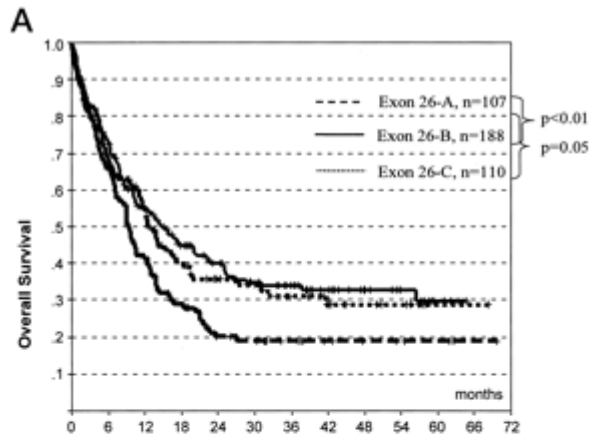
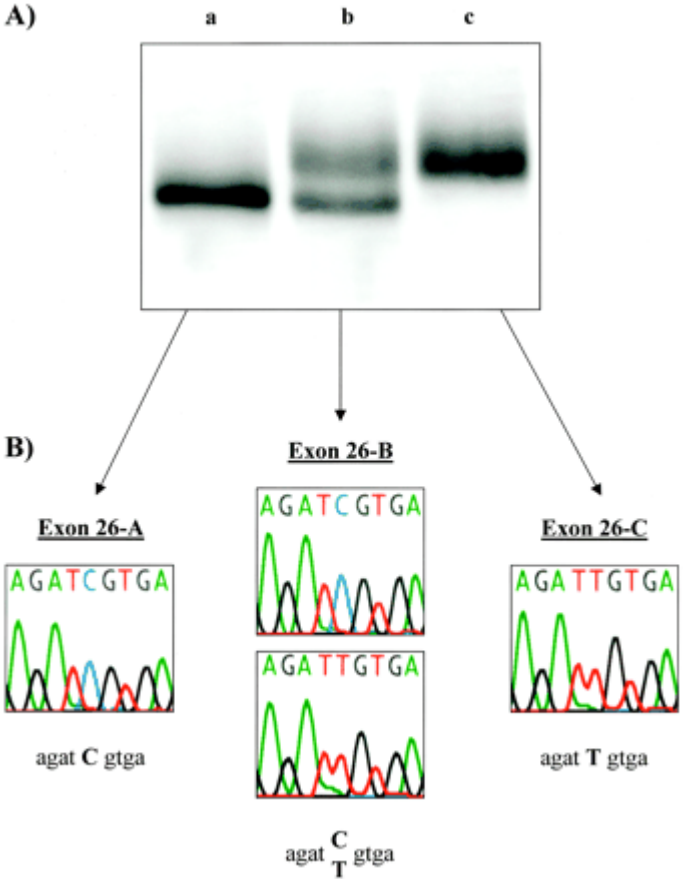
ABC et résistance à l'Aracytine MRP8 (ABCC11)



Bortezomide et ABC

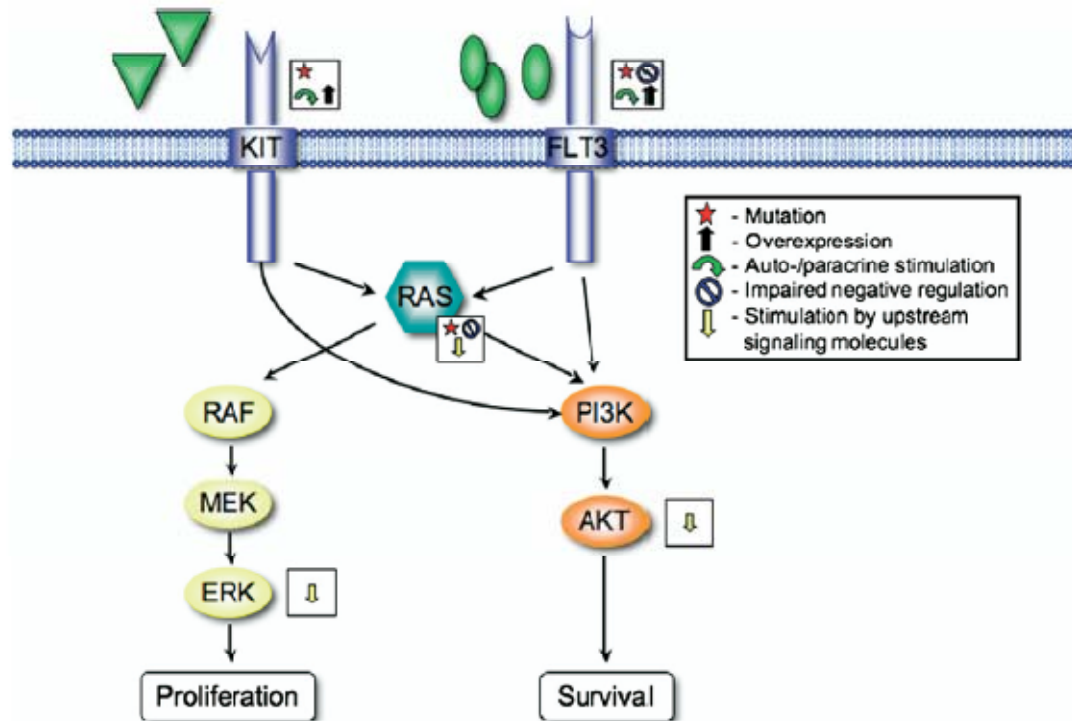


Polymorphismes ABCB1 et LAM



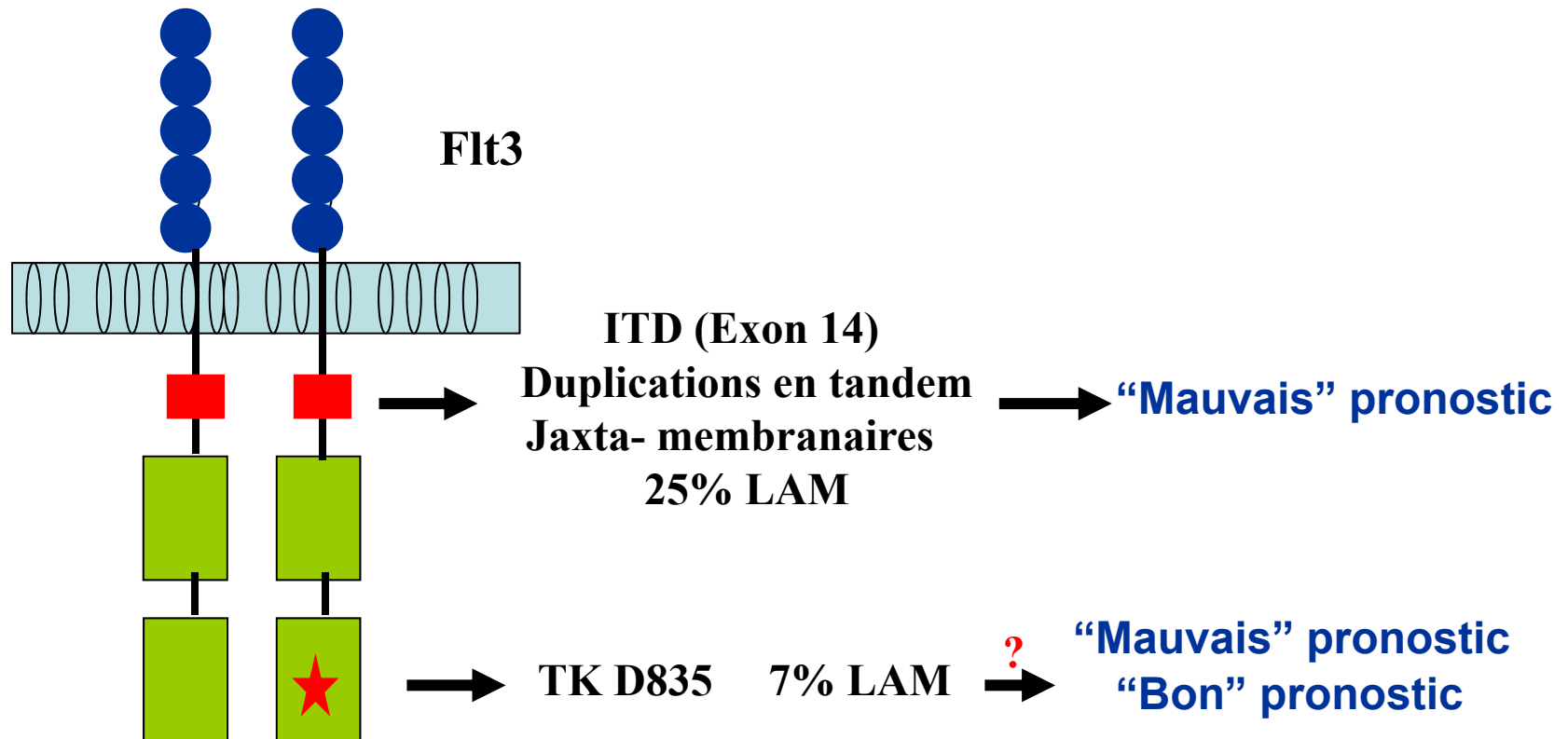
**Autres mécanismes de résistance aux chimiothérapies (tyrosines kinases...)
et intrications avec les protéines ABC**

