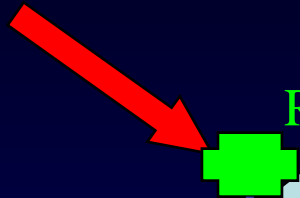
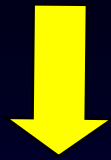


**Syndrome  
myéloprolifératif  
atypique et tyrosine  
kinase**

C. PREUDHOMME, Angers octobre 2004

**Signaux**

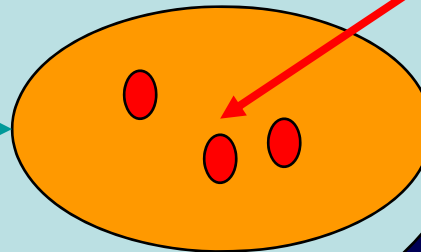


Récepteur

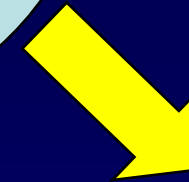
Traduction du signal



Cascade de réaction enzymatique




Gènes cibles



**Réponse biologique :**

- Prolifération
- Différenciation
- Mort cellulaire, apoptose

## Séquençage du génome humain : 30 à 35 000 gènes

- 
- 20 % codent des protéines impliquées dans la transduction du signal
    - Récepteurs trans-membranaires
    - Sous unités de la famille des protéines G
    - Protéines à activité enzymatique catalytique

- ◆ 520 protéines kinases

( TK Tyrosine kinase, STK sérine thréonine kinase)

- ◆ 130 protéines phosphatases

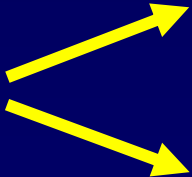
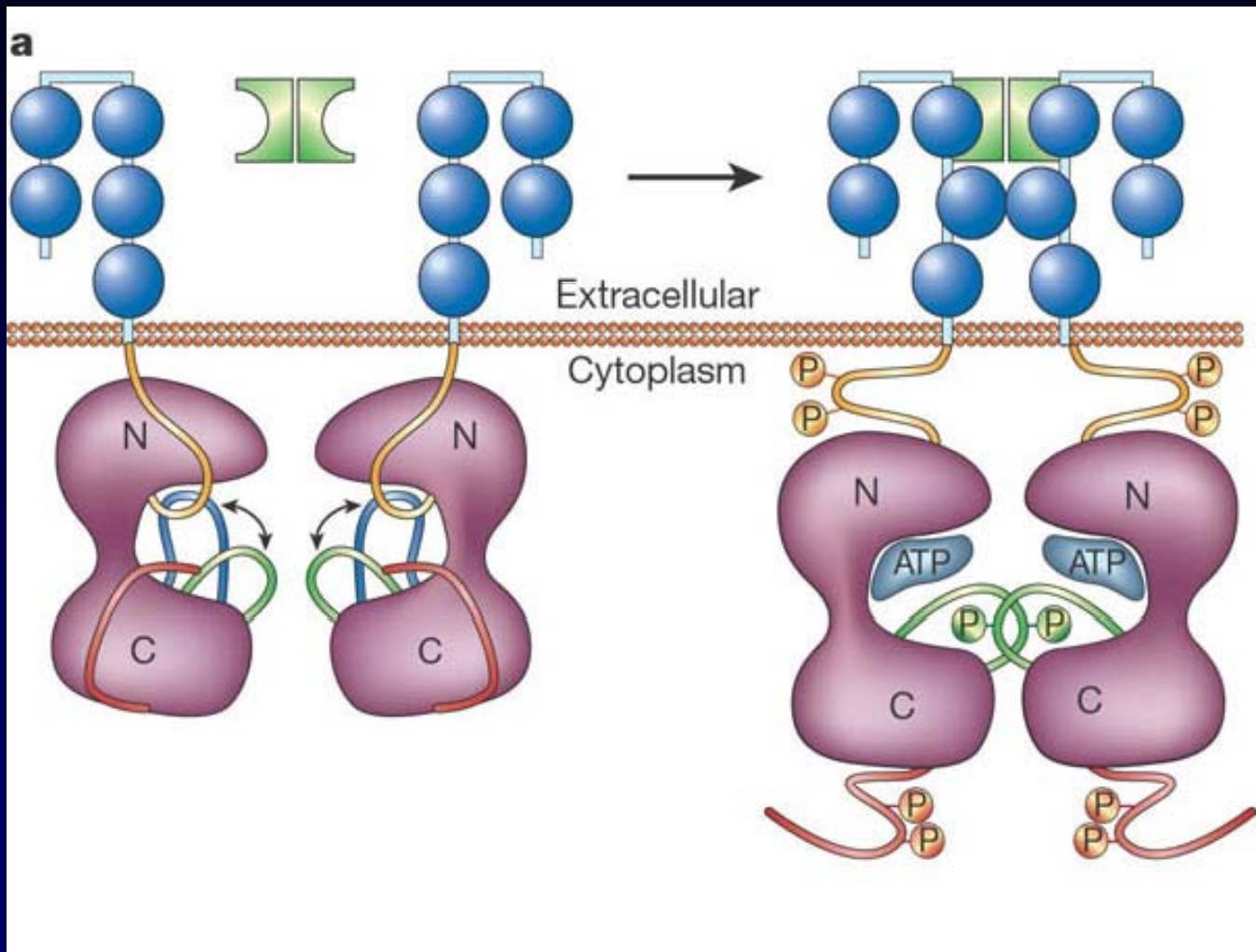
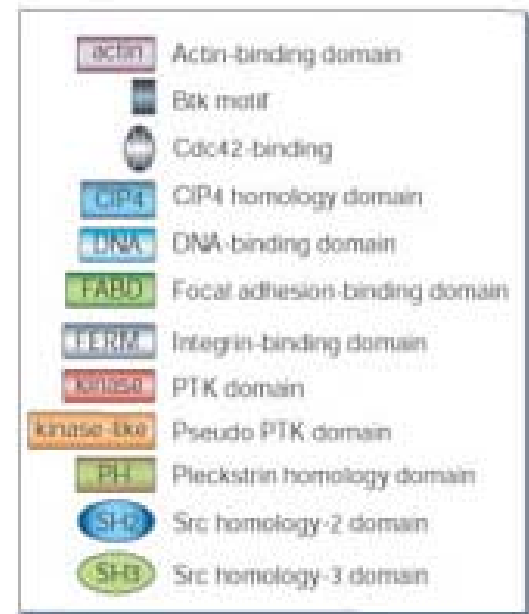
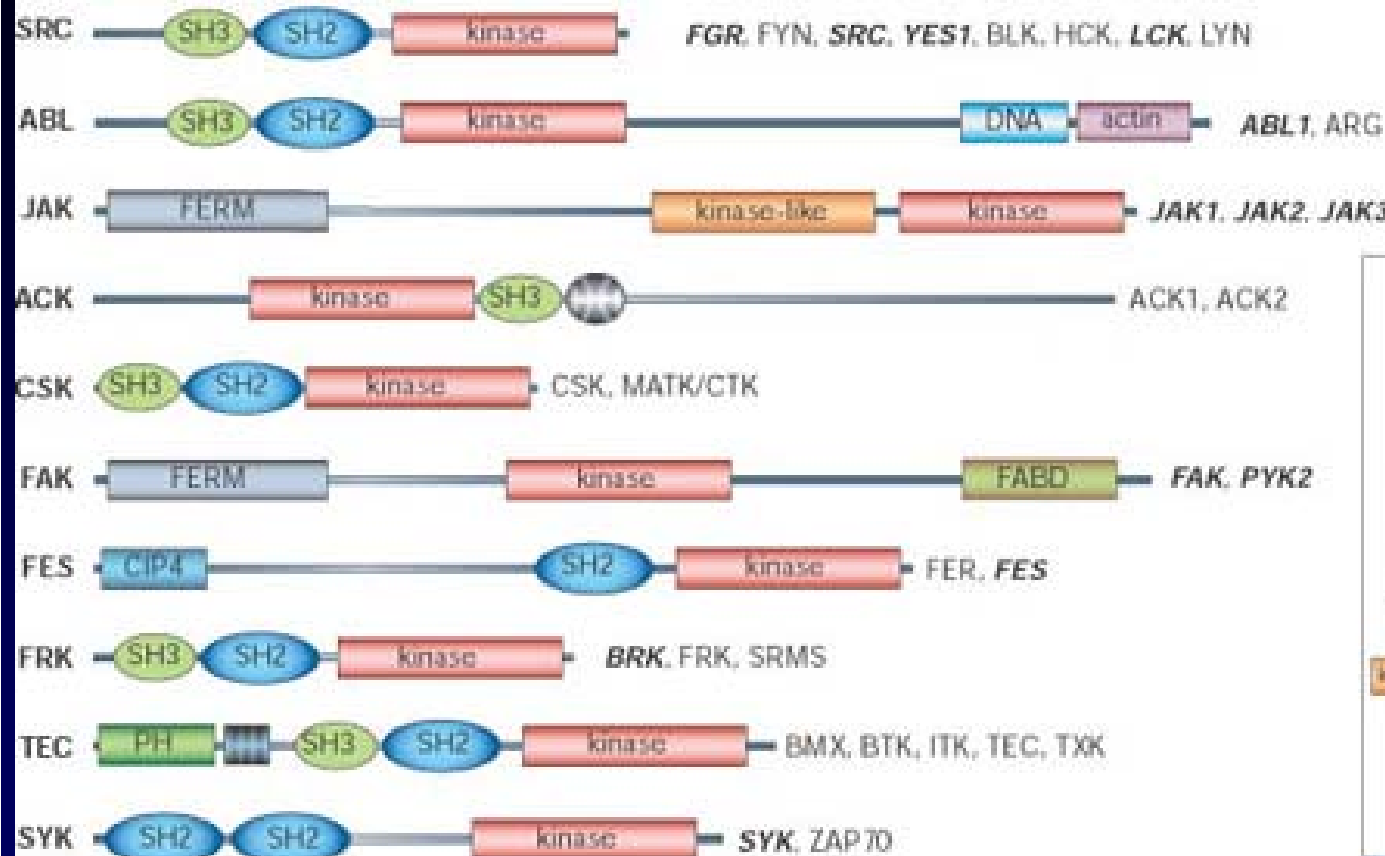
**Balance**  les formes phosphorylées actives +  
et  
les formes non phosphorylées inactives -

Table 1. Mutated Tyrosine Kinases in Human Malignancies

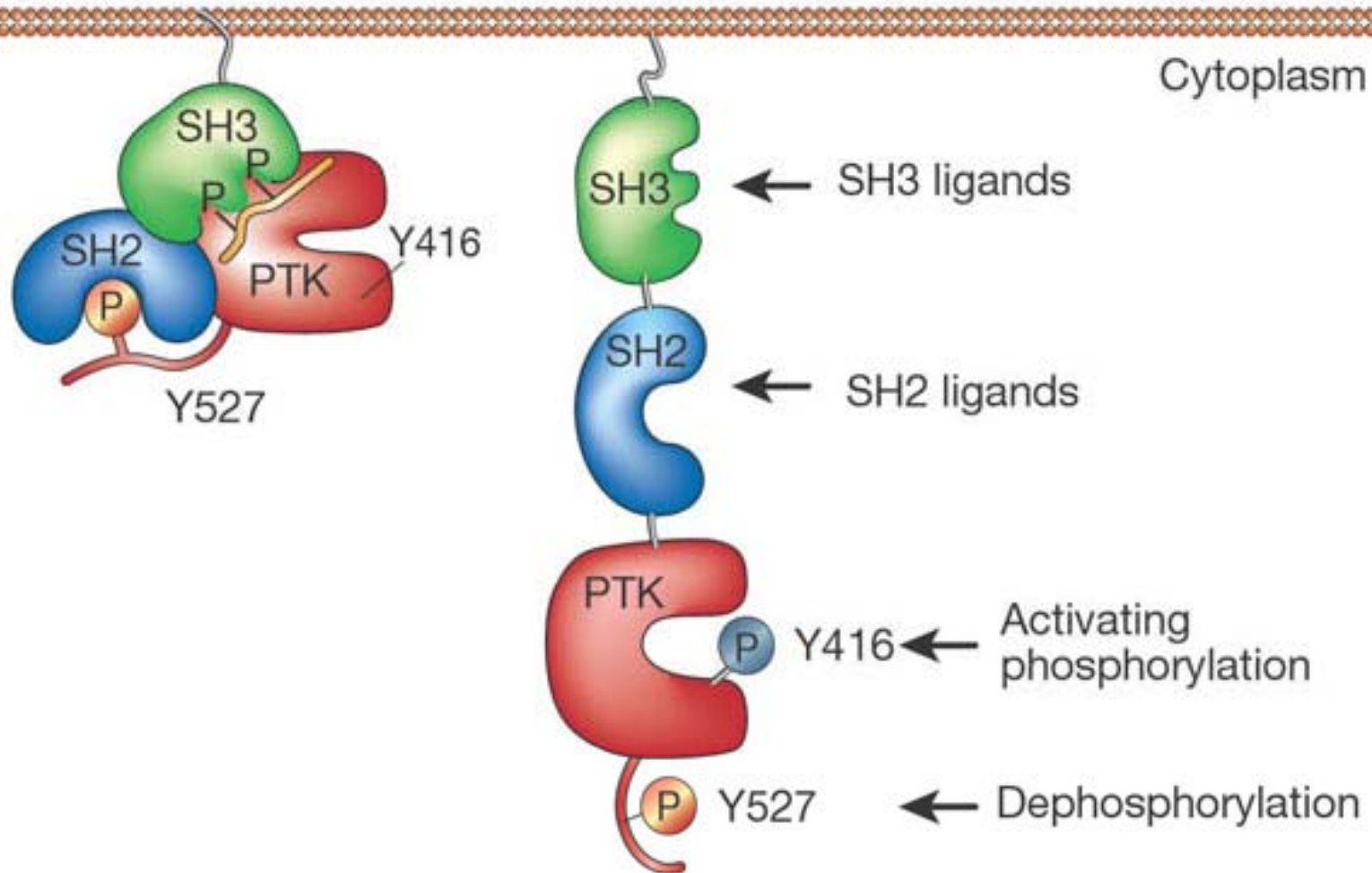
TYROSINE KINASE	MALIGNANCY
BCR-ABL	CML <sup>118</sup>
	ALL <sup>119</sup>
	AML <sup>120</sup>
TEL-ABL	ALL <sup>121</sup>
	AML <sup>122</sup>
	Atypical CML <sup>123</sup>
PDGFR- $\beta$	CMML <sup>12-16</sup>
	AML <sup>17</sup>
TEL-Jak2	Atypical CML <sup>124</sup>
	ALL <sup>125</sup>
ALK-1	Anaplastic large cell lymphoma <sup>126</sup>
RET	MEN2 <sup>127,128</sup>
	Papillary Thyroid Carcinoma <sup>129</sup>
EGFR	Glioblastoma multiforme <sup>130</sup>
	Non-Small Cell Lung Cancer <sup>131</sup>
	Papillary Thyroid Cancer <sup>132</sup>
TPR-TRK	Papillary Thyroid Cancer <sup>132</sup>
TPR-MET	Gastric Carcinoma <sup>133</sup>
FLT3	AML <sup>42</sup>
	MDS <sup>45</sup>
	ALL <sup>42</sup>
PDGFR- $\alpha$	Hyper eosinophilic syndrome <sup>30</sup>
	Systemic Mast Cell Disease <sup>32</sup>
	GIST <sup>134</sup>
	AML <sup>80,84</sup>
c-KIT	Mastocytosis/Mast Cell Leukemia <sup>135,136</sup>
	GIST <sup>137,138</sup>
	Lung Cancer <sup>139</sup>
c-met	Lung Cancer <sup>139</sup>
c-fms	AML, MDS <sup>140-142</sup>
	CMML <sup>143</sup>
FGFR	MPD/AML <sup>33</sup>