Deregulation of Signaling Pathways in Acute Myeloid Leukemia



Flt3

- **Récepteur tyrosine kinase type III**
 - Une domaine extracellulaire
 - Une région transmembranaire
 - Une domaine juxta- membranaire (JM) (cytoplasmique)
 - Deux kinase domaines cytoplasmiques



ID1, signal de transduction et LAM

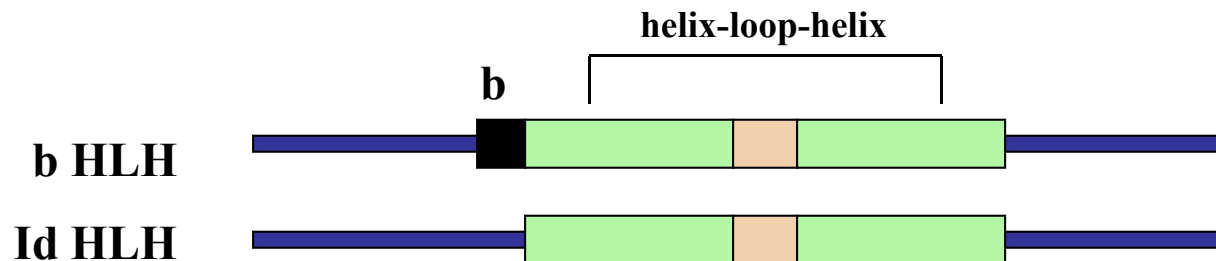
Id1 est un gène commun régulé par des tyrosines kinases oncogéniques

- **Affymetrix: Bcr-Abl, Tel-Abl, Tel-PDGFR ou FLT3-ITD dans la lignée 32Dc13 (Imatinib, MLN518)**
- **Phosphorylation Stat5**
- **Down -réguler Id1 dans la lignée K562 et Molm-14, réduit la croissance, arrête du cycle cellulaire en G0/G1, augmentation de p27, sensible à Trail induite apoptose**
- **Inhibiteur de la voie PI3K/Akt, or JAK-Stat, diminue l'expression d'Id1.**

Id protéines (Inhibitor DNA binding)

Rôle moléculaire de protéine ID1

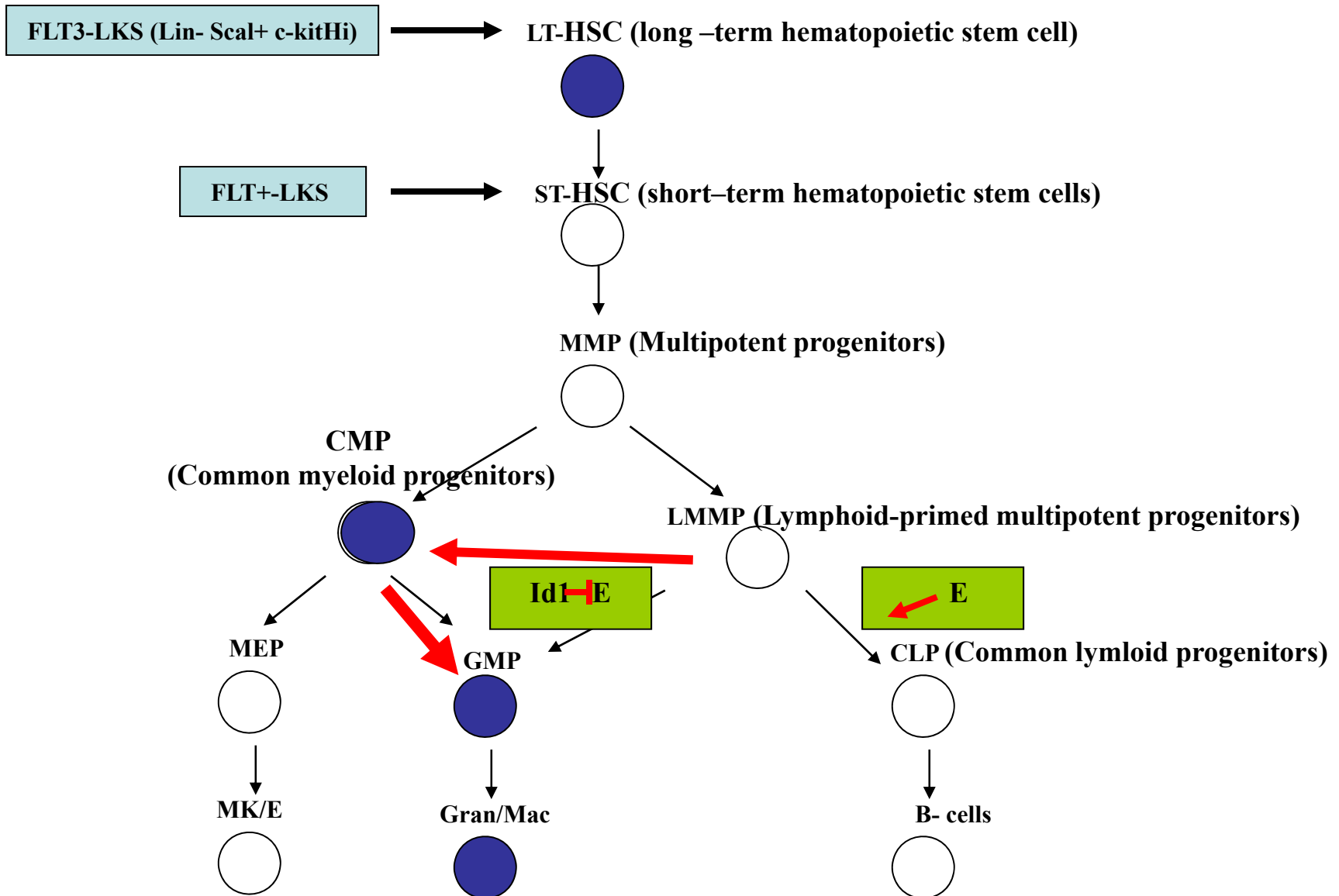
- La famille de helix-loop-helix protéines: Id protéines (Id1 – Id4) et SCL/Tal
- Former hétéro-dimère avec E protéines (basic helix-loop-helix): E2A, E2-2, HEB, inhiber la fixation de E protéines sur l'ADN
- Interaction avec non bHLH protéines: pRB, ETS



Rôles biologiques de protéine ID1

- **Bloquer la différenciation**
- **Favoriser la prolifération via l'inhibition de l'expression de p16, p21, ou p27 et la fonction de pRb**
- **Joue un rôle dans l'angiogénèse**
- **Un facteur de mauvaise pronostique dans les cancers du sein, colon, cerveau mélanome...**
- **Favoriser la métastase dans les cancers du sein, prostate, colon...**

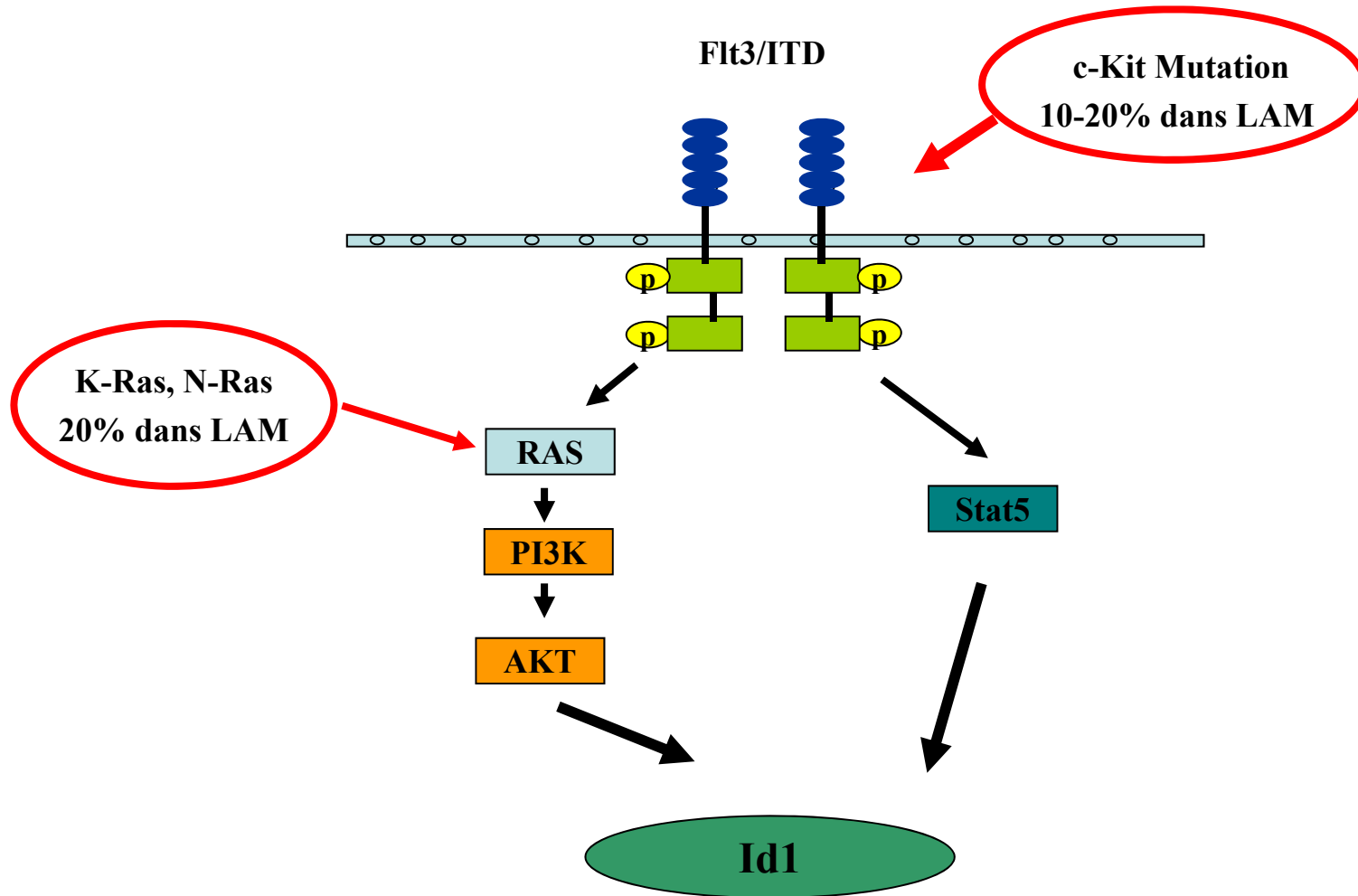
Rôle de Id1 protéines dans la régulation hématopoïèse



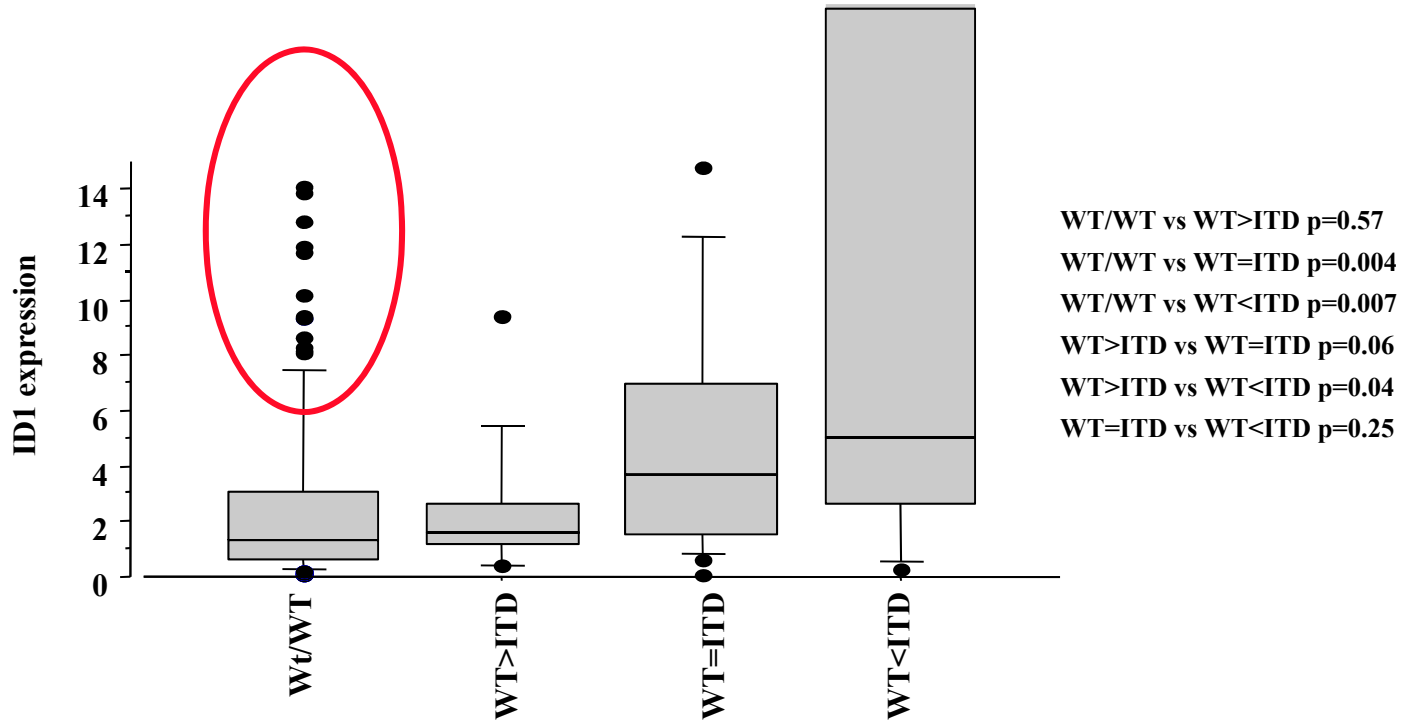
Cochrane SW et al. Blood. 2009 Jan 29;113(5):1016-26.

Balance between Id and E proteins regulates myeloid-versus-lymphoid lineage decisions.

Activation d'Id1

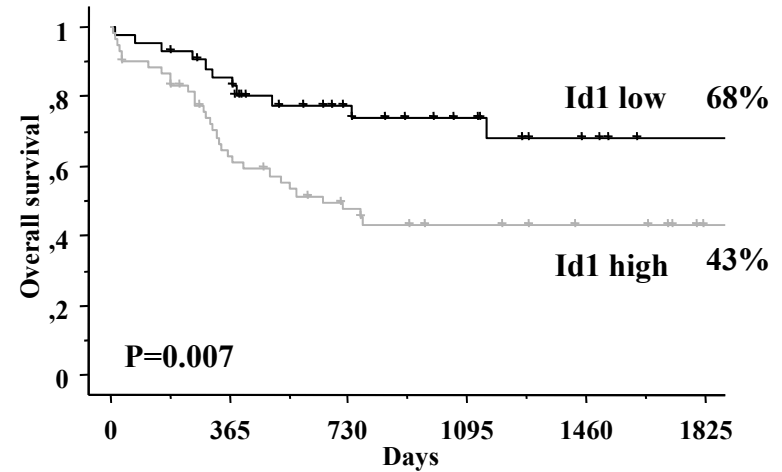
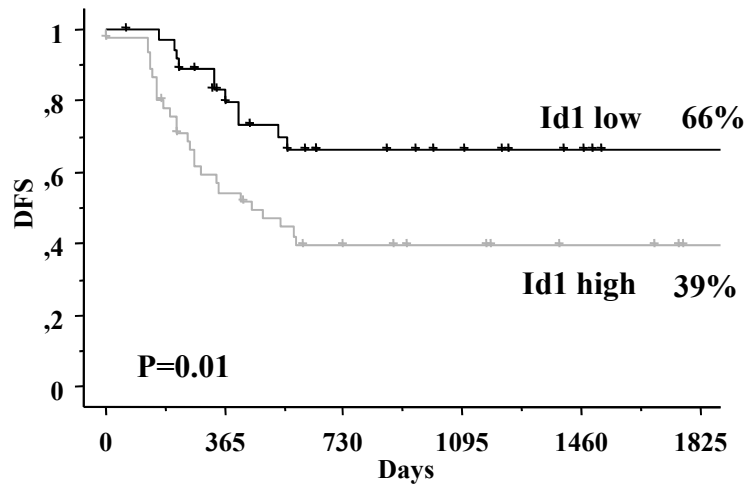