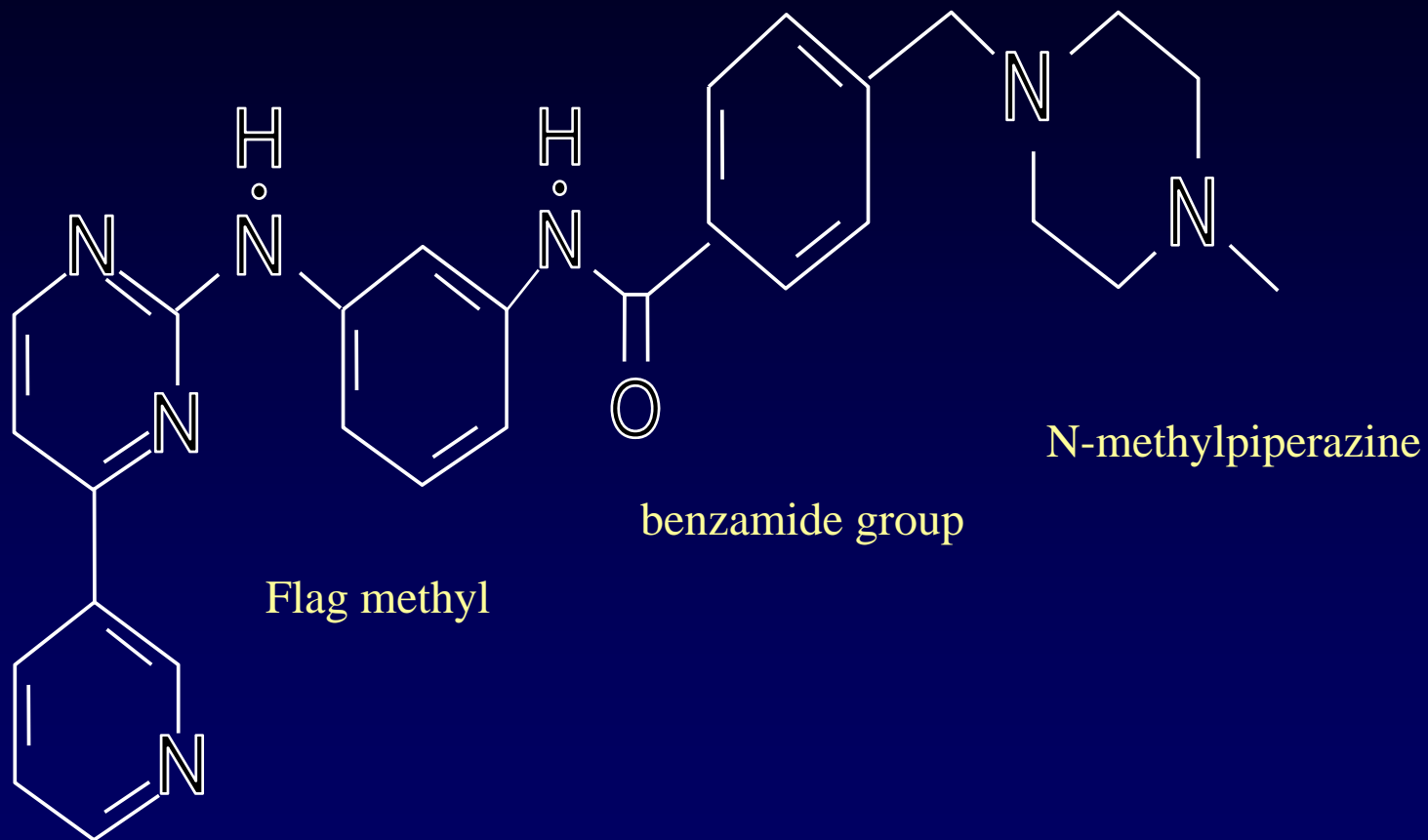
**b**





<b>DRUG NAME</b>	<b>MOLECULAR TARGET</b>
17-AAG, 17-DMAG	Hsp90
AP23451	Src protein kinase
BAY 43-9006	Raf kinase
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF receptor
2C4 monoclonal antibody	ErbB2 receptor
C225, cetuximab (Erbix®)	EGF receptor (EGFR)
CCI-779	m-TOR
CI-1033	HER receptors
CI-1040	MEK1/MEK2
COXIBs	COX-2
Cpd5	Cdc25dual specific phosphatases
CT-32228	LPAAT-beta
CT53518	FLT3 tyrosine kinase
EMD72000	EGF receptor (EGFR)
Flavopiridol	Cyclin-dependent kinases, VEGF, P-TEFb
GW211	EGFR & HER2
IMC-1C11, IMC-2C6	VEGFR2 receptor
OSI-774, erlotinib (Tarceva®)	EGFR tyrosine kinase
PKI 166	EGFR tyrosine kinase
PS-341, bortezomib (Velcade®)	Proteasome
R115777, tipifarnib (Zarnestra®)	Farnesyl transferase
STI-571, imatinib (Glivec®, Gleevec®)	Bcr-abl, PDGF, KIT receptor tyrosine kinases
SU11248	Multiple receptor tyrosine kinases
SU5416	VEGF receptor tyrosine kinase
Trastuzumab	Herceptin
U0126	JAK2 kinase
UCN-01	PKC
ZD1839, gefitinib (Iressa®)	EGFR tyrosine kinase
ZD6126	Endothelial cell tubulin cytoskeleton
ZD6474	VEGF and EGF receptor tyrosine kinases

# CGP57148b or STI571



Phenylamino-pyrimidine

# Cellular Selectivity of Imatinib : IC<sub>50</sub>μM

## Kinases Inhibited

## Kinases Not Inhibited

v-ABL 0.1–0.3  
>10

p210Bcr-Abl 0.25

p185Bcr-Abl 0.25

TEL-Abl 0.35  
>100

PDGF-R 0.1

TEL-PDGF-R 0.15

c-Kit 0.1

Flt-3

c-Fms, v-Fms >10

EGF receptor >100

c-erbB2

Insulin receptor >100

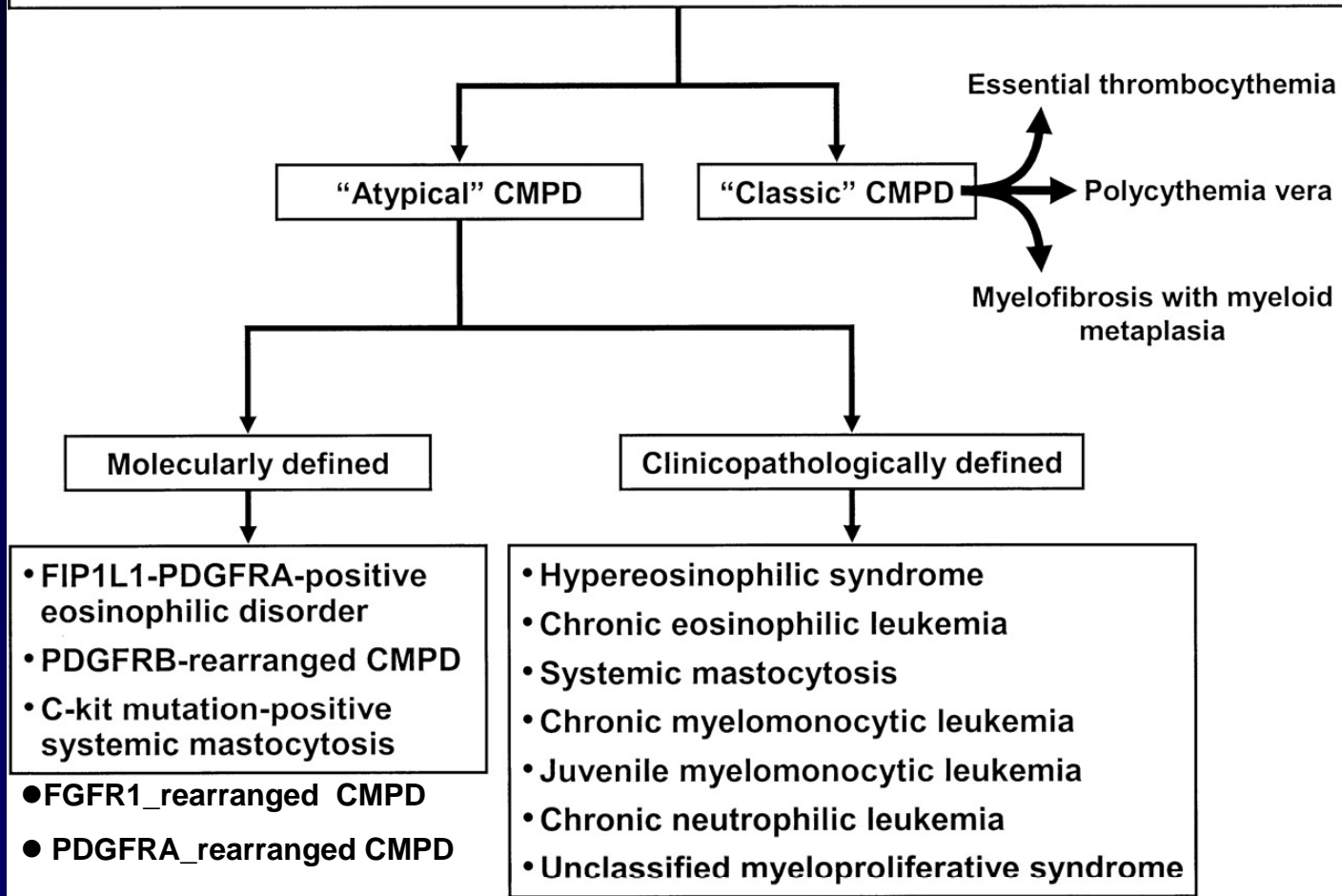
IGF-I receptor >100

v-Src >10

JAK-2 >100

PDGF-R = platelet-derived growth factor receptor; EGF = epidermal growth factor; IGF-I = insulin-like growth factor-I. Druker BJ et al. *Nat Med.* 1996;2:561-566.

## *Bcr/abl*-Negative Chronic Myeloproliferative Disorders (CMPD)



# PDGFR $\alpha$

## - 2 mécanismes d'altérations

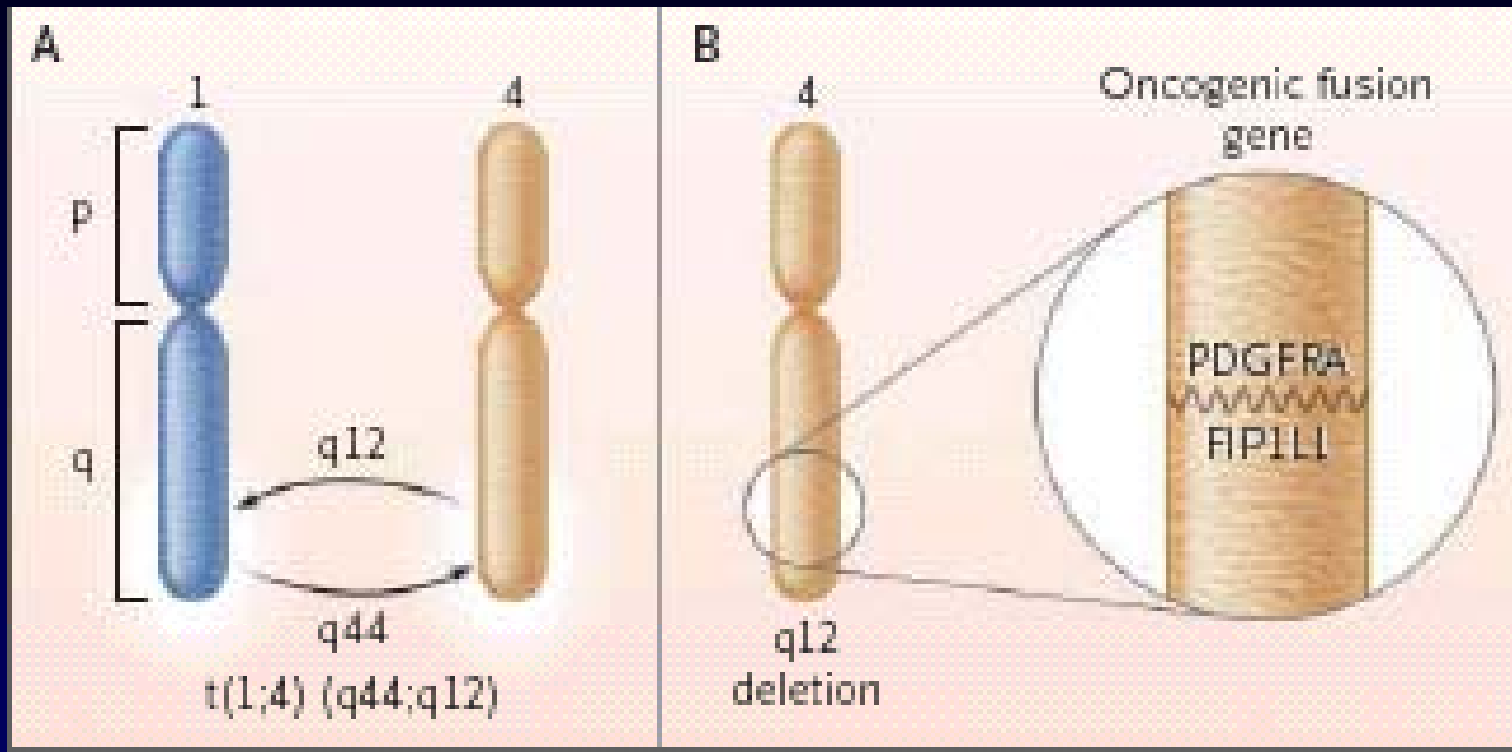
\* translocations : t(4;22)(q12;q22) : 3 cas de rapportés

- fusion : BCR et PDGFR $\alpha$
- SMP : LMC like
- réponse à l'Imatinib : + mais 1 cas de rechute neuroméningée

\* délétion : fusion F1P1L1 - PDGFR $\alpha$

- HES
- mastocytose/HES

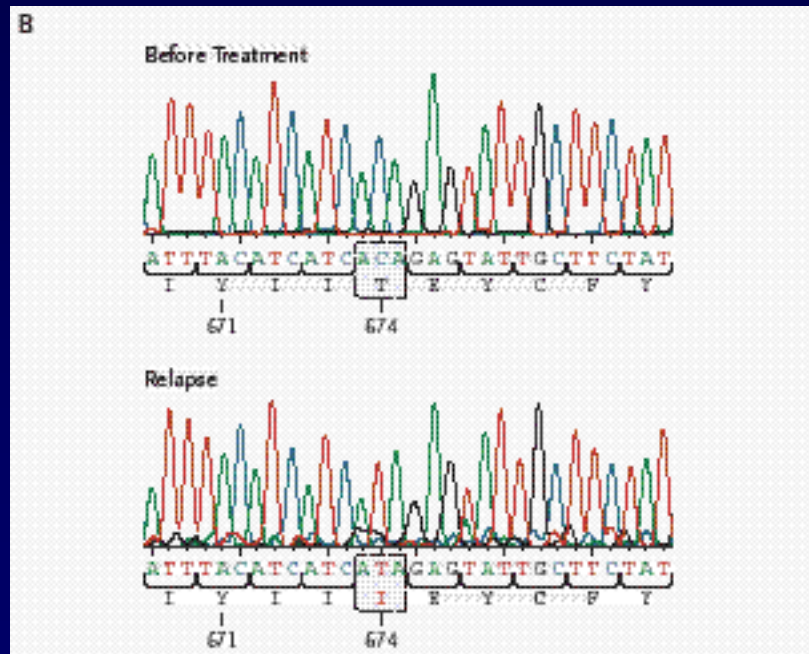
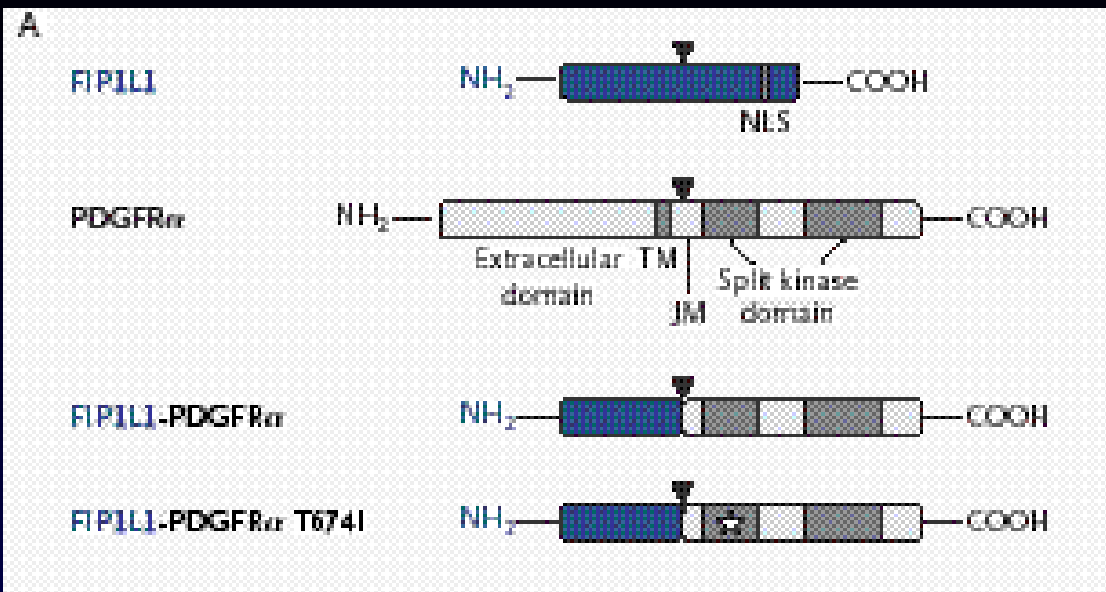
# A Tyrosine Kinase Created by Fusion of the PDGFRA and FIP1L1 Genes as a Therapeutic Target of Imatinib in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome



**Nine of the 11 patients treated with imatinib respond.**

**One patient had a complex chromosomal abnormality, leading to the identification of a fusion of *FIP1L1-PDGFR*A gene generated by an interstitial deletion on chromosome 4q12.**

Cools et al, New England Journal of Medicine 2003 (348), 1201-14



Cools et al, Cancer Cell 2003, 459-69

**PKC412**

# Observation

**Patient X, Nov 1998, Patient masculin, 29 ans présente :**

- Hyperleucocytose 72 G/l dont 62% de granulocytes éosinophiles
- Splénomégalie
- Nov 1998 à juin 2000 échec des différents traitement : hydrea<sup>®</sup> + corticoïde, interféron + araC, thiotepa + vp16)
- Juin 2000 : Allogreffe Sang de cordon, échec
- Sept 2000 à mai 2002 traitement palliatif
- Juin 2002 : Imatinib 200mg/J, réponse hématologique complète après 15j et RC moléculaire a un an et persistante

*FIP1L1*

*PDGFRA*

tcacctgatctaagggtcattgaatcaatc

S P D L R V I E S I



Pt X  
Diag

Pt X  
1 an

H<sub>2</sub>O



**Caractérisation moléculaire du  
syndrome d'hyperéosinophilie  
essentielle chez 36 patients  
présentant un caryotype normal en  
cytogénétique conventionnelle**

**C. Roche-Lestienne U524 Inserm et CHRU de  
Lille**

## **Le syndrome d 'hyperéosinophilie essentielle (HE):**

- **Hyperéosinophilie (1500 -30 000/mm<sup>3</sup>) inexpliquée et persistante**
- **Dommmages tissulaires**
- **Absence d 'anomalies cytogénétiques de la lignée myéloïde (LEC)**  
**= diagnostic d 'exclusion**