Id1 et leucémie aiguë myéloblastique

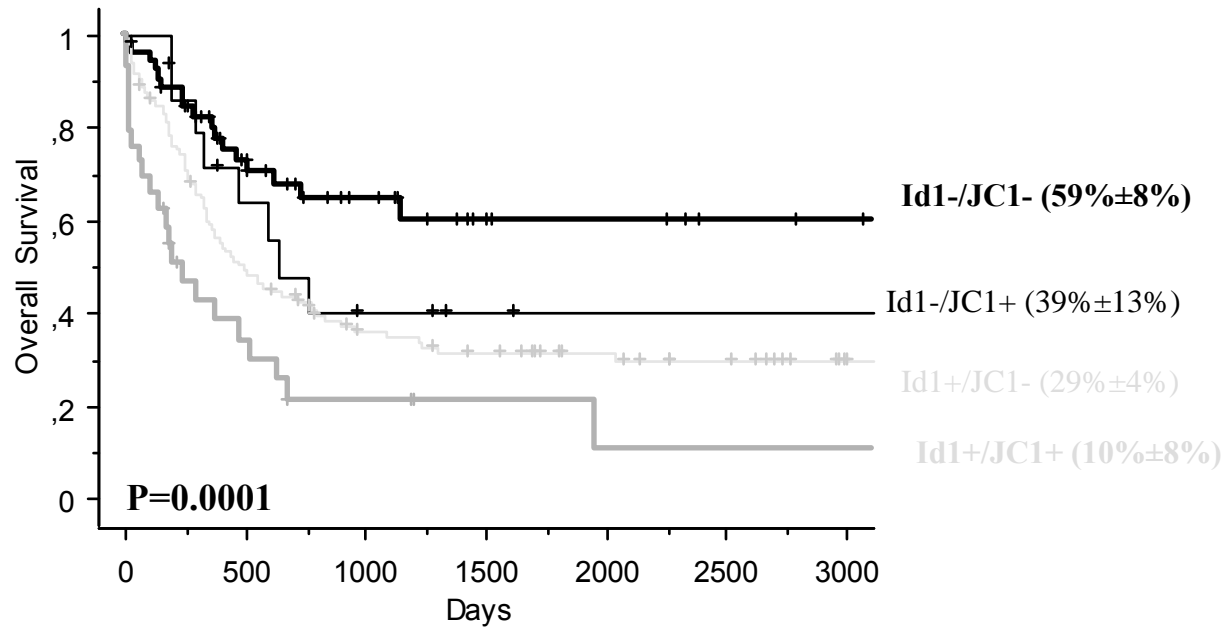


	WT/WT	WT>ITD	WT=ITD	WT<ITD
Id1 expression <1	76	2	2	1
Id1 expression ≥ 1	121	9	18	8

Id1 et leucémie aiguë myéloblastique



ABC Id1 et tyrosines kinases



Taux de RC 82% 71% 68% 48%

ABC et Flt3 ITD

	ABCA2	P Value	ABCB1	P Value	ABCB6	P Value	ABCC1 3	P Value	ABCG1	P Value	ABCG2	P Value
FLT3	1.39±1.7	P=0.41	1.83±4.7	P=0.65	0.45±0.6	P=0.00	0.47±1.0	P=0.02	3.01±3.5	P=0.79	0.90±2.2	P=0.03
No ITD	4		7		5	2	1		4		1	
ITD	1.05±1.1		1.45±5.6		0.11±0.1		0.07±0.1		2.85±2.4		0.12±0.1	
	1		3		0		5		5		4	

Sur 171 patients 4 étaient JC1+ et Flt3 ITD+

Conclusions

Plusieurs ABC impliquées : importance relative (ABCB1 ?)

Facteur pronostique important

ABC : Inhibition par un modulateur à large spectre (CsA) à réserver aux LAM de mauvais pronostic ou traitements non efflués par les ABC (Amonafide....)

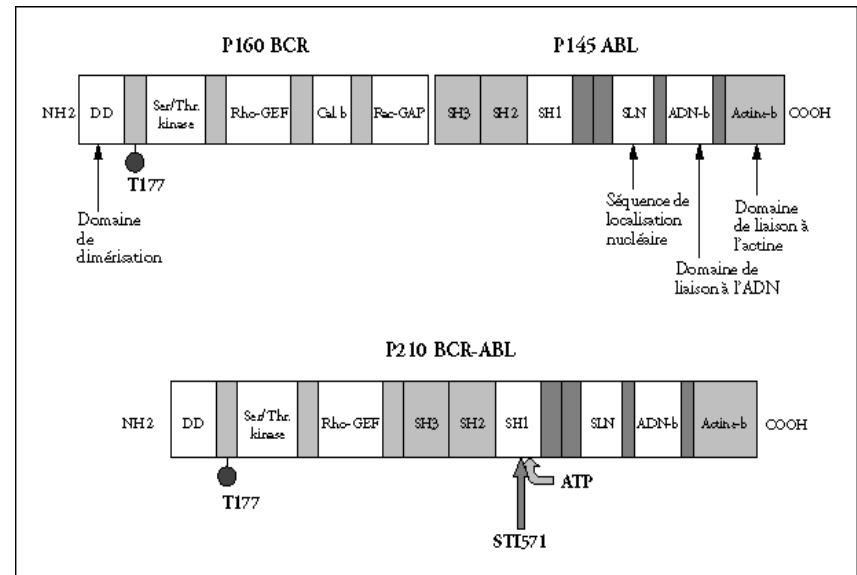
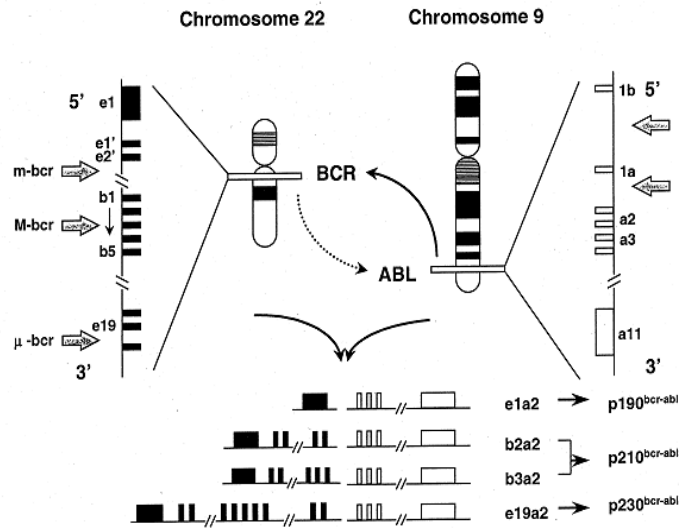
Thérapeutiques ciblées (Mylotarg, glivec, anti Flt3/ITD.....)

Mais ABC Effluent hors de la cellule des thérapeutiques ciblées (Mylotarg, glivec, anti-Flt3....).

Nouvelle thérapeutiques ciblées : Inhibition Id1 (dérivés du cannabis....).

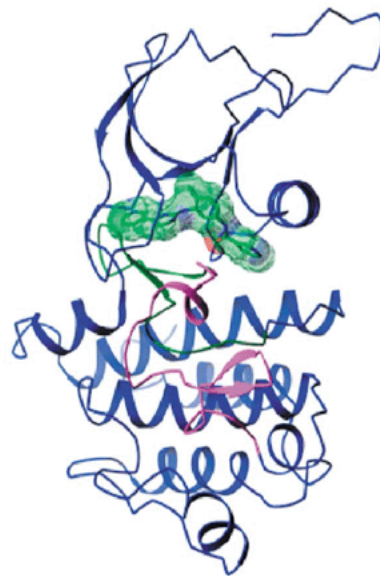
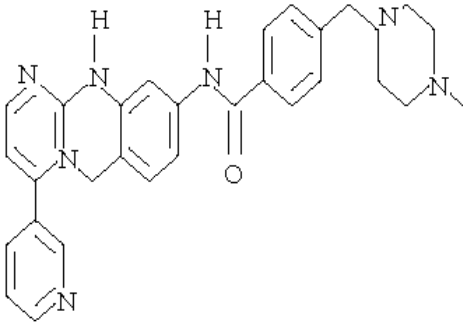
Thérapeutiques ciblées : le STI571 (imatinib, Glivec)

- Développé pour inhiber la thyrosine kinase de bcr/abl, protéine chimérique de la LMC



STI571 (Glivec®) dans la LMC

- Le STI571 empêche la fixation de l'ATP, donneur de P, sur bcr-abl. Se prend par la bouche.
- Peu d'effets secondaires



Réponses au traitement par le STI571 chez des patients résistants/intolérants à l'interféron

	P chronique	P Accélérée	P
Blastique			
Réponse hématologique	415 (91%)	125 (69%)	66 (29%)
- complète	415 (91%)	61 (34%)	16 (7%)
- Retour à une phase chronique	43 (19%)		
Réponse cytogénétique	248 (55%)	43 (24%)	36 (16%)
- complète	164 (36%)	30 (17%)	15 (7%)
- partielle	84 (19%)	13 (7%)	21 (9%)

STI (Glivec®) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

- Le STI571 inhibe aussi la phosphorylation induite par le récepteur c-kit
- C-kit est muté dans la majorité des GIST
- Le STI571 est actif chez 65% des patients

79% si mutation exon 11 48% des mutations exon 9 19% si pas de mutation



Avant STI



Après STI

Familles de cytostatiques

« classiques »

- Agents provoquant cassures et liaisons inter-brins d 'ADN:
 - Agents alkylants (l 'ADN): Chloretamine, melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide, busulphan
 - Agents « pseudo »alkylants : BCNU, CCNU, sels de platine, procarbazine, dacarbazine (DTIC), radiothérapie
- Antibiotiques: liaison à l 'ADN, à la topoisomérase II, forment des radicaux libres: doxo/dauno/idarubicine, mitoxantrone, bléomycine, dactinomycine, mitomycine C
- Alcaloïdes de plantes : liaison aux microtubules (poison du fuseau):
 - vinca-alcaloïdes: vincristine, vinblastine;
 - taxols
 - liaison à topo II : - epipodophyllotoxines : etoposide (VP16), VM26
- Antimétabolites: analogues de métabolites nécessaires à prolifération:
 - methotrexate, 5FU, HU, AraC, 6-TG, 6-MP, fludarabine, 2CdA