## **Il est possible de distinguer des présentations d'HE:**

### **De type myéloprolifératif**

- hépatomégalie
- splénomégalie
- anémie
- Thrombopenie(+/-)
- dysplasie médullaire
- myélofibrose

### **De type lymphoïde**

- manifestations cutanées
- clones T aberrants (CD3+CD4-CD8-; CD3-CD4+)

## Prise en charge thérapeutique:

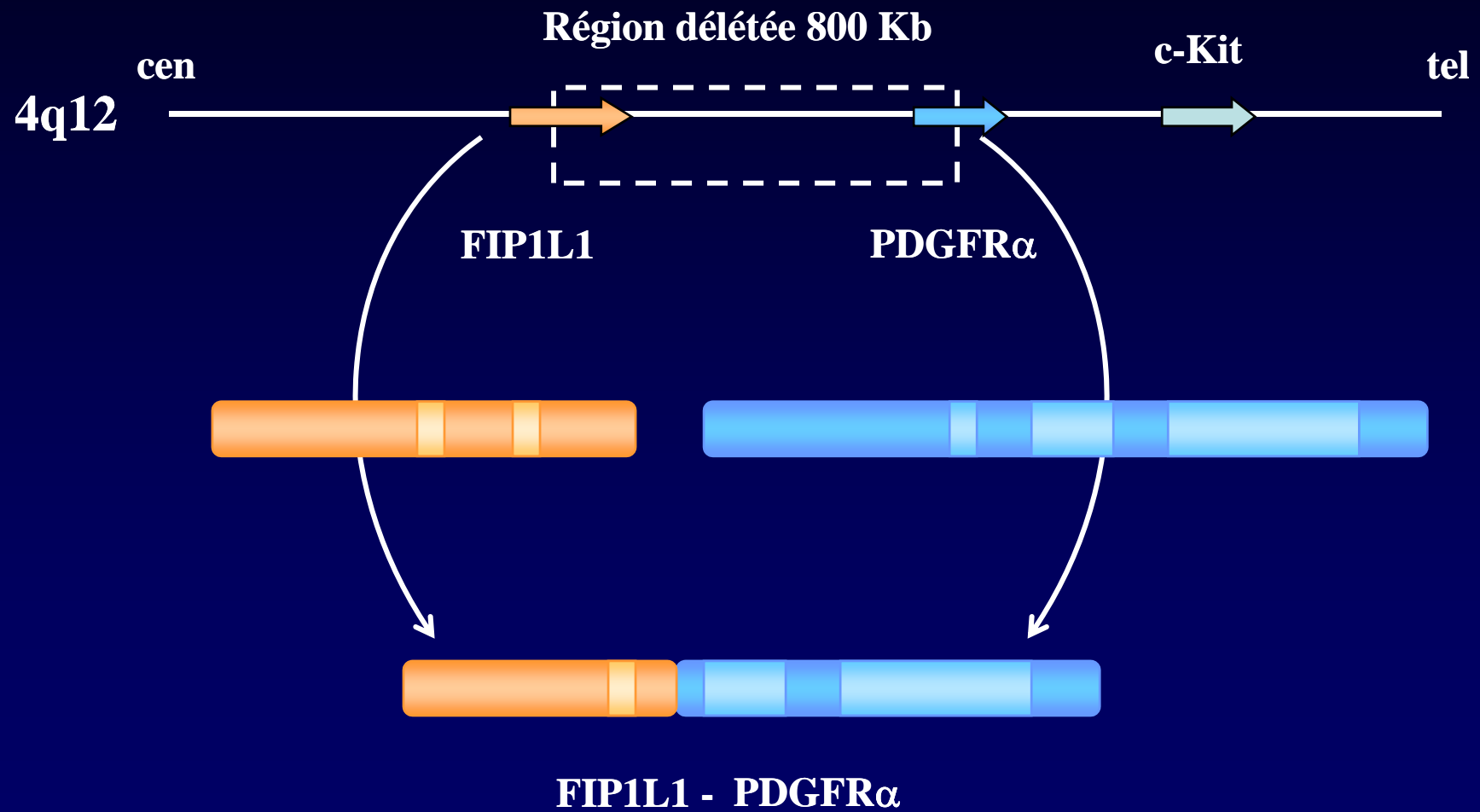
- Corticothérapie
- Hydroxyurée, INF- $\alpha$ , ...
- Anti-IL5
- Allogreffe



### Depuis 2001...

- Imatinib mesylate (Glivec®, Novartis)

# Base moléculaire de la réponse à l'IM



## **Patients:**

- **36 patients HE (dont 27 du réseau éosinophile)**
- **Age: 8 -77 ans [45 ans]**
- **Sexe: 27 M/ 9 F**

## **Principales caractéristiques clinico-biologiques:**

- **7 syndromes myéloprolifératifs**
- **4 syndromes intestinaux**
- **1 syndrome de Gleich**
- **1 syndrome de Churg-Strauss**
  
- **Valeurs absolues d 'éosinophiles:**  
**1100 à 10160/mm<sup>3</sup> [2250/mm<sup>3</sup>]**
- **Valeurs absolues de lymphocytes:**  
**1250 à 7000/mm<sup>3</sup> [1930/mm<sup>3</sup>]**

## **Méthodes:**

Recherche d'une clonalité T  
par analyse des réarrangements des TCR  $\gamma$   
(VI, V9, V10, V11 et J1/2, Jp1.2)

Recherche du transcrit FIP1L1-PDGFR $\alpha$   
par RT-PCR

Recherche de la délétion 4q12  
par FISH

Recherche de mutations dans PDGFR $\alpha$  et  $\beta$   
par séquençage des exons 11 à 20

# Résultats (1): Analyse des réarrangements TCR $\gamma$

13/36 patients présentent 1 à 3 marqueurs de clonalité T



Éosinophilie secondaire suggérée pour 36% des patients  
Aucune autre anomalie moléculaire retrouvée



## Résultats (2): Recherche de FIP1L1-PDGFR $\alpha$

6/36 (17%) patients présentent le transcrit de fusion



Tous présentent une forme myéloproliférative  
Tous répondent au traitement par IM (5/6 traités )

## FIP1L1 - Exon 8

## PDGFR $\alpha$ - Exon 12



## FIP1L1- Exon 10

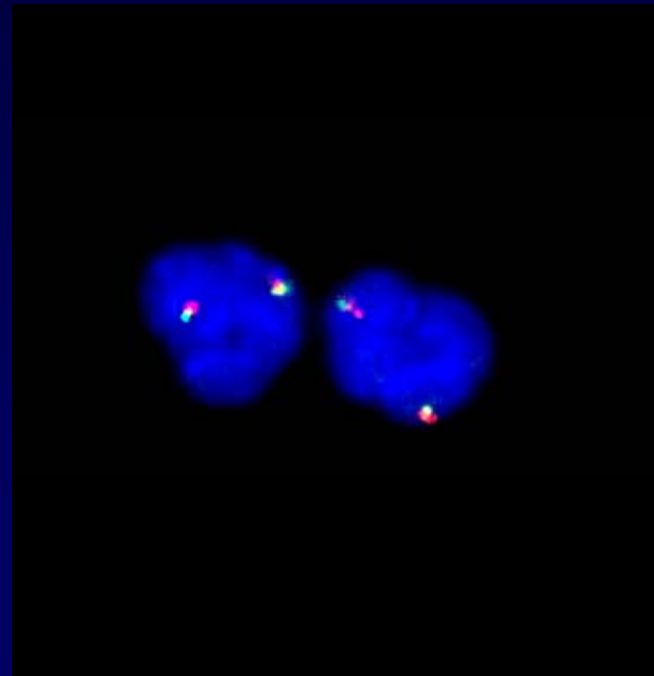
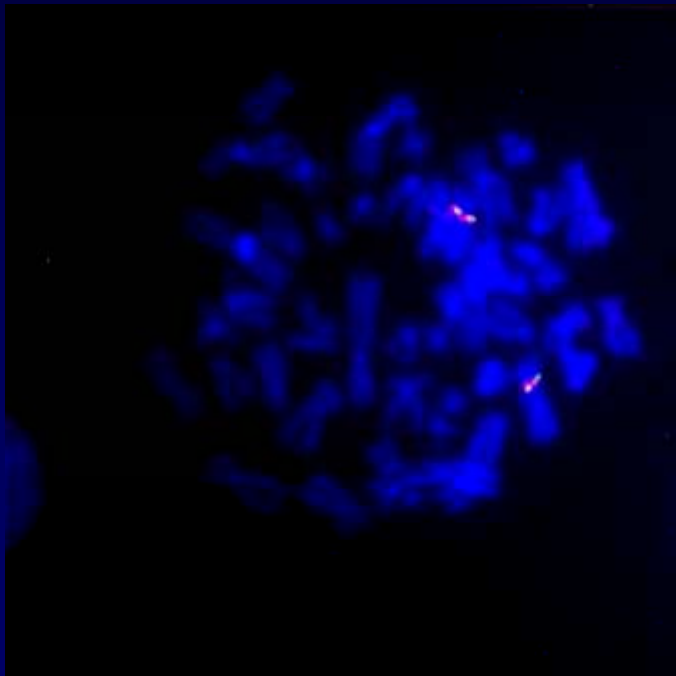
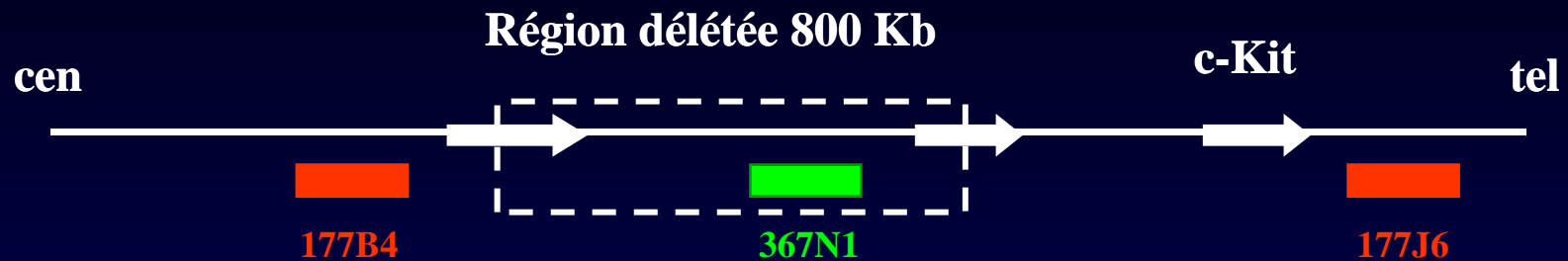
## PDGFR $\alpha$ - Exon 12



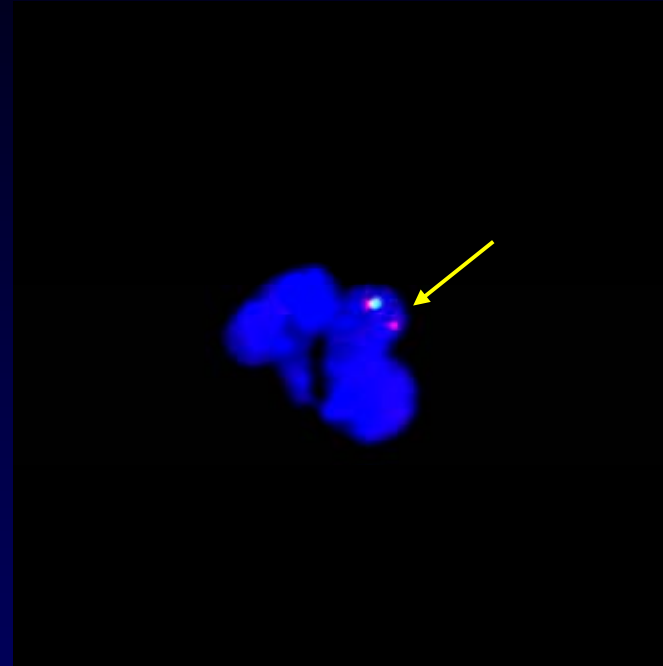
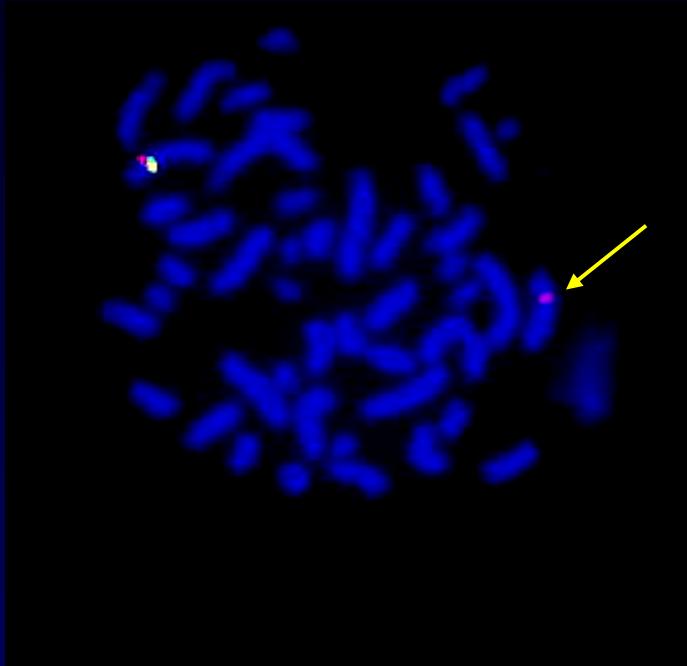
KETALPSTKAEFTSPPSLFKTGLPPSRMVVEFFDSW RVIESISPDGHEYI YVDPMQLPYDSRWEFPRDGLVL  
KITVQQGRTGNSEKETALPSTKAEFTSPPSLFKTGLPPSRSSHFRHSD YVDPMQLPYDSRWEFPRDGLVL  
STSSQSQTSTASRKANSSVGKWQDRYGRAESDLRRVIESISPDGHEYI YVDPMQLPYDSRWEFPRDGLVL  
KETALPSTKAEFTSPPSLFKTGLPPSRMVVEFFDSW RVIESISPDGHEYI YVDPMQLPYDSRWEFPRDGLVL  
AEIQDGRFNLFKVSREELETQRKKLPFHLQKLSLLLLLLCSRLGFHRADVYQYQTADPKSAKTEFPRDGLVL  
LSERSATEVDNNFSKPPFFPPGAPPTH LPPPPFLPPPPTVSTAPPLIPPPVDYFCLSYD DSRWEFPRDGLVL

→ Mécanisme d'activation indépendant de la séquence FIP1L1

## Résultats (3): Recherche de la délétion 4q12



Seuil de positivité: 1.78%



**31/36 patients évalués**  
**Délétion retrouvée chez les 6 patients F/P**  
**% noyaux positifs < % éosinophiles sur lame MGG**

## Résultats (4):

- 17/36 (47%) des patients présentent pas d'anomalies moléculaires détectées
- 1 patients sur ces 17 répond au traitement par IM

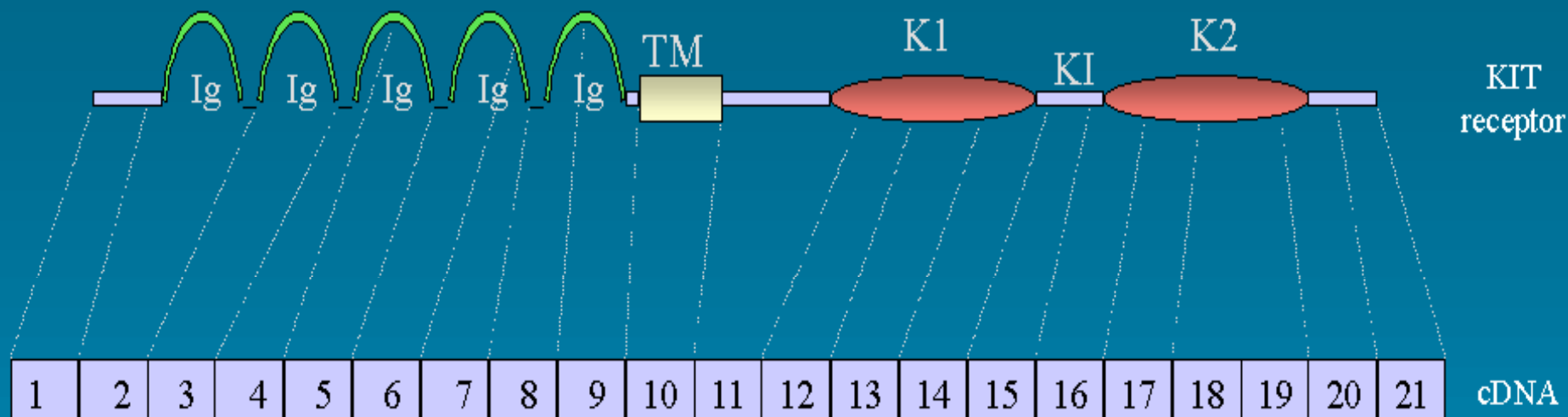


**Autre mécanisme?  
Autre TK?**

Table 2. Summary of representative studies (series consisting of 4 patients or more) that describe use of imatinib in the treatment of primary eosinophilic disorders

Study	Clinical diagnosis	No. patients	Cytogenetic findings	<i>c-kit</i> or <i>PDGFR</i> mutations	Clinical response	Molecular or cytogenetic response	Imatinib dose, mg/d
Gleich et al <sup>70</sup>	HES	5	3 normal 2 ND	Negative for <i>c-kit</i> D816V (n = 4)	4 CR 1 NR	NA	100
Pardanani et al <sup>73</sup>	HES/CMPD-eos	7	6 normal 1 trisomy 8	Negative for <i>c-kit</i> and <i>PDGFRB</i> mutations (n = 6)	3 CR 1 PR 3 NR	Patient with +8 did not respond	100-400 100-400
Cortes et al <sup>72</sup>	HES	9	All normal	ND	4 CR 1 PR 4 NR	NA	100-400
Apperley et al <sup>16</sup>	CMPD-eos	4	t(5;12)(q33;p13) in all 4 patients	<i>ETV6/PDGFRB</i> (n = 3)	4 CR	4 CR	400
Cools et al <sup>11</sup>	HES, AML	11	9 normal 1 t(1;4)(q44;q12) 1 trisomy 8 and 19	<i>FIP1L1/PDGFR</i> A in 5 of 10 tested, including the 2 patients with abnormal cytogenetics	9 CR 2 NR	ND	100-400
Klon et al <sup>45</sup>	MHES	6	All normal	<i>FIP1L1/PDGFR</i> A in all 6 patients	6 CR	ND	400
Pardanani et al <sup>14</sup>	SM-eos	5	All normal	<i>FIP1L1/PDGFR</i> A (n = 3) <i>c-kit</i> D816V (n = 2)	3 CR 2 NR	3 CR	100-400
Klon et al <sup>17</sup>	MHES	7	All normal	<i>FIP1L1/PDGFR</i> A in all 7 patients	7 CR	5 CR (n = 6)	300-400
Vandenberghe et al <sup>46</sup>	CEL	4	All normal	<i>FIP1L1/PDGFR</i> A in all 4 patients	4 CR	2 CR	100
Salem et al <sup>79</sup>	HES	6	5 normal 1 trisomy 8	Negative for <i>ETV6/PDGFRB</i>	6 CR	NA	100

CR indicates complete response; NR, no response; PR, partial response; MHES, myeloproliferative variant of HES; eos-CMPD, eosinophilia associated chronic myeloproliferative disorder; D816V, aspartate 816 to valine mutation; ND, not done or not reported; NA, not applicable. Remaining abbreviations are explained in Table 1.