EXPRESSION DU GENE

MDR1

TISSUS NORMAUX

TISSUS TUMORAUX

GLANDE SURRENALE

PHEOCHROMOCYTOME

COLON

ADENO K COLIQUE

REIN

ADENO K RENAL

FOIE

HEPATOME

UTERUS GRAVIDE

HEMATOSARCOME

NEUROBLASTOME

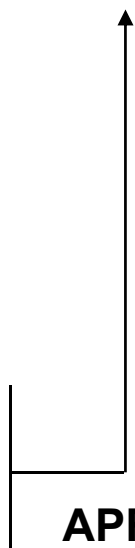
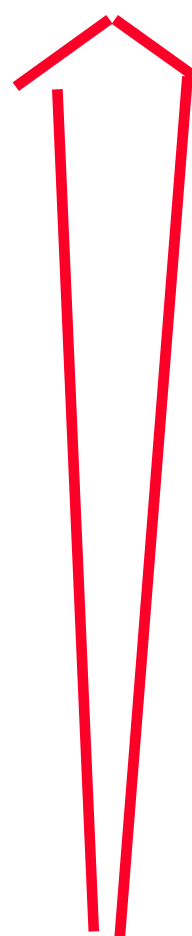
**OVAIRE, ESTOMAC
MOELLE OSSEUSE,
RATE, GG, MUSCLE....**

OVAIRE, SEIN

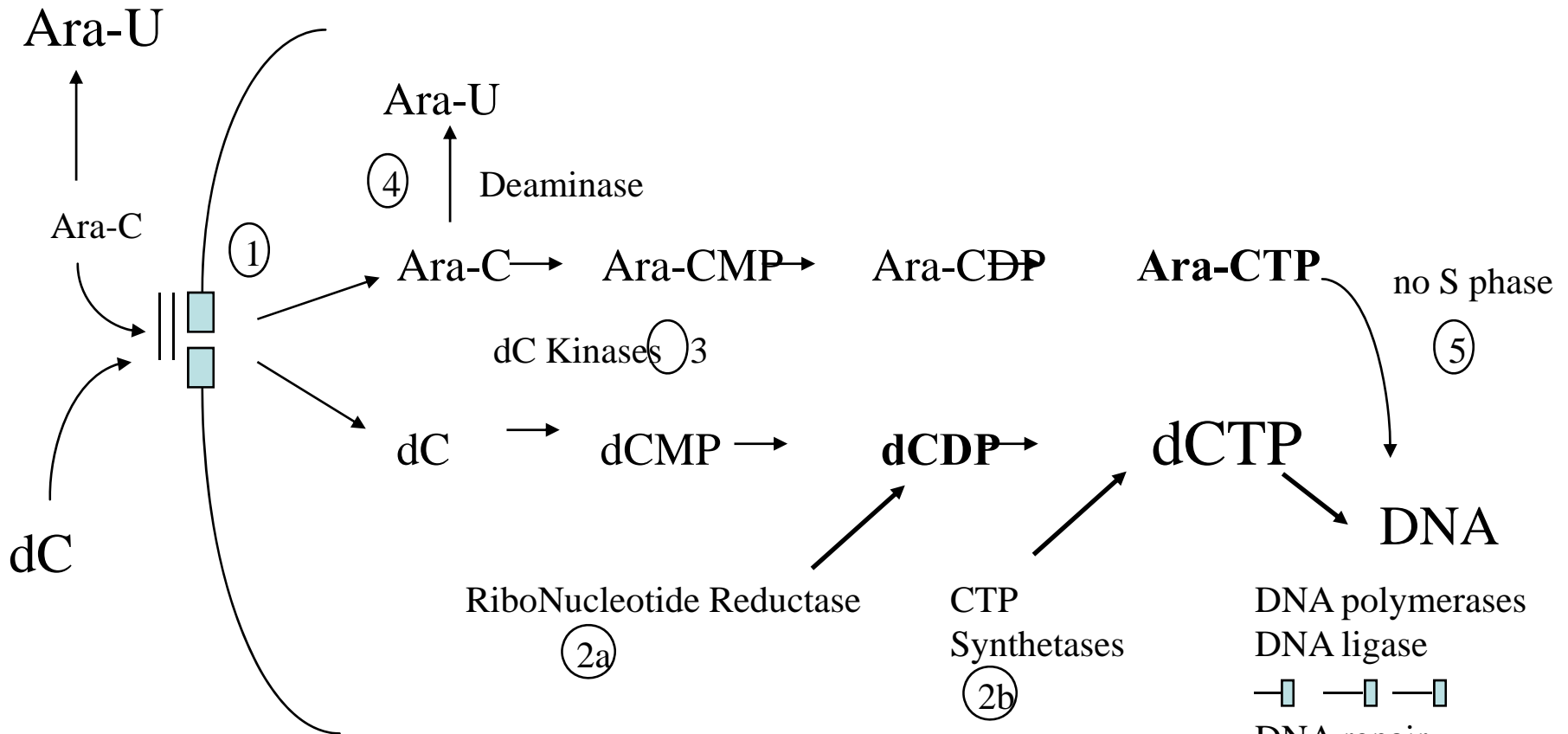
MELANOME

APRES

TT



Résistance à l' Ara-C



1: low number/non functional nucleoside transporters

2a and 2b : increased concentrations of dCTP

3: decrease of Ara-C phosphorylation by decrease of dC kinase activity

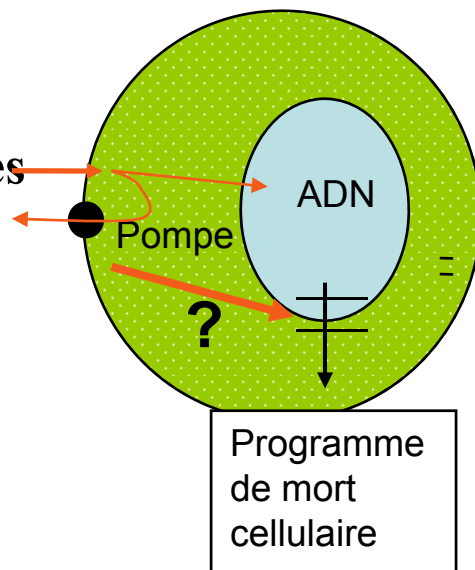
4: increase deaminase activity

5 : “distal resistance”

(5)
DNA polymerases
DNA ligase
—□ —□ —□
DNA repair
anti-apoptose
processes

P-gp et Apoptose induite par des cytostatiques non efflués par la P-gp

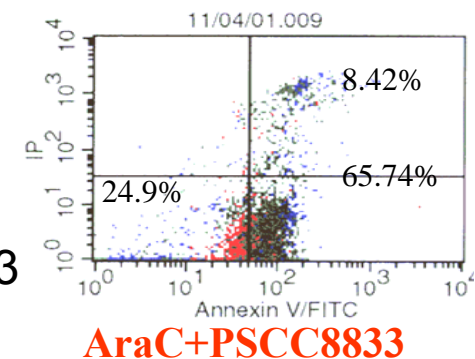
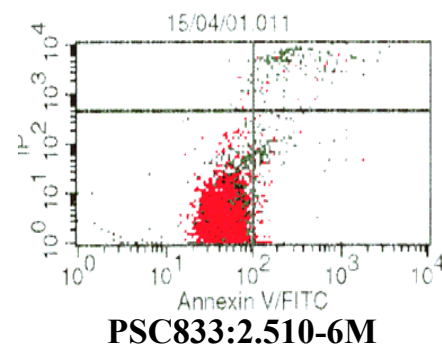
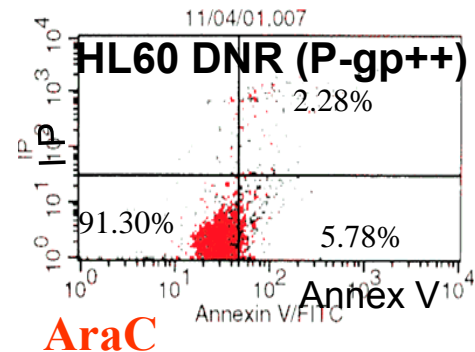
Chimiothérapies



Les cellules de lignées et de LAM exprimant la P-gp sont moins sensibles à l'apoptose induite par des agents non efflués par P-gp que Les cellules P-gp(-) (Johnstone, 1999, Pallis, 2000)