G>A<sup>175</sup>(D52N)

Asp 419 *del*

A>G<sup>1945</sup>(K642E)

T>C<sup>1772</sup>(F584S)

A>G<sup>1724</sup>(Y568C)

G>A<sup>1714</sup>(G565R)

T>G<sup>1700</sup>(V560G)

T>A<sup>1697</sup>(V559D)

559 *del* 6

T>C<sup>1690</sup>(W557R)

A>T<sup>1670</sup>(K550I)

550 *del* 27

551 *del* 15

G>A<sup>1609</sup>(V530I)

Ala502 Tyr503 duplication

Dominant loss of function

G>A<sup>2536</sup>(E839K)

A>G<sup>2480</sup>(D820G)

A>T<sup>2468</sup>(D816V)

G>C<sup>2467</sup>(D816H)

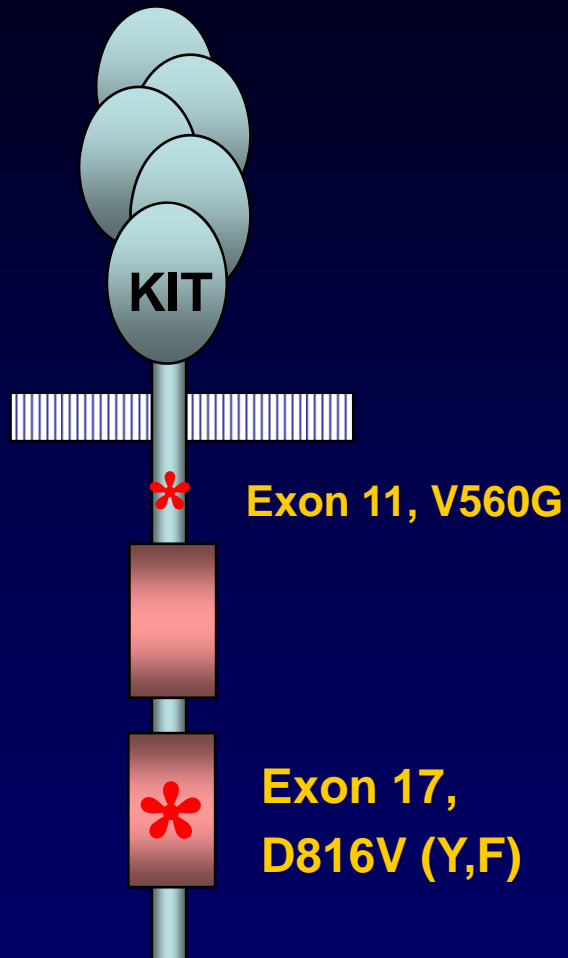
G>T<sup>2467</sup>(D816Y)

G>T<sup>2467</sup> and A>T<sup>2468</sup> (D816F)

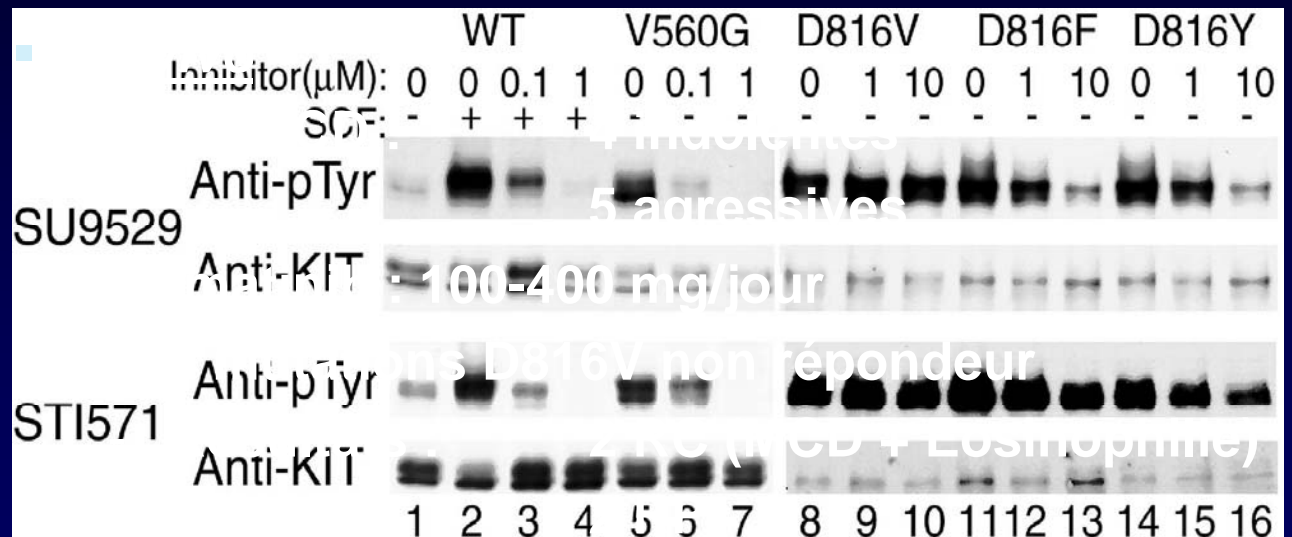
LEGEND:

- MPD
- ANLL
- GISTs
- Mastocytosis
- Germ Cell Tumors
- Human syndrome

# Mastocytoses (MCD)



25-60% (?)

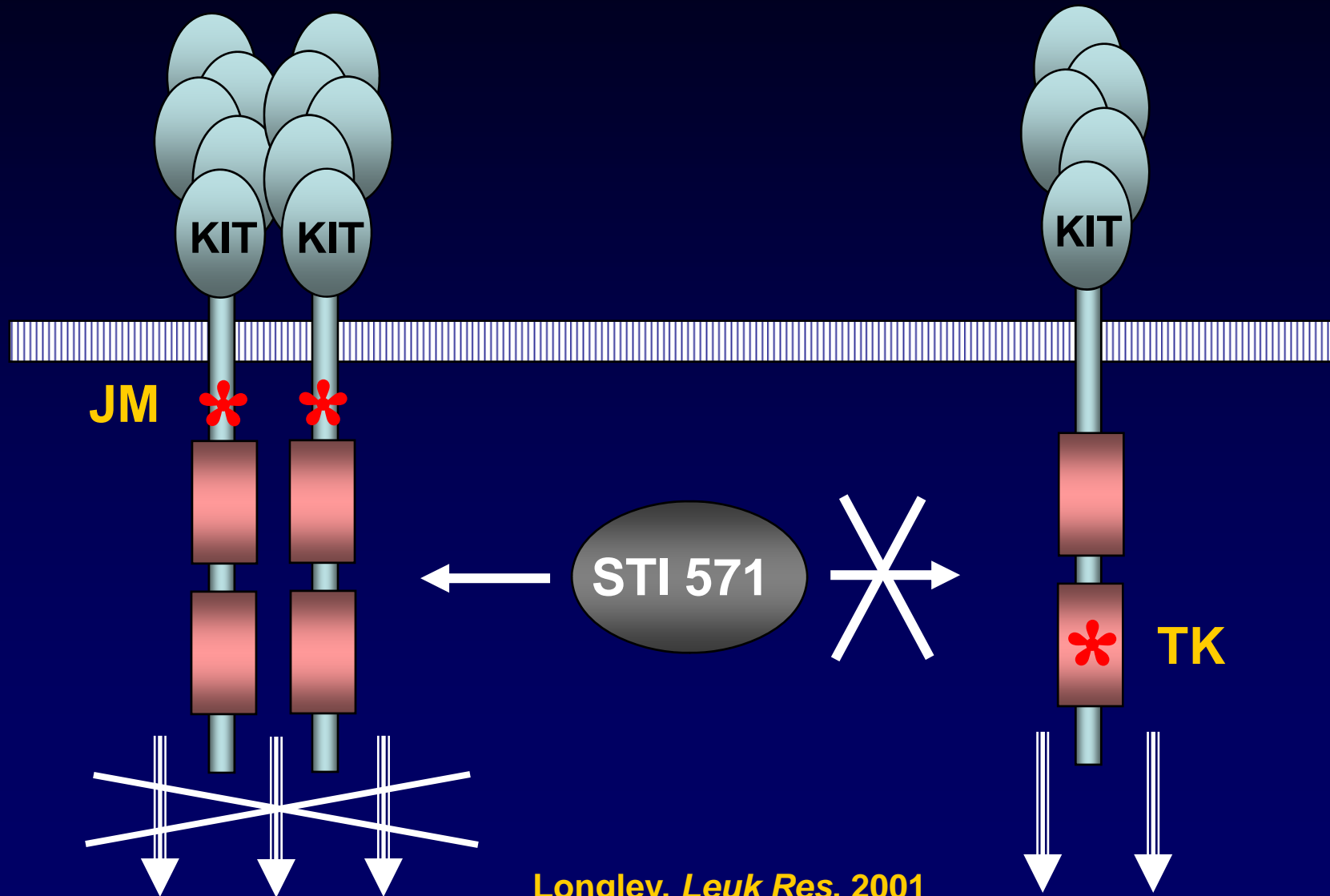


Pardanani, ASH2002, #255  
Ma, Blood 2002



# Mutations de type régulateur

# Mutations du site enzymatique



Longley, *Leuk Res*, 2001

# Mastocytose systémique et Hyperéosinophilie

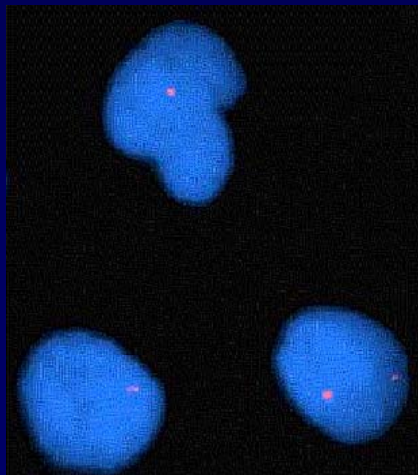
SCMD + hyperéosinophilie (N=5)

3 patients :

**FIP1L1-PDGFR $\alpha$**

**KIT non muté**

Rémission sous imatinib



Locus *CHIC2*  
4q12

2 patients :

**PDGFR $\alpha$  non réarrangé**

**KIT D816V**

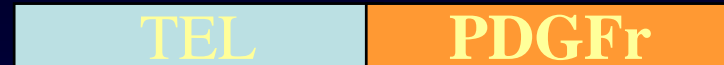
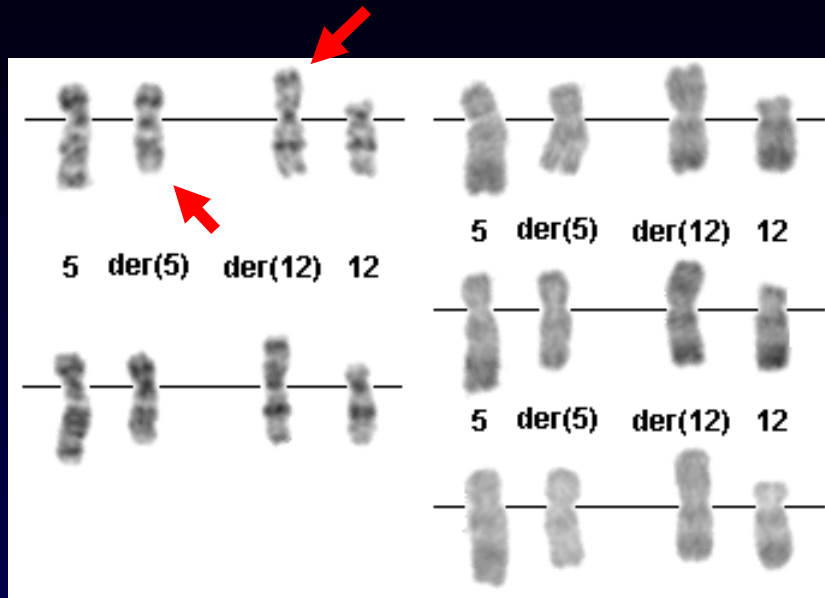
Imatinib inefficace

Pardanani, *Blood*, 2003

# PDGFR $\beta$

- Clinique : LMMC      ⬆      monocytose  
myélofibrose  
éosinophilie  
basophilie  
évolution fréquente en LAM
- La plus fréquente t(5;12)(q31-q33;p12)

## CMML and translocation t(5;12)



### ETV6 or TEL

12p13

Contains a Helix-Loop-Helix and ETS  
DNA binding domains;  
ETS-related transcription factor

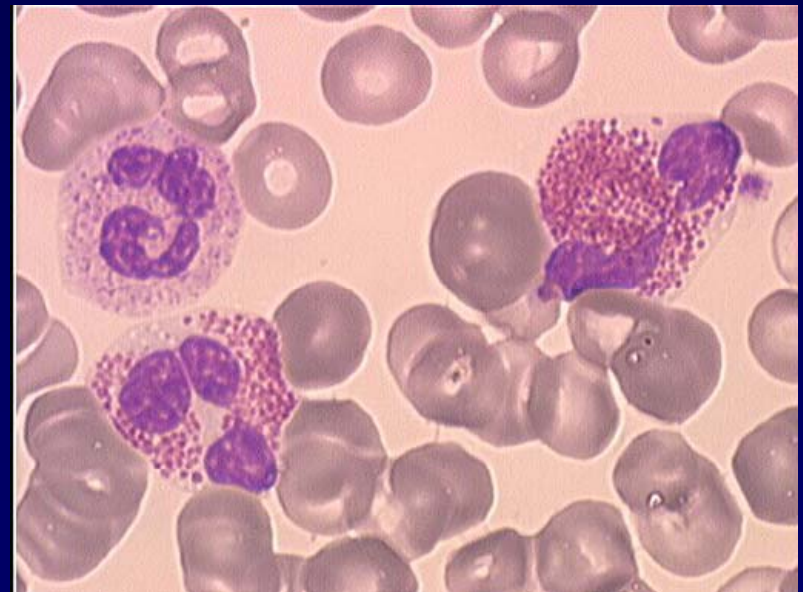
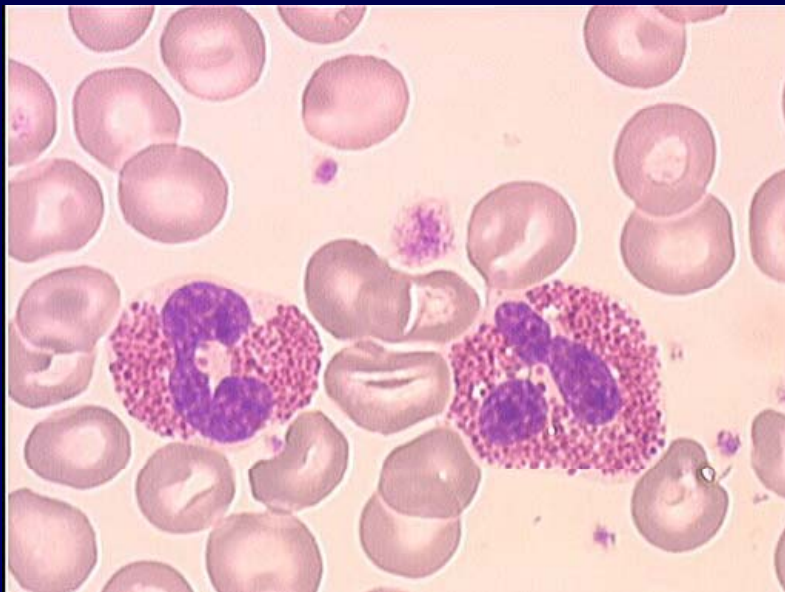
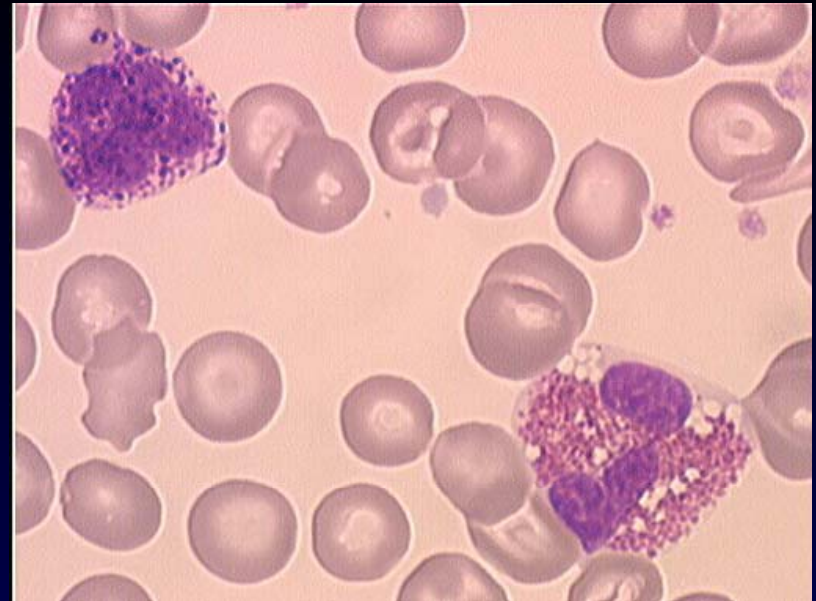
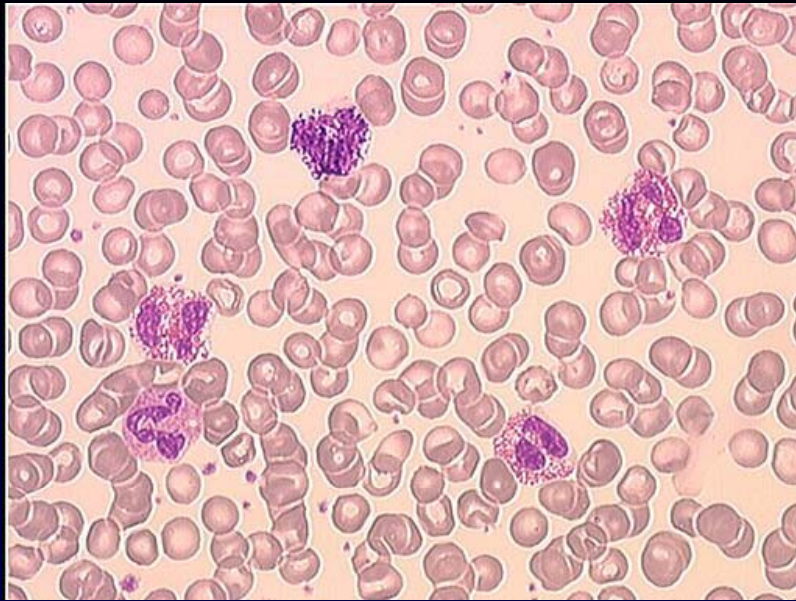
### PDGFRB