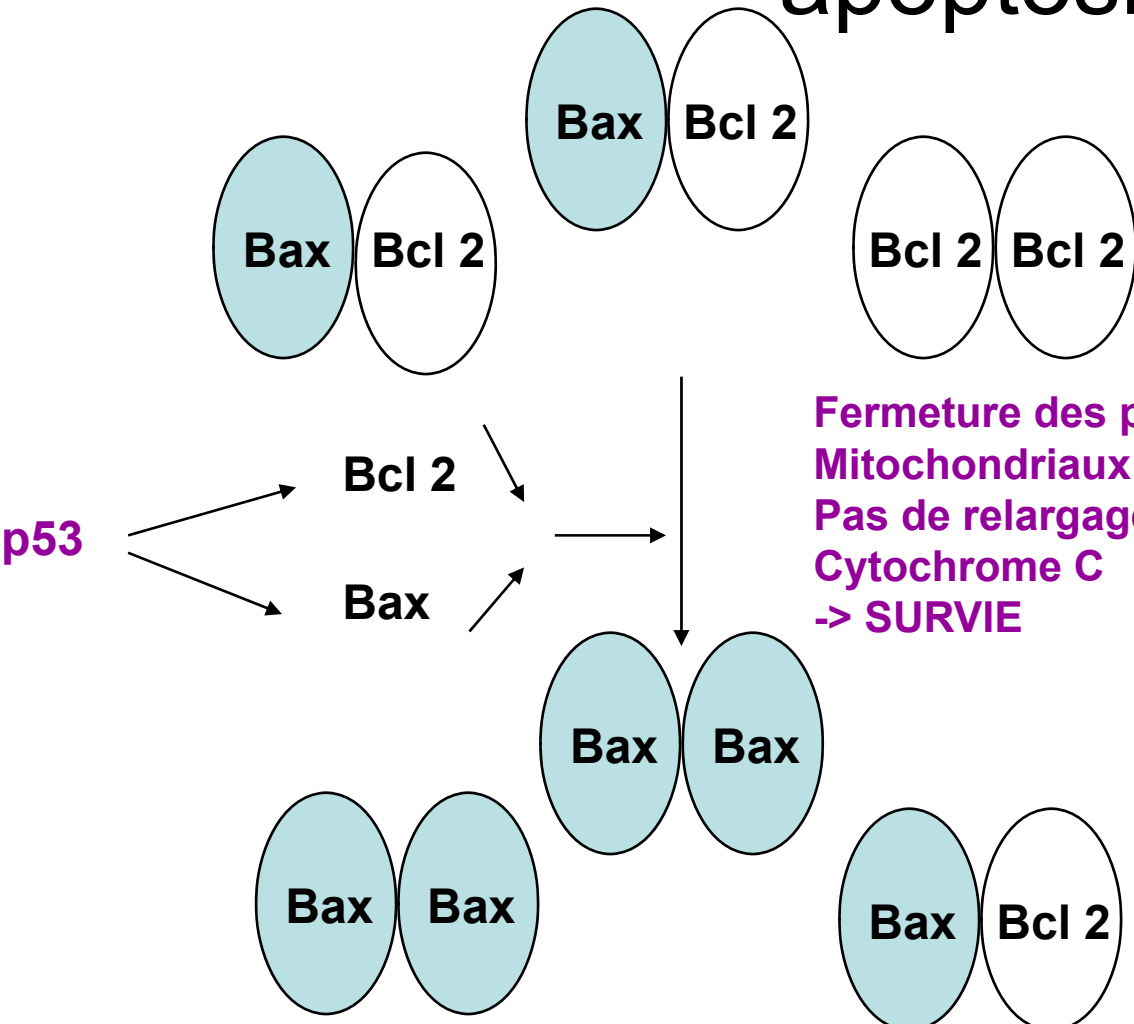
Projet: Déterminer les mécanismes
À l'origine de cette résistance

- Modification de l'expression des gènes impliqués dans le déclenchement de l'apoptose en présence de PSC833 (puces Affimetrix)
- Modifications de la composition membranaire
- Rôle des sphingomyélines/céramides



Apoptose restaurée par
le PSC833, inhibiteur de P-gp

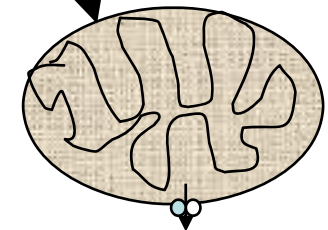
Bcl-2 family and drug induced apoptosis



**Fermeture des pores Mitochondriaux:
Pas de relargage de Cytochrome C
-> SURVIE**

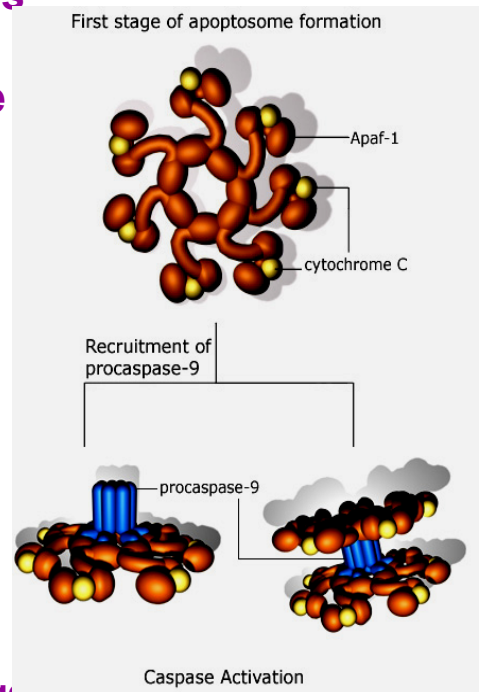
Ouverture des pores Mitochondriaux:Relargage De Cytochrome C -> apoptose

Chimiothérapies (stress++)



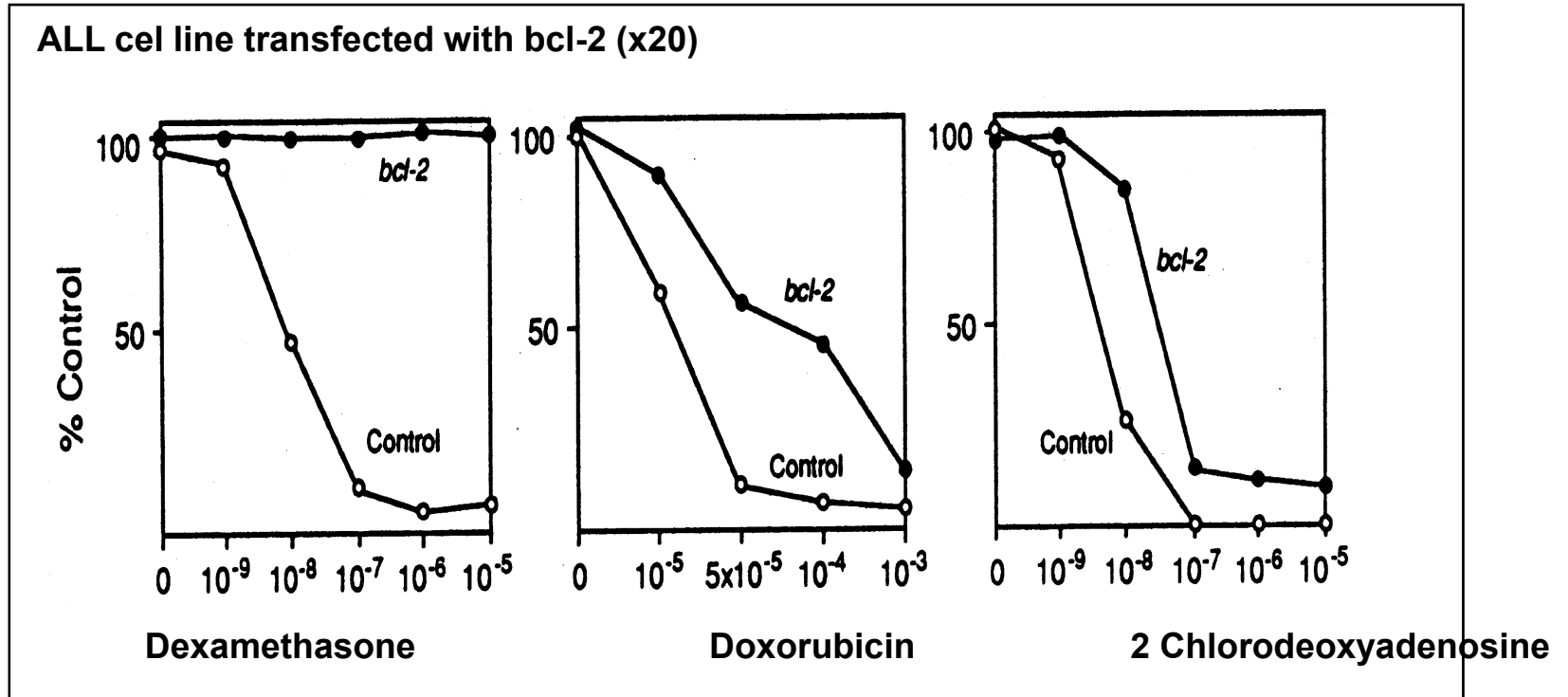
mitochondrie

Cytochrome C



Caspase Activation
Caspase 3 → Protéolyse

Transfection Bcl-2 et Résistance aux Cytostatiques



=> la protection par bcl-2 vis à vis de l'apoptose varie selon les cytostatiques

Valeur Prognostique de Bcl-2 dans les Cancers Humains

Type of Tumor	Bcl-2 Method	No Cases	Clinical Endpoint	Result
Non Hodgkin Lymphoma (low grade)	cytogenetic (t(14;18) (bcl-2 translocation))	33 / 206 (16%)	Survival	p = 0.01
Non Hodgkin Lymphoma (low grade)	Immuno Histo Chemistry	55 / 64 (85%)	Survival	p = NS
Acute Myeloid Leukemia	Flow Cytometry	28 / 82 (34%)	CR / Survival	p < 10 ⁻⁵ / p=0.005
Breast Cancer	Immuno Histo Chemistry	122 / 283 (43%)	Survival	p = 0.0005
Lung Cancer	Immuno Histo Chemistry	25 / 115 (22%)	Survival	p = NS