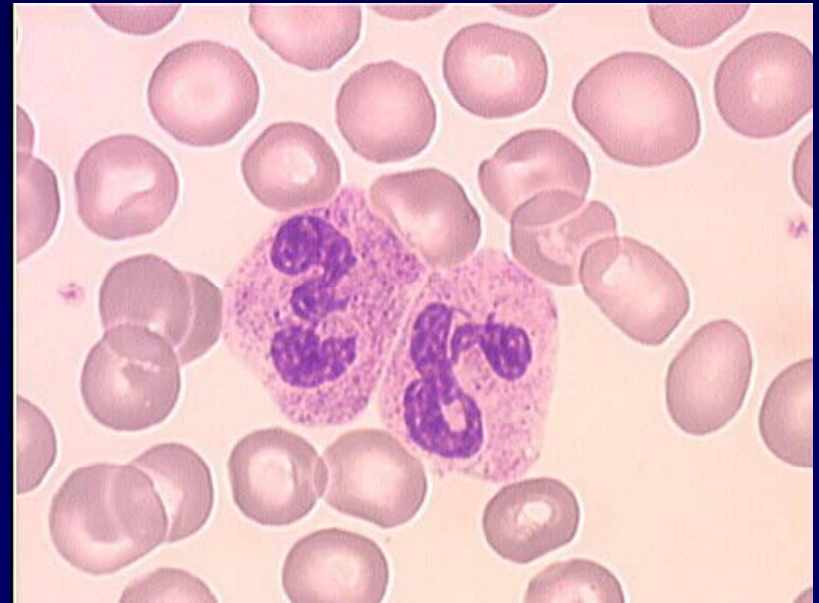
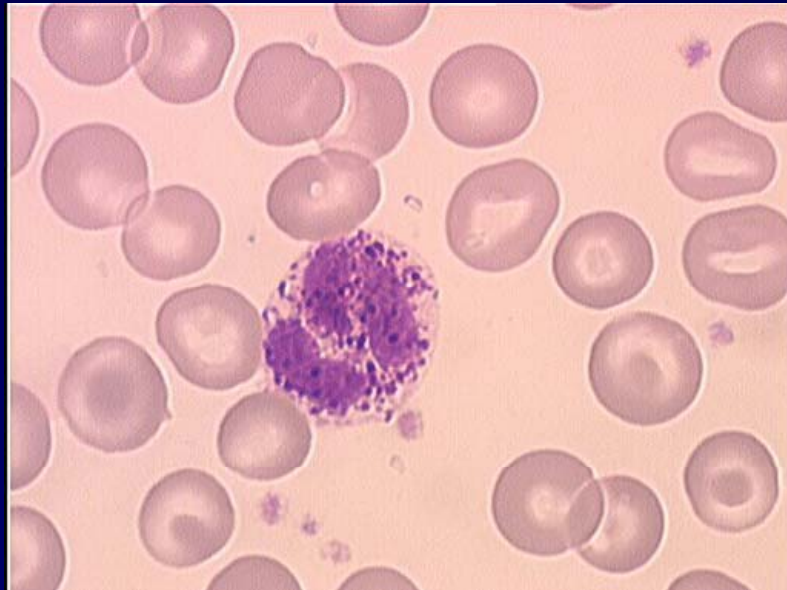
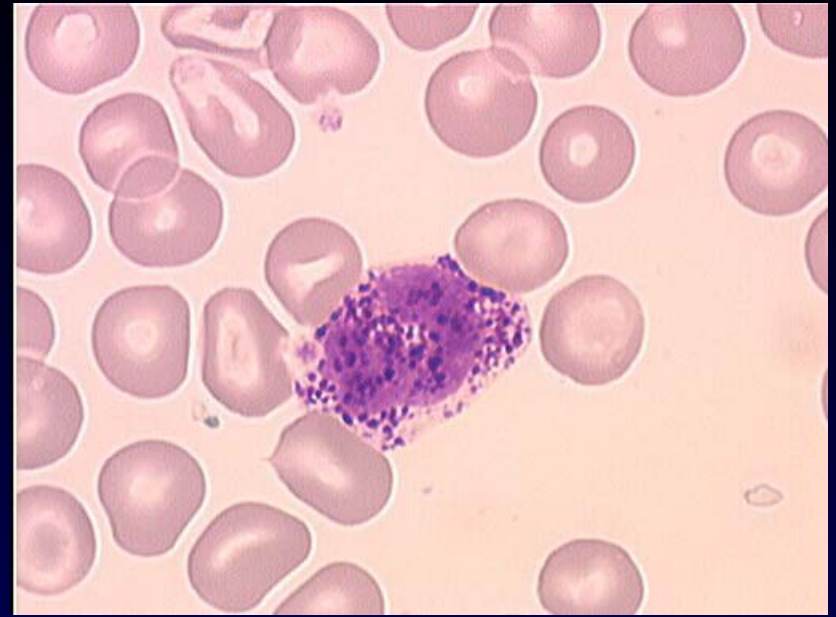
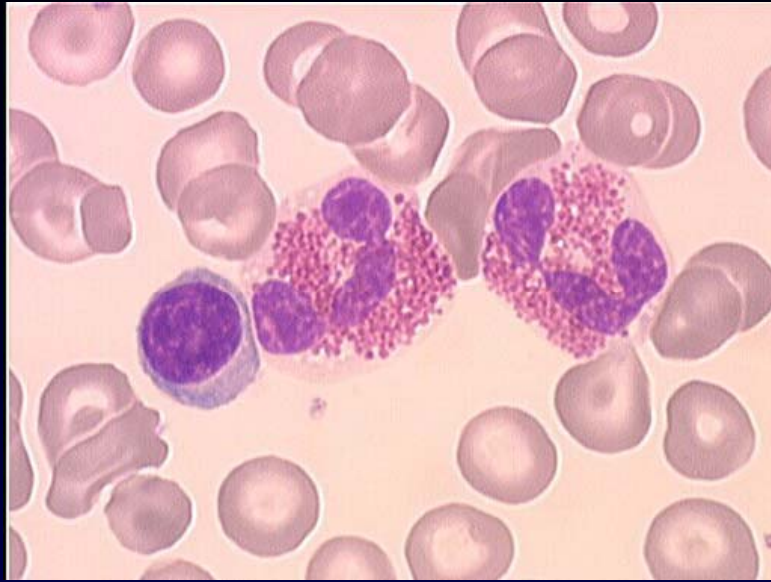
5q33

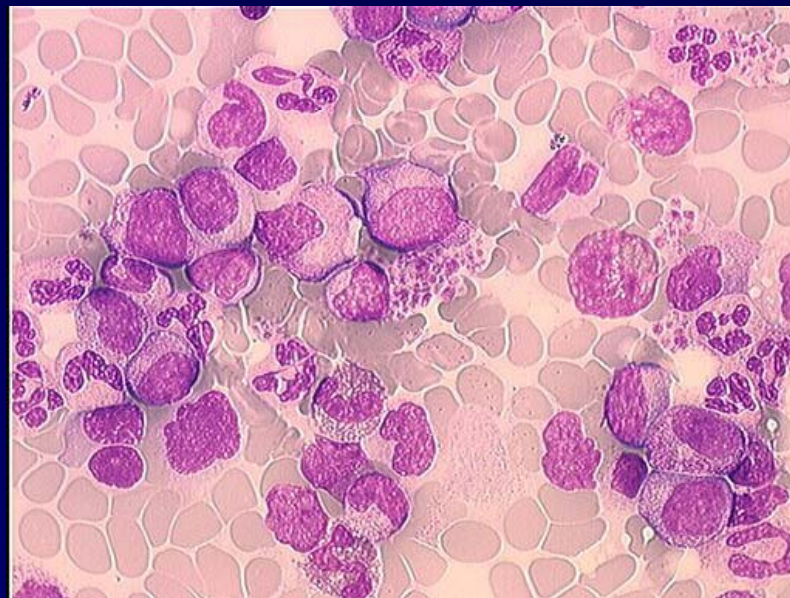
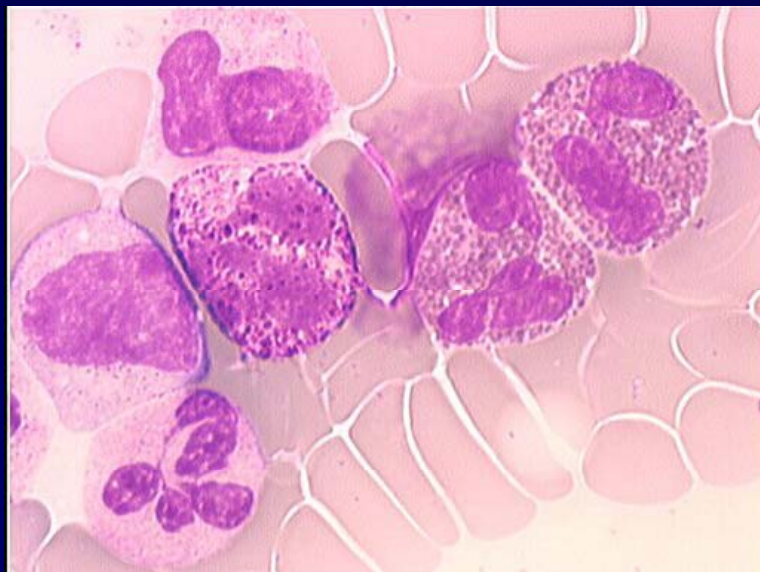
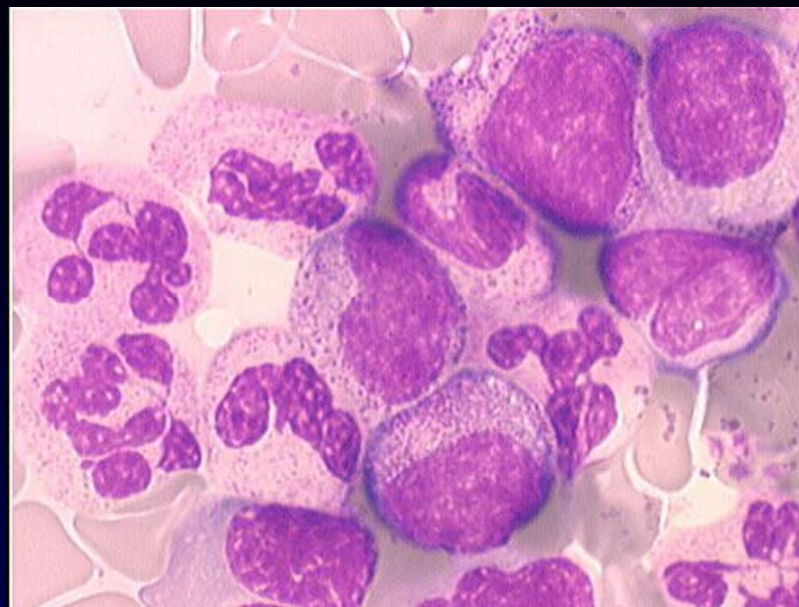
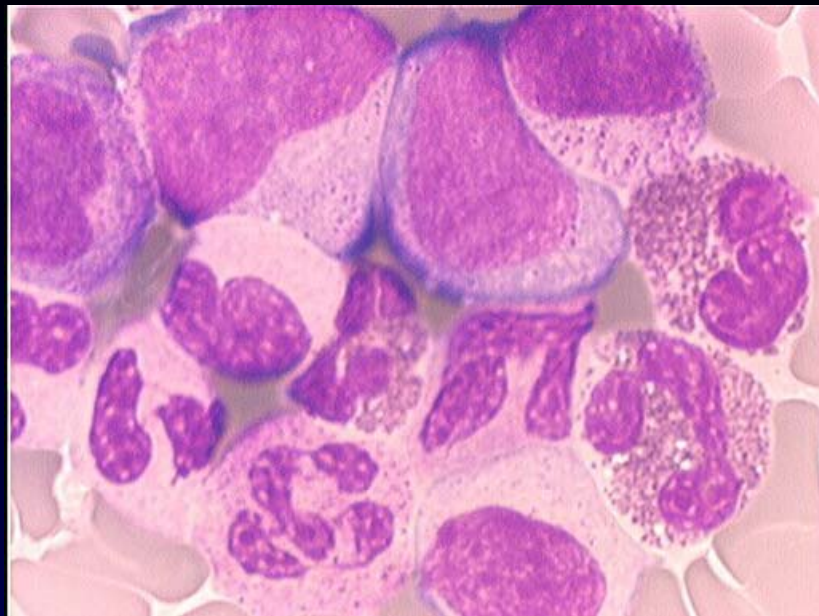
The receptor for PDGFB (platelet-derived growth factor-b);  
membrane protein; belongs to the immunoglobulin superfamily

Mr D.C âgé de 52 ans consulte pour altération de l'état général. L'examen clinique révèle une splénomégalie mesurée à 2 travers de doigts. La numération formule donne les résultats suivants :

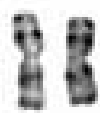
- Leucocytes 22,5 giga/l
- Hémoglobine 14,2 g/dl
- Plaquettes 205 giga/l
- Formule Polynucléaires neutrophiles 77%
- Polynucléaires éosinophiles 3%
- Polynucléaires basophiles 3%
- Monocytes 8%
- Myélémie 9%











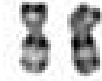
1

2

3

4

5



6

7

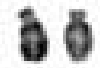
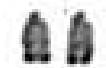
8