Mécanismes de résistance selon les familles de cytostatiques

Drug	Uptake	Efflux	Enzymes	Target	DNA Repair	Apoptosis
Anthra-cyclins		++		+/-	+	++
Vinca-alkaloids		++		+		+
Epipodophyllotoxins		+		+	+	+
Anti-metabolites	+		++	+		+/-
Alkylating agents			+(GST)		++	+
Cisplatin	+?	+?	+(GST)		++	+

NPM1 (Nucleophosmin)

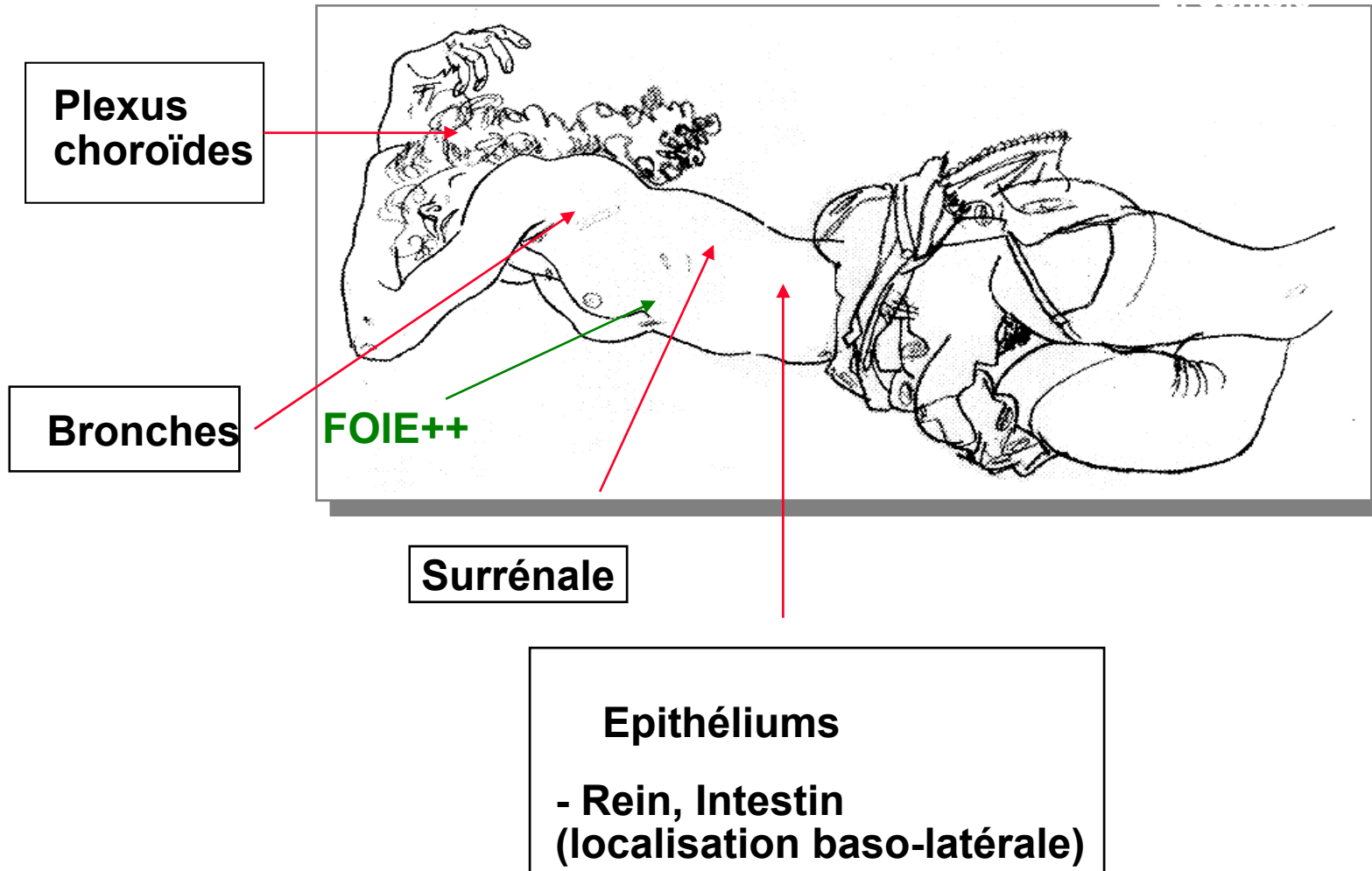
- Chaperone molécule
- Empêcher l'agrégation protéique dans le noyau
- Réguler l'assemblage et le transport de particule de pre- ribosome

Mutations dans LAM

Type of mutation	Sequence	Predicted Protein	
Wild type	gatctctg... .gcagt....ggaggaagtctctttaagaaaatag	DL WQWR KSL	tryptophan
Mutation A	gatctctg tctg gcagt....ggaggaagtctctttaagaaaatag	DLCLAVEEVSLRK	72-80%
Mutation B	gatctctg catg gcagt....ggaggaagtctctttaagaaaatag	DLCMAVEEVSLRK	8-12%
Mutation C	gatctctg cgtg gcagt....ggaggaagtctctttaagaaaatag	DLCVAVEEVSLRK	
Mutation D	gatctctg cctg gcagt....ggaggaagtctctttaagaaaatag	DLCLAVEEVSLRK	5-7%
Mutation E	gatctctg... gcagt ctcttgcce aagtctctttaagaaaatag	DLWQSLAQVSLRK	
Mutation F	gatctctg... .gcagt cctggaga aagtctctttaagaaaatag	DLWQSLEKVSLRK	

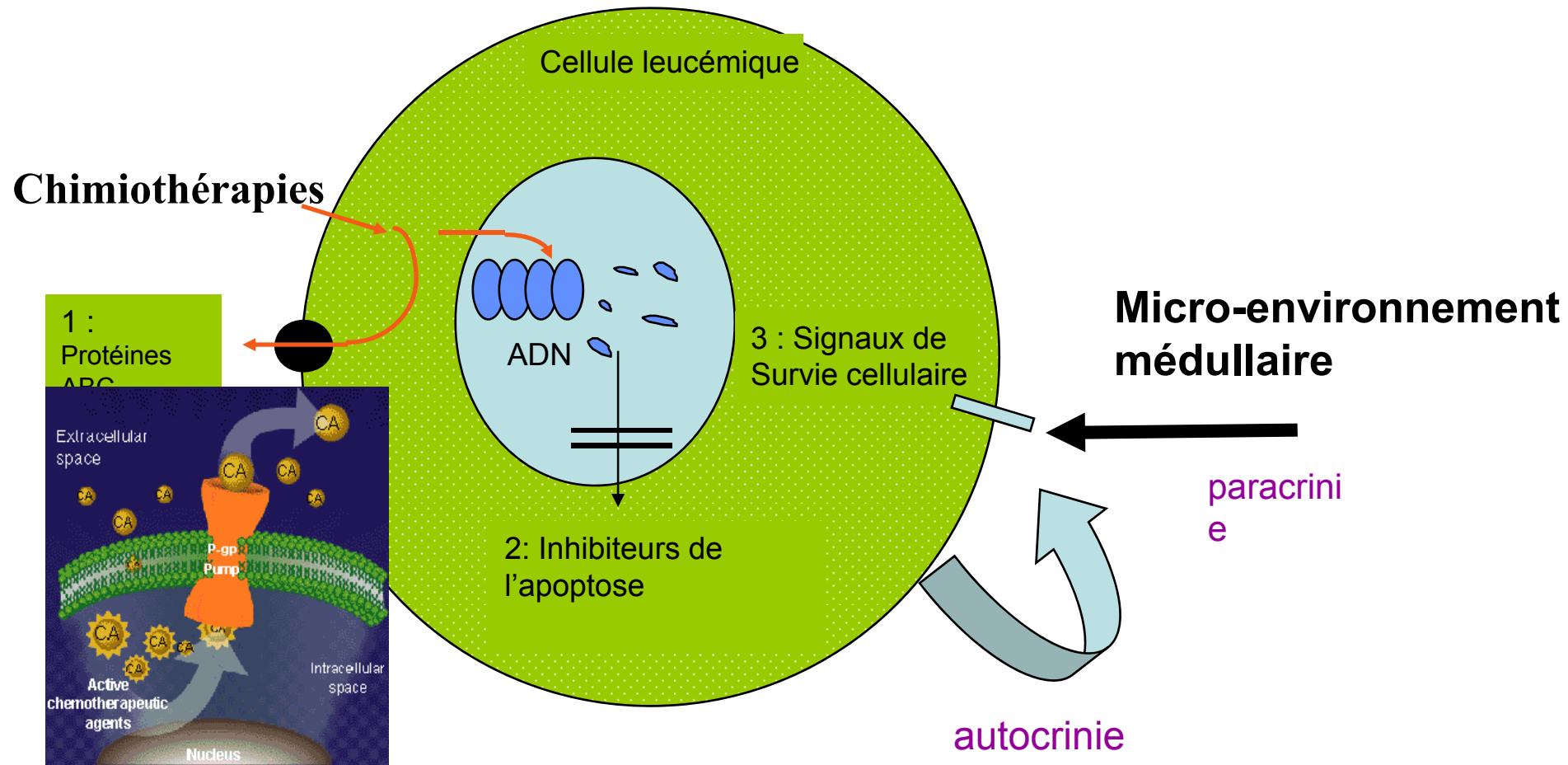
85%-99% de mutation de type A, B et D

Localisation de MRP1 et MRP2



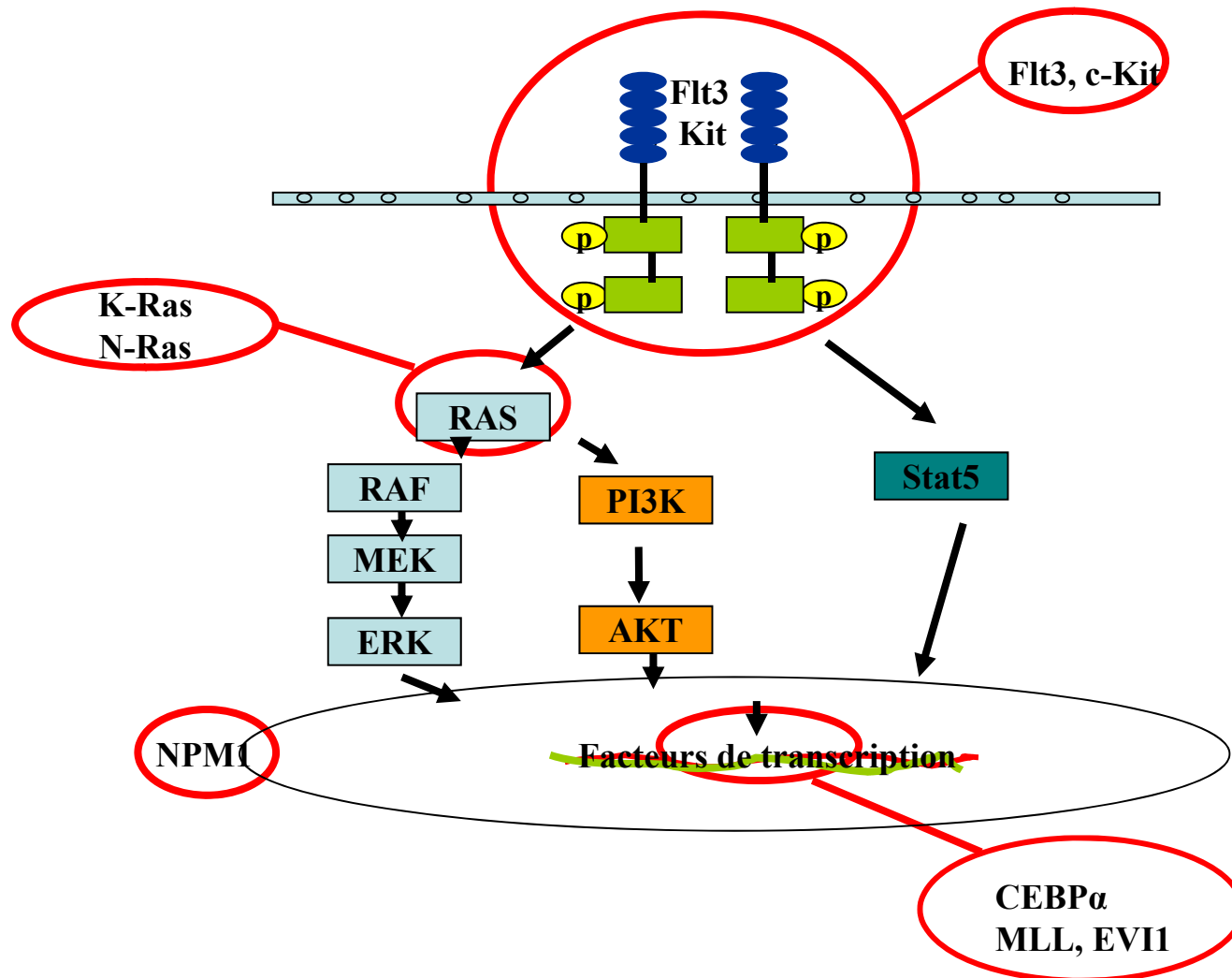
Survie des cellules leucémiques

Mécanismes de résistance à la mort « spontanée » ou induite



Anomalies moléculaires des LAM

(Deux groupes)



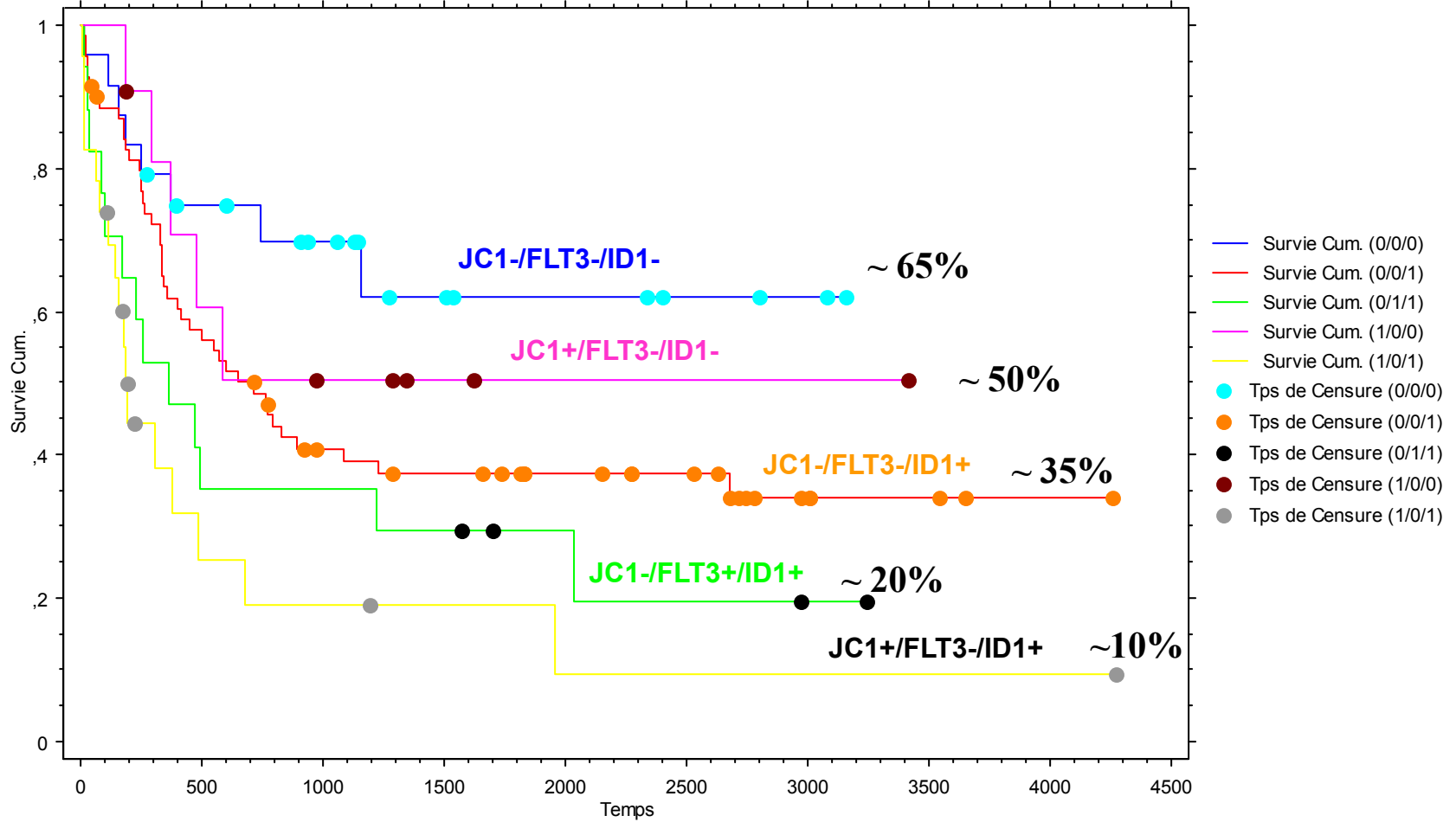
ABC Id1 et tyrosines kinases

Kaplan-Meier Graphe de Survie Cum. pour survie temps

Variable censure : survie etat

Facteur : JC1new/FLT3/ID1

Exclusion de lignes : donnees ID1.svd



Fonctions des pompes MDR et modulation

Tests fonctionnels
d'efflux
testant simultanément P-gp
(ABCB1) et MRP1 (ABCC1)