9

10

11

12



13

14

15

16

17

18



19

20

21

22

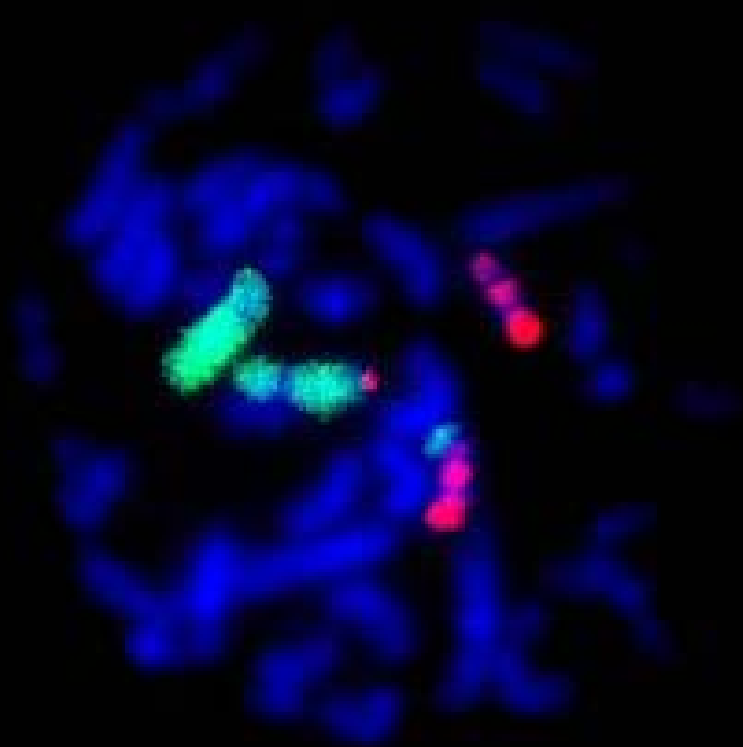
X

Y



5

12



**Table 2: Fusion Proteins and Cytogenetic Abnormalities involving PDGFR $\beta$**

<b>CYTOGENETIC ABNORMALITY</b>	<b>TYROSINE KINASE FUSION PROTEIN</b>
t(5;12)(q33;q13) <sup>12</sup>	TEL-PDGFR $\beta$
t(5;7)(q33;q11) <sup>13</sup>	HIP1-PDGFR $\beta$
t(5;10)(q33;q21) <sup>14,15</sup>	H4-PDGFR $\beta$
t(5;17)(q33;p13) <sup>16</sup>	RAB5-PDGFR $\beta$
t(5;14)(q33;p32) <sup>17</sup>	CEV14-PDGFR $\beta$
t(5;14) (q33; q24) <sup>18</sup>	NIN- PDGFR $\beta$
t(1;5) (q 23; q33) <sup>19</sup>	Myomegalin-PDGFR $\beta$
t(5;17) (q33; p11.2) <sup>20</sup>	HCMOGT- PDGFR $\beta$

## TEL - PDGFR $\beta$

- Domaine transmembranaire + intracellulaire de PDGFR $\beta$  fusionné au domaine de dimérisation de TEL
- Dimérisation ligand indépendante
- Prolifération indépendante de facteur de croissance dans un modèle murin
- Très bonne réponse à l'Imatinib

## RESPONSE TO IMATINIB MESYLATE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES WITH REARRANGEMENTS OF THE PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR BETA

JANE F. APPERLEY, M.D., MARTINE GARDEMBAS, M.D., JUNIA V. MELO, M.D., ROBIN RUSSELL-JONES, M.D., BARBARA J. BAIN, M.D., E. JOANNA BAXTER, PH.D., ANDREW CHASE, PH.D., JUDITH M. CHESSELLS, M.D., MARIE COLOMBAT, PH.D., CLAIRE E. DEARDEN, M.D., SASA DIMITRIJEVIC, PH.D., FRANÇOIS-X. MAHON, M.D., DAVID MARIN, M.D., ZARIANA NIKOLOVA, M.D., EDUARDO OLAVARRIA, M.D., SANDRA SILBERMAN, M.D., BEATE SCHULTHEIS, M.D., NICHOLAS C.P. CROSS, PH.D., AND JOHN M. GOLDMAN, D.M.

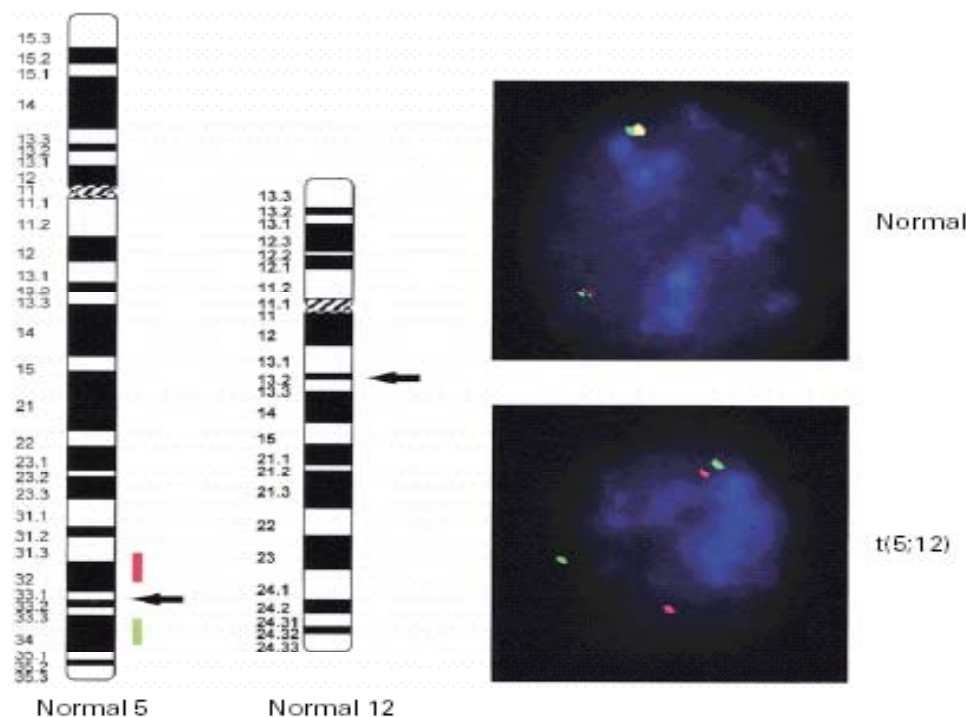


Figure 2. Two-Color Fluorescence in Situ Hybridization of Cells from Patient 2, with Schematic Representation of Chromosomes 5 and 12 Indicating the Break Points of  $t(5;12)(q33;p13)$ .

Cells in interphase were probed with two flanking cosmid probes for chromosome 5, 9-4 and 4-1.<sup>2</sup> More than 80 percent of cells showed one fused signal and separate red and green signals, indicating disruption of the *PDGFRB* gene. Arrows indicate break points.



Table 3. Summary of representative studies that describe use of imatinib in the treatment of CMML or atypical CMPD\*

Study	Clinical diagnosis	No. patients	Cytogenetic findings	Molecular findings	Response	Imatinib dose, mg/d
Magnusson et al <sup>63a</sup>	CMML	1	t(5;17)(q33;p13)	<i>Rab5/PDGFRB</i>	CR	400
Plini et al <sup>62†</sup>	CMML	1	t(5;12)(q33;p13)	<i>ETV6/PDGFRB</i>	CR	400
Cortes et al <sup>67</sup>	CMML	3	2 normal 1 trisomy 21	NA	3 NR	400
Wilkinson et al <sup>15a</sup>	aCMPD	1	t(1;5)(q23;q33)	<i>PDE4DIP/PDGFRB</i>	CR	NA
Trempat et al <sup>67*</sup>	aCMPD	1	t(4;22)(q12;q11)	<i>BCR/PDGFRB</i>	CHR	400
Garcia et al <sup>67*</sup>	aCMPD	1	t(5;10)(q33;q22)	<i>H4(D10S170)/PDGFRB</i>	CR	400
Demetri et al <sup>68†‡</sup>	aCMPD	1	Complex abnormalities	<i>ETV6/ABL</i>	CHR	600
Cortes <sup>67</sup>	aCMPD	7	NA	NA	1 MHR	400

CHR indicates complete hematologic response (normalization of blood counts); MHR, major hematologic response (increase in hemoglobin concentration from 95 to 137 g/L [9.5 to 13.7/dL]); D10S170, DNA segment on chromosome 10 (unique) 170. Remaining abbreviations are explained in Tables 1 and 2.

\*Data supported the presence of imatinib-responsive molecular target before the start of therapy.

†Some patients were described as having atypical CML based on a CML phenotype without Philadelphia chromosome or *bcr/abl* fusion and association with dysplasia. Does not include patients with prominent peripheral eosinophilia.

‡Patient was treated in chronic phase of atypical CML after receiving induction therapy for blast crisis.

## 8p11 ou FGFR1

- Nombre de patients limité
- Phénotype variable : SMP + éosionophilie associée + LNH T fréquent
  - \* t(6;8) : vaguez
  - \* t(8;9) :  $\approx$  LMMC
  - \* t(8;13) : SMP dont 13/16 cas LNH T associée VS 3/11 t(6;8) ou t(8;9)
  - \* t(8;22) : LMC like
- Pronostic sombre

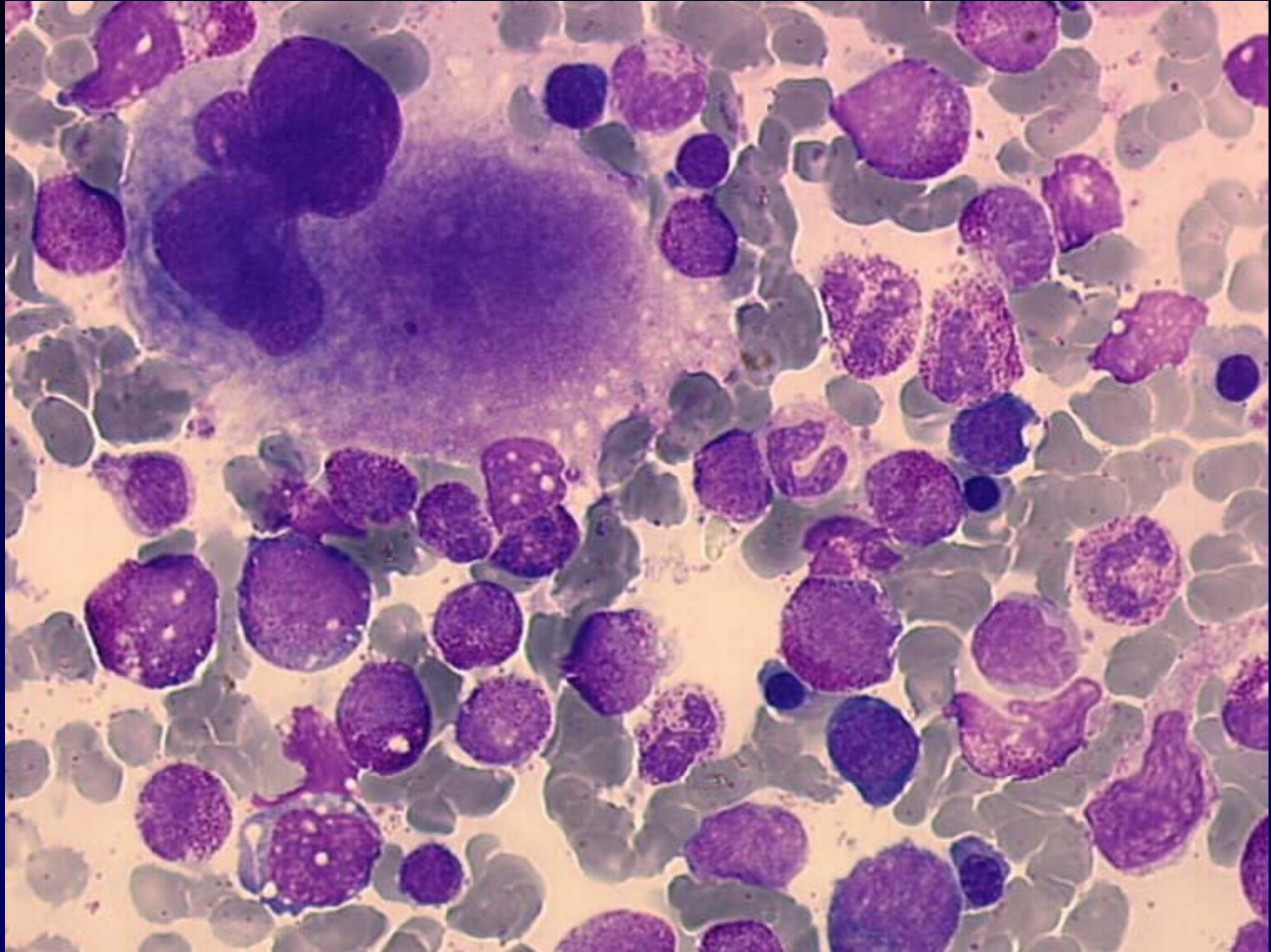


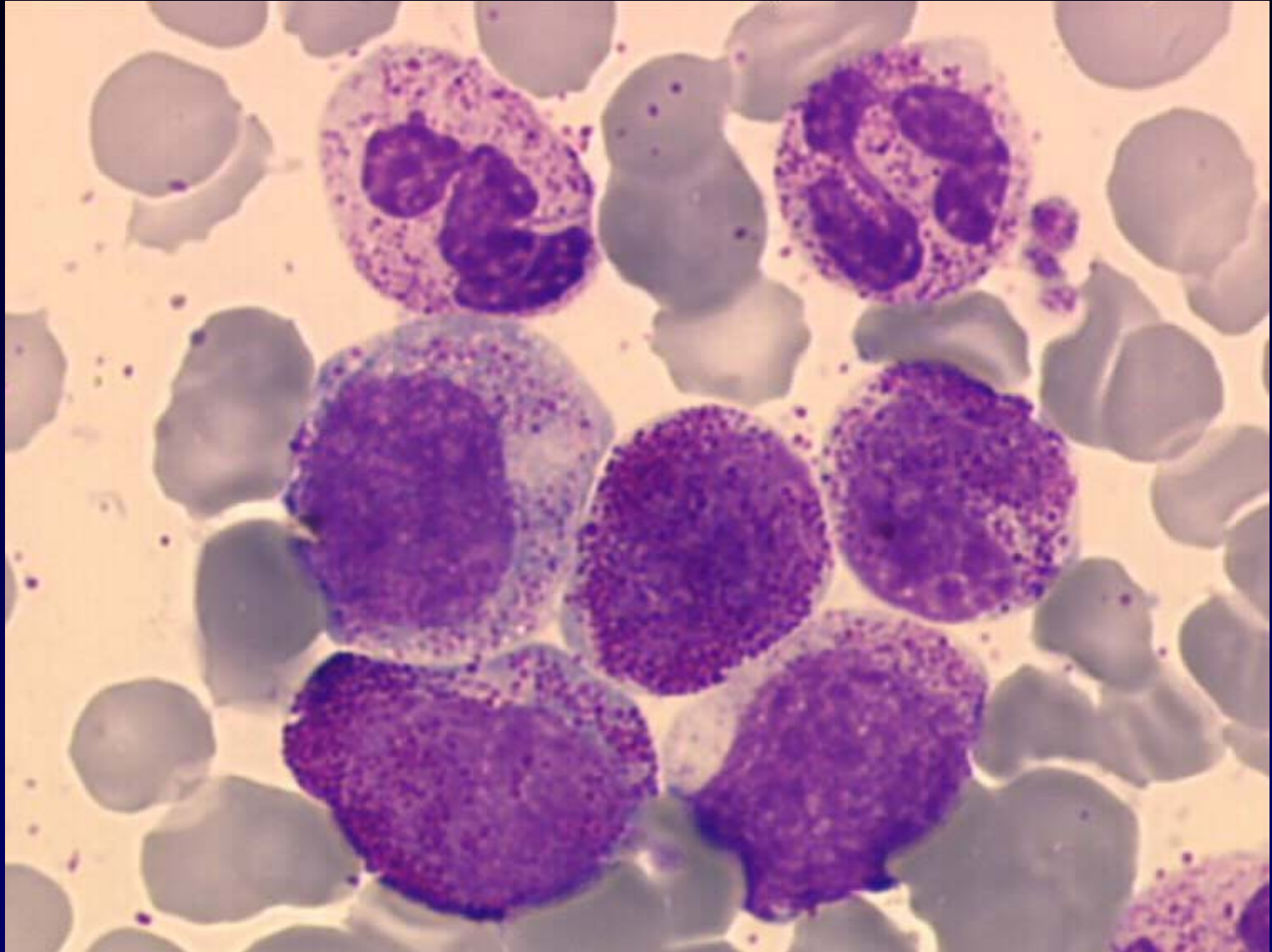
## Présentation clinique et hématologique

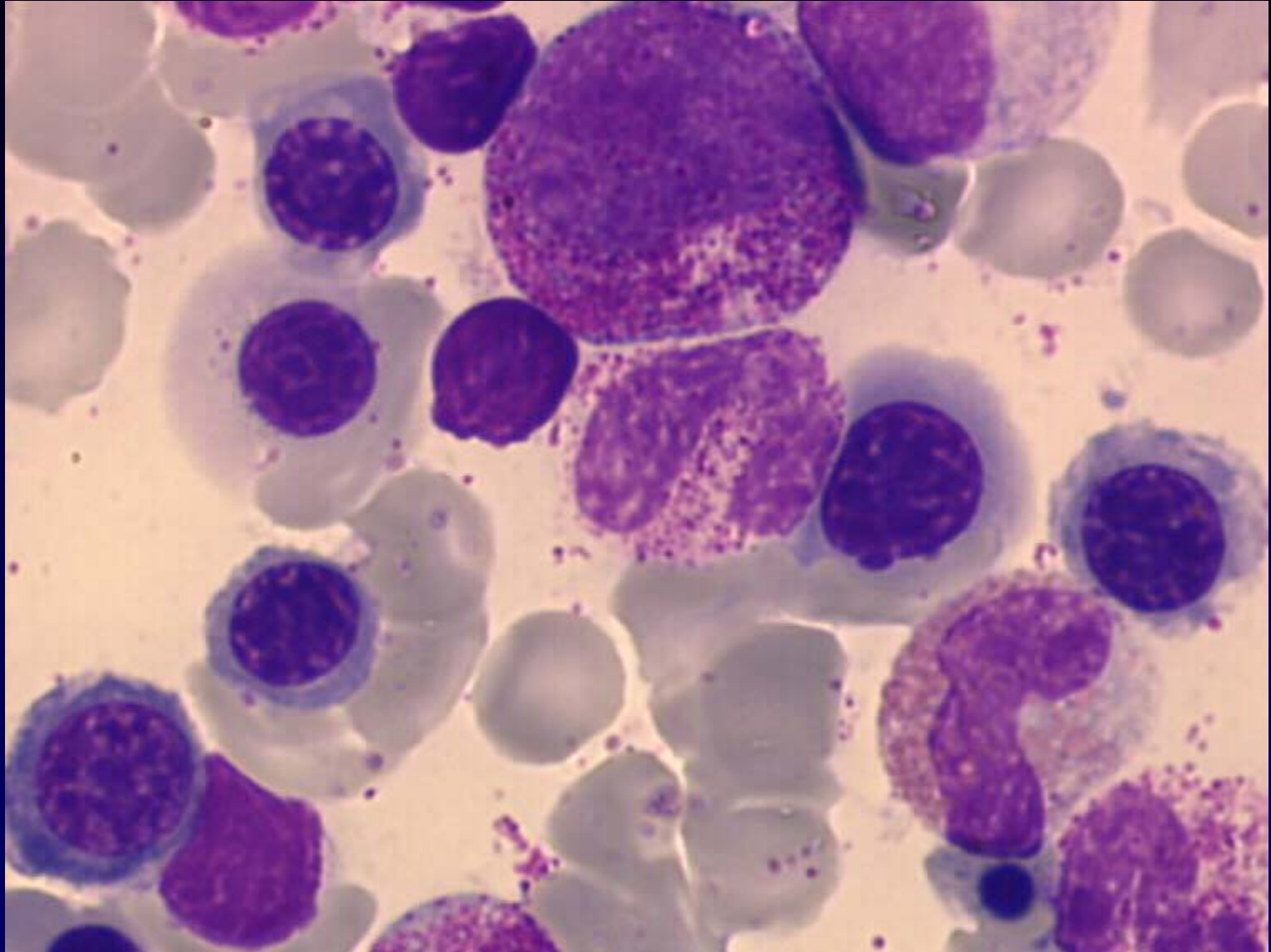
- Femme de 68 ans consultant pour une anémie sévère. La numération-formule sanguine montre : globules blancs  $19.4 \times 10^9/l$ , plaquettes  $232 \times 10^9/l$ , hémoglobine 4g/dl, neutrophiles 59%, éosinophiles 3%, basophiles 1%, monocytes 10% ( $1.9 \times 10^9/l$ ), granulocytes immatures 8%. La moelle est cellulaire avec moins de 10% blastes, ce pourcentage est difficile à évaluer précisément du fait de l'importante dysgranulopoïèse (grains très denses).
- Caryotype: 47,XX,t(6;8)(q27;p11),+8 [12]
- FISH: WCP 6 WCP 8

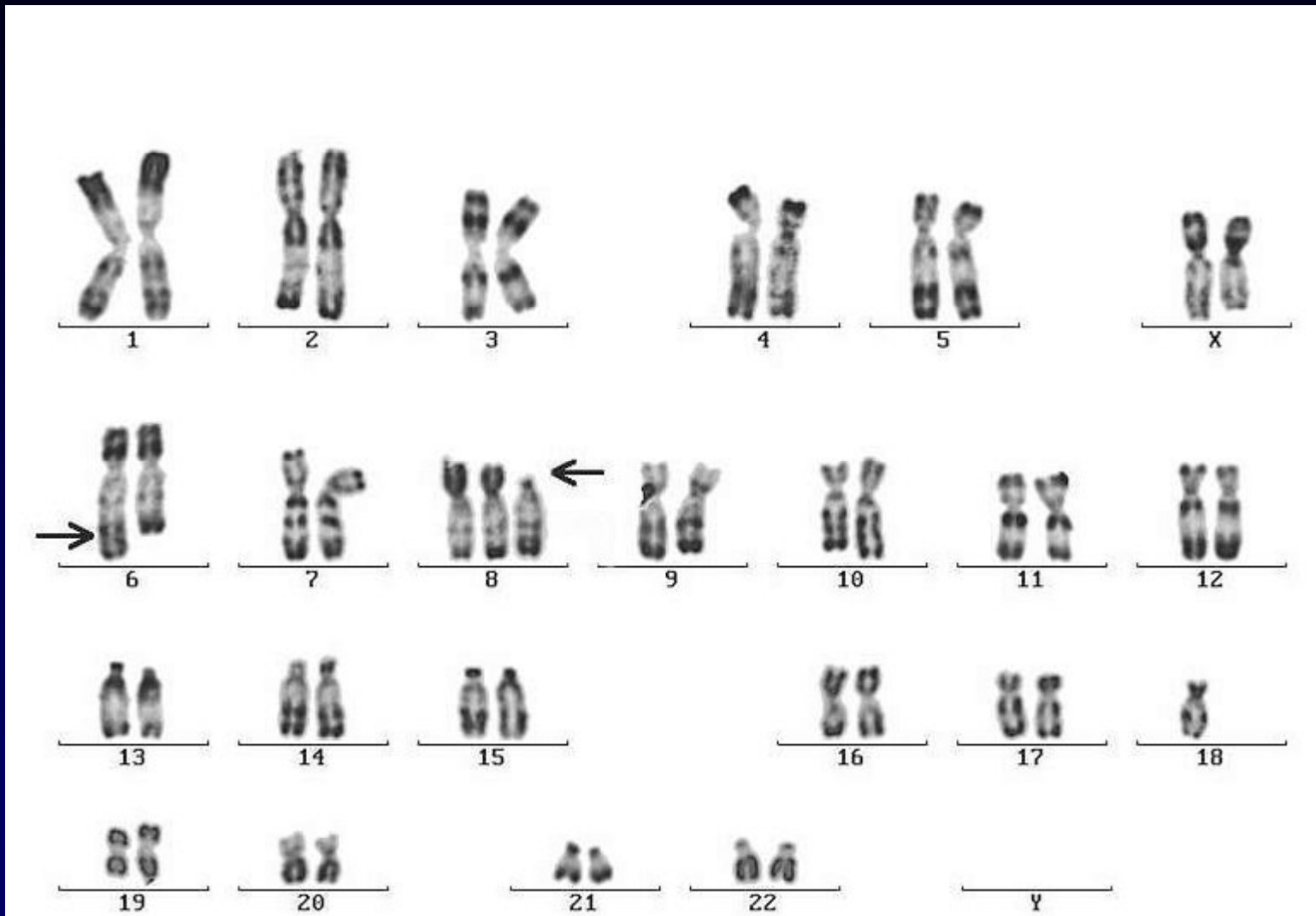
## Diagnostic

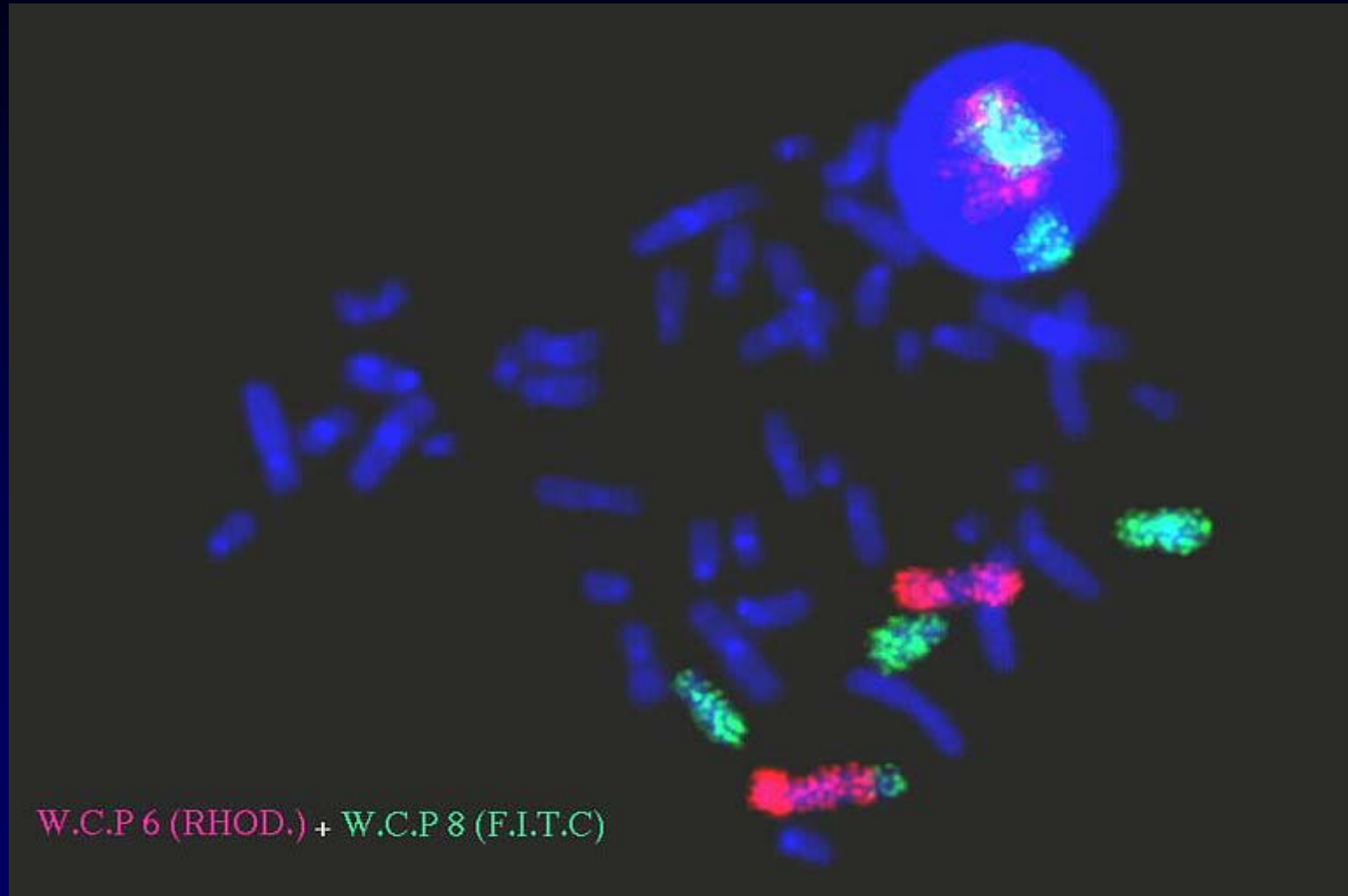
- a-CML avec dysgranulopoïèse majeure avec t(6 ;8)(q27 ;q11)











W.C.P 6 (RHOD.) + W.C.P 8 (F.I.T.C)

Fusion gene	Translocation
ZNF198-FGFR1	t(8;13(p11;q12)
FOP-FGFR1	t(6;8)(q27;p11)
CEP110-FGFR1	t(8;9)(p11;q33)
BCR-FGFR1	t(8;22)(p11;q22)
FGFR1-FGFR10P2	ins(12;8)(p11;p11p21)
? FGFR1	t(8;12)(p11;q15)
? FGFR1	t(8;17)(p11;q25)
? FGFR1	t(8;19(p12;q13)

## Roumiantsev et al : Cancer Cell 2004 Mars : 287-298

\* comparaison t(8;13) et t(8;22)



EMS

LMC like

\* mutation FGFR1 Tyr 766 : disparition EMS(atteinte lignée granulocytaire et lymphoide T)

\* mutation BCR/Tyr 177 : perte base GRB2 (lié à BCR)  
: reproduit EMS like

Conclusion : Phénotype fonction du partenaire



# Autres

- ETV6 - ABL ( LAL)

- ETV6 - JAK2

- BCR - JAK2

⤴ SMP : CML like

⤴ SMP très agressif

- Modèle animal : ETV6 - JAK2

⤴ syndrome myéloprolifératif + lymphoprolifératif T

- ETV6 - ABL : réponse à Imatinib + (2 cas)

Table 1. Partial list of constitutively active tyrosine kinases in *bcr/abl*-negative chronic myeloid disorders that are predicted or documented to be imatinib sensitive

Fusion	Translocation	Deletion	Mutation	Disease association	Imatinib response*	Study
<i>PDGFRB</i>						
ETV6/PDGFRB	t(5;12)(q33;p13)	—	—	CMML	Yes	Golub et al <sup>30</sup>
CEV14/PDGFRB	t(5;14)(q33;q32)	—	—	AML	—	Abe et al <sup>36</sup>
HIP1/PDGFRB	t(5;7)(q33;q11)	—	—	CMML	—	Ross et al <sup>23</sup>
H4 (D10S170)/PDGFRB	t(5;10)(q33;q21)	—	—	uCMPD	Yes	Kulkarni et al <sup>34</sup> , Schwaller et al <sup>35</sup>
RAB5/PDGFRB	t(5;17)(q33;p13)	—	—	CMML	—	Magnusson et al <sup>33</sup>
PDE4DIP/PDGFRB	t(1;5)(q23;q33)	—	—	uCMPD	Yes	Wilkinson et al <sup>15</sup>
<i>PDGFRA</i>						
BCR/PDGFRB	t(4;22)(q12;q11)	—	—	uCMPD	Yes	Trempat et al <sup>37</sup> , Baxter et al <sup>38</sup>
F1P1L1/PDGFRB	—	4q12‡	—	SM-eos/CEL	Yes	Cools et al <sup>11</sup> , Pardanani et al <sup>14</sup>
<i>c-kit</i>						
—	—	—	D816V/FY§	MCD	No	Ma et al <sup>37</sup>
—	—	—	V560G	—	—	Furitsu et al <sup>31</sup>
—	—	—	E839K	—	—	Longley et al <sup>28</sup>
—	—	—	D820G	—	—	Pignoni et al <sup>29</sup>
<i>ABL</i>						
ETV6/ABL	Complex†	—	—	uCMPD	Yes	Van Limbergen et al <sup>30</sup> , Andreasson et al <sup>31</sup>
ET6/ARG	t(1;12)(q25;p13)	—	—	AML	Yes	Nishimura et al <sup>32</sup>

aCMML indicates atypical chronic myeloid leukemia; uCMPD, undifferentiated chronic myeloproliferative disorder (some of these patients are described as having atypical CML); SM-eos, eosinophilia-associated systemic mastocytosis; MCD, mast cell disease; ETV6, ets variant gene 6 (TEL oncogene); CEV14, clonal evolution-related gene on chromosome 14; HIP1, Huntingtin interacting protein 1; RAB5, rabaptin 5; BCR, breakpoint cluster region; D10S170, DNA segment on chromosome 10 (unique) 170; PDE4DIP, phosphodiesterase 4D interacting protein (myomegalin); F1P1L1, F1P1-like 1; and —, not applicable.

\*Clinical response to imatinib therapy documented (where tested).

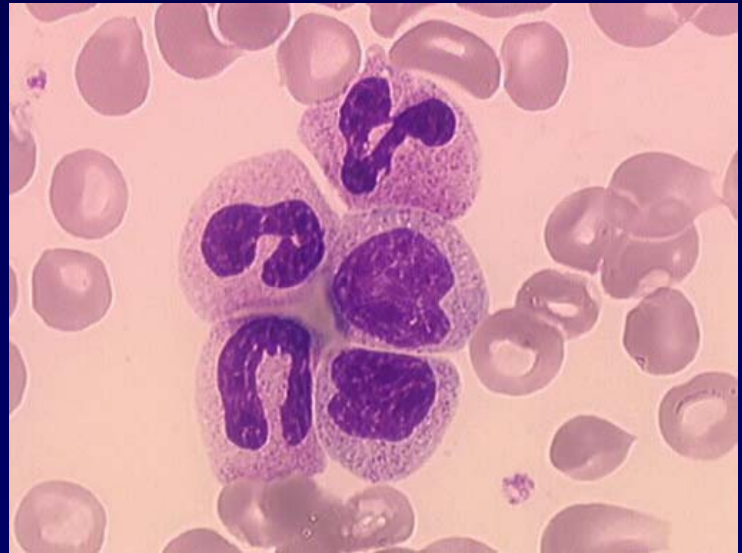
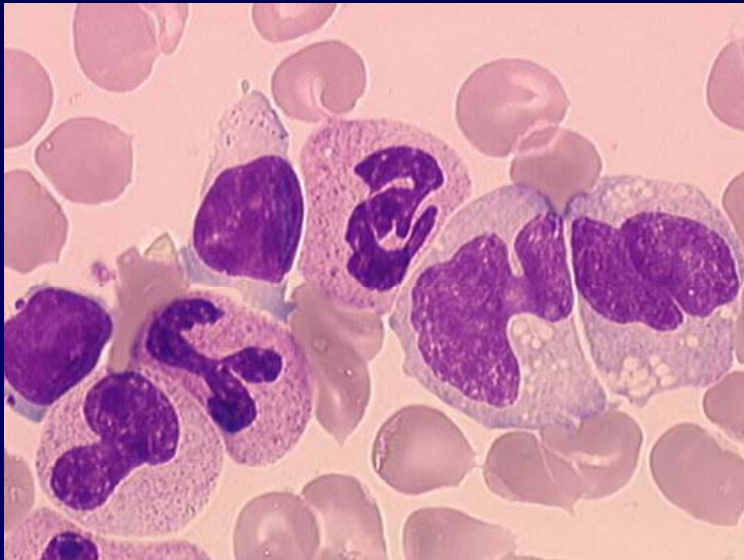
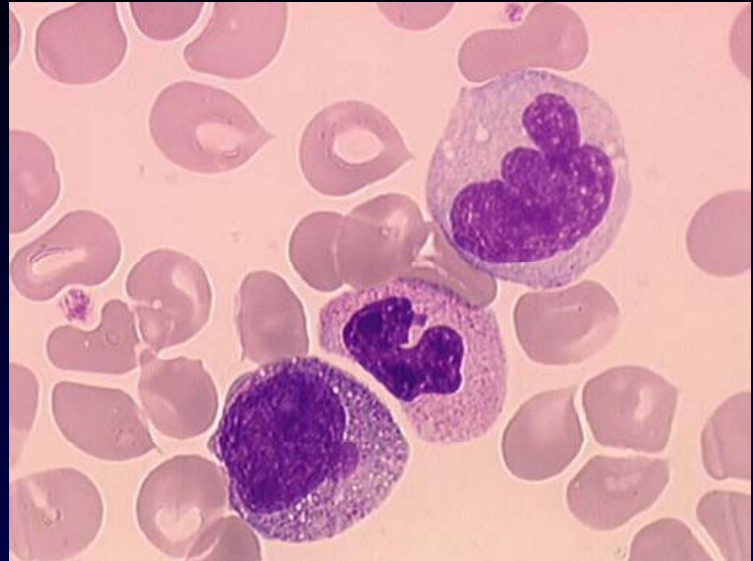
†All patients have complex chromosomal rearrangements that require at least 3 chromosomal breaks.

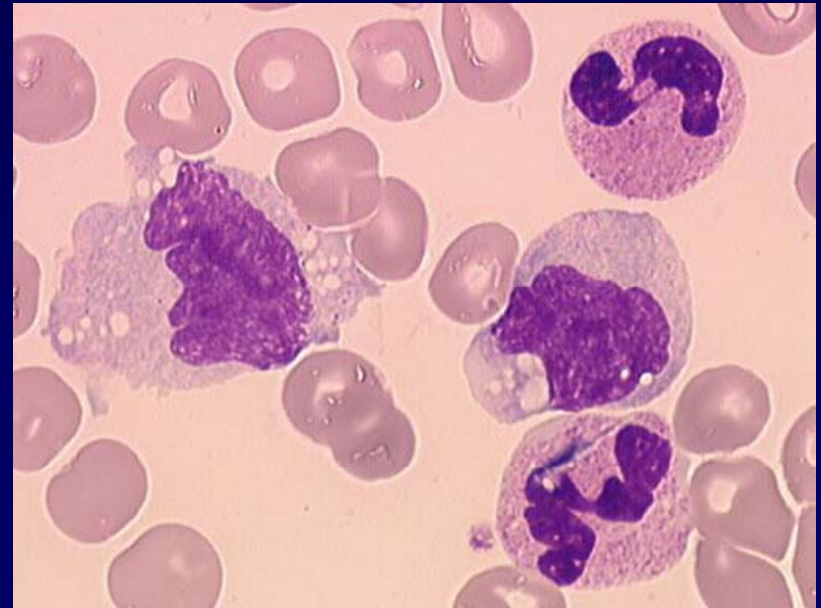
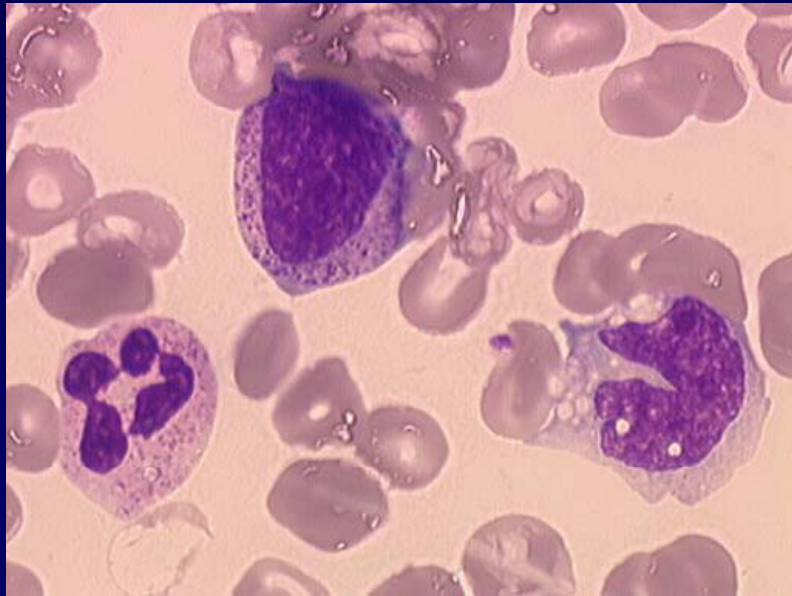
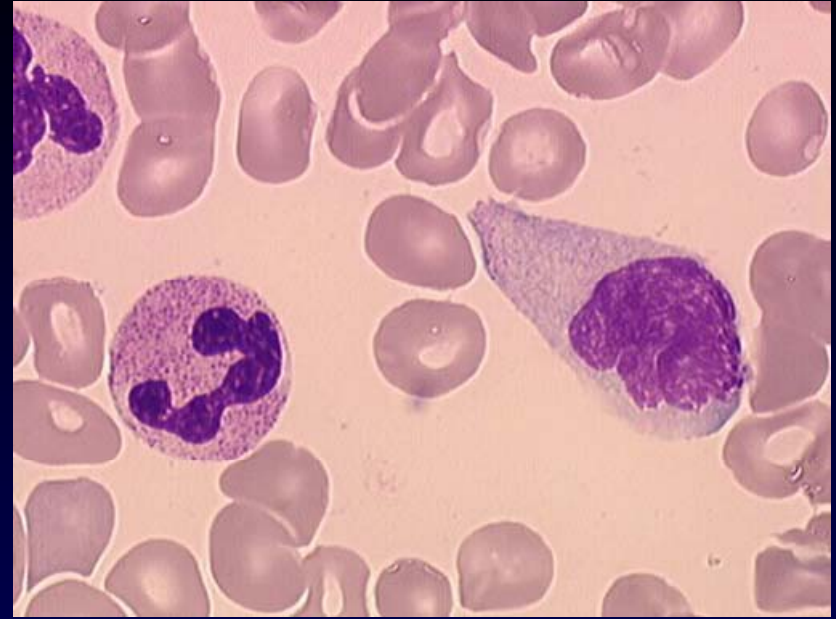
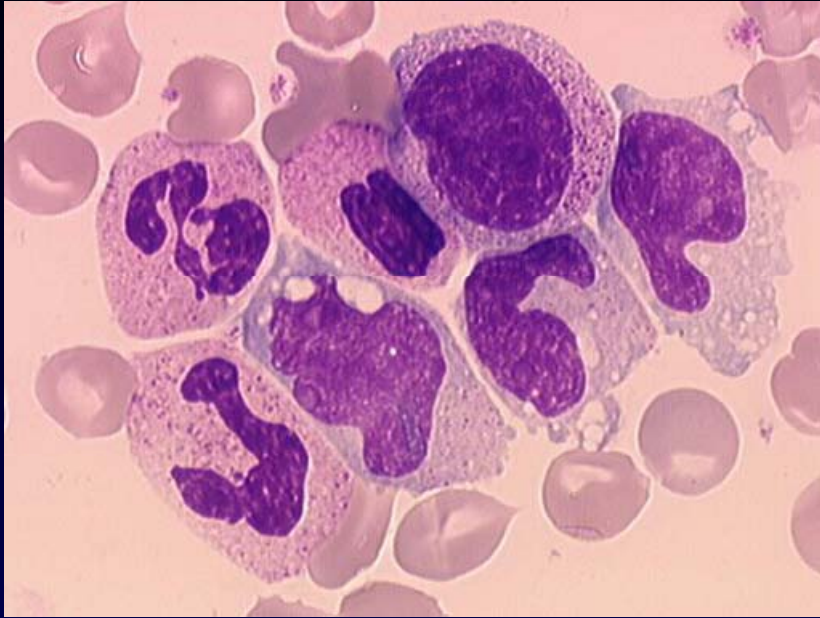
‡Deletion is submicroscopic.

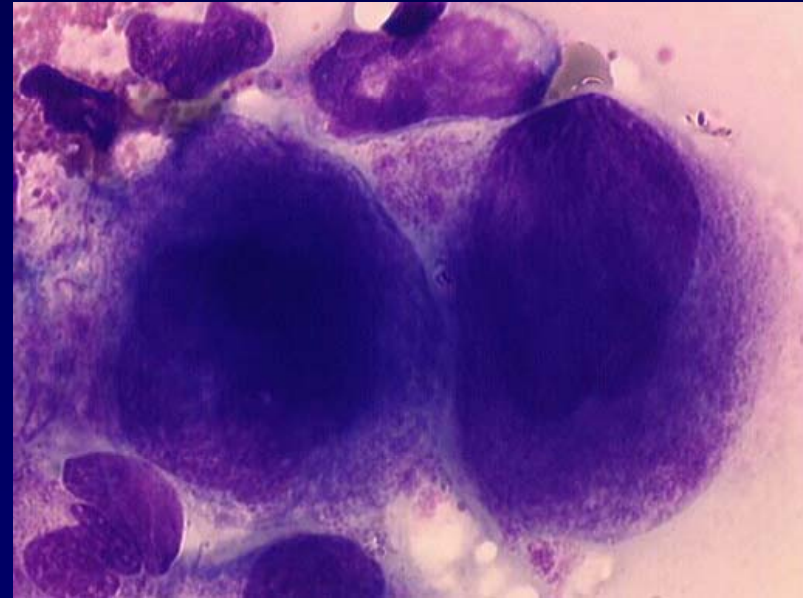
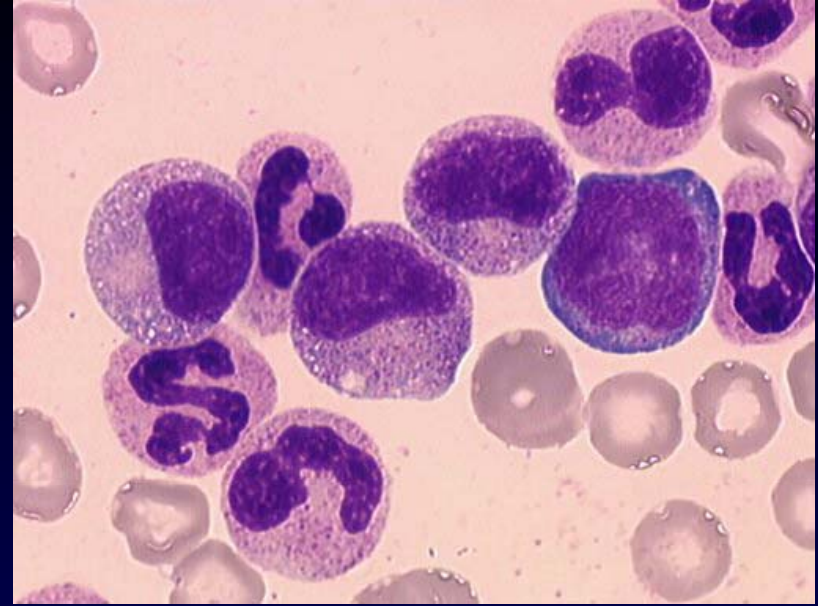
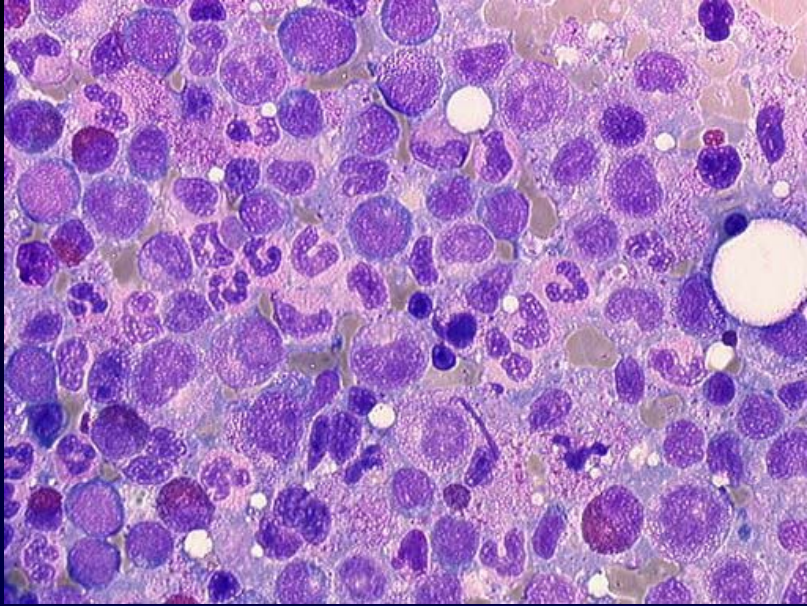
§Imatinib resistant.

Mr P.G consulte pour prise en charge d'une hyperleucocytose.

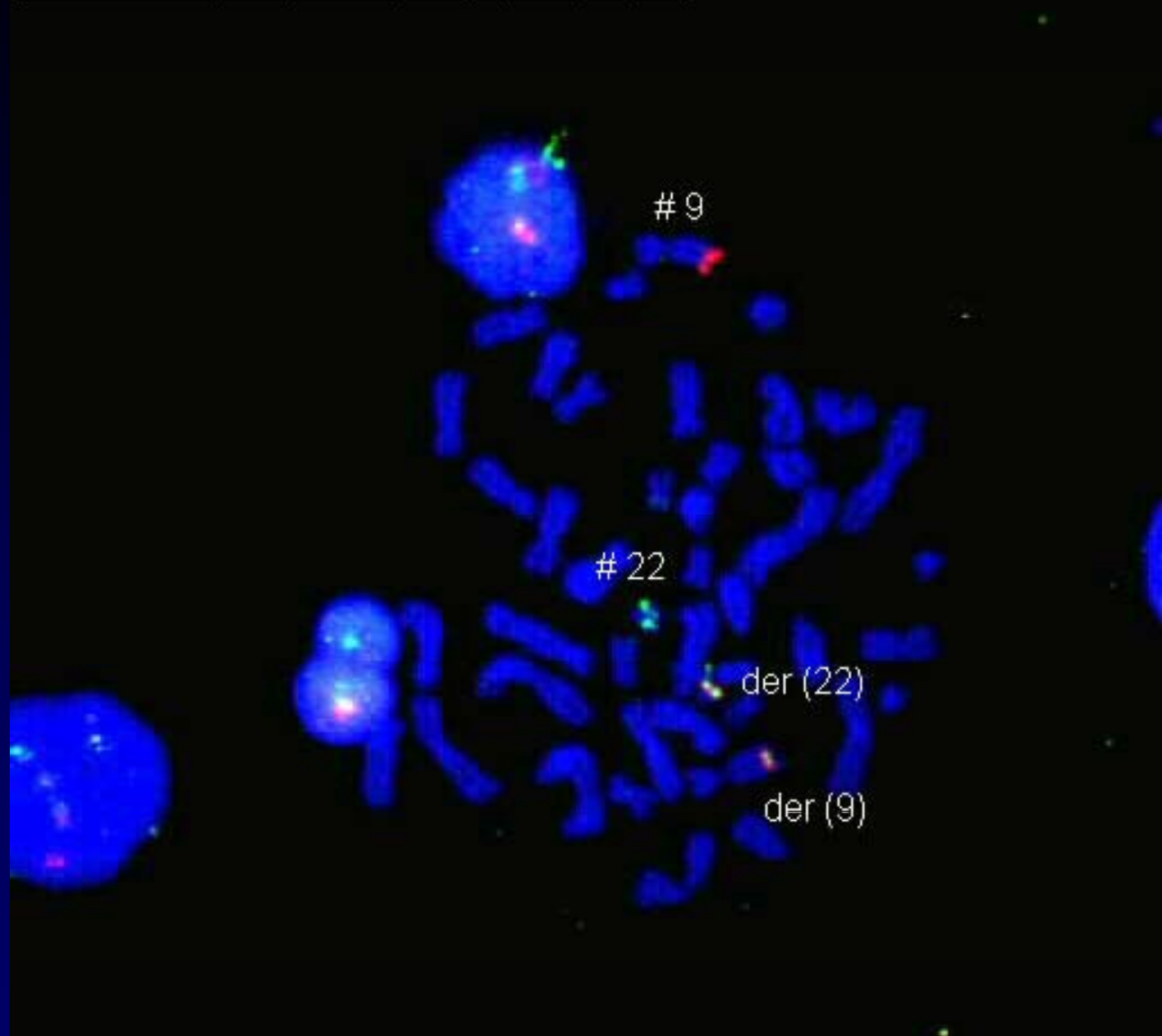
- Leucocytes 128 giga/l
- Hémoglobine 11,5 g/dl
- Plaquettes 325 giga/l
- Formules: Polynucléaires neutrophiles 52%  
Polynucléaires éosinophiles 3%  
Polynucléaires basophiles 3%  
Monocytes 7%  
Myélémie 30%  
Lymphocytes 2%  
Blastes 3%







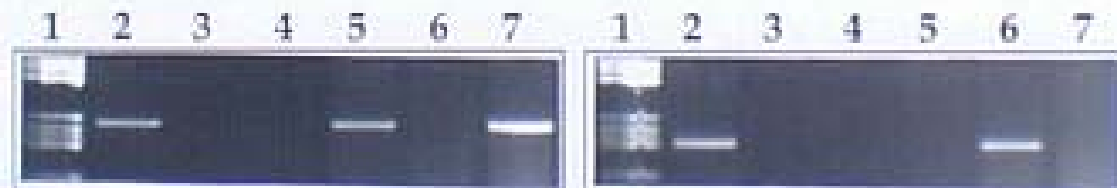
Sonde BCR (vert) / ABL (rouge) ES (Vysis)



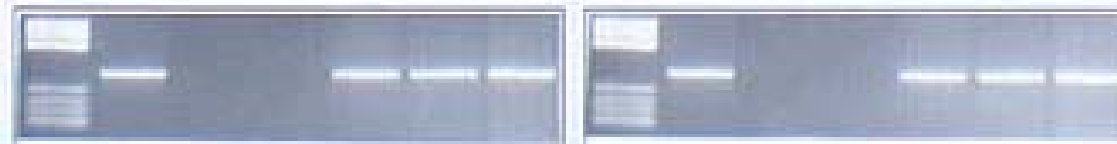


Résultats des RT-PCR

*transcrits BCR-ABL*

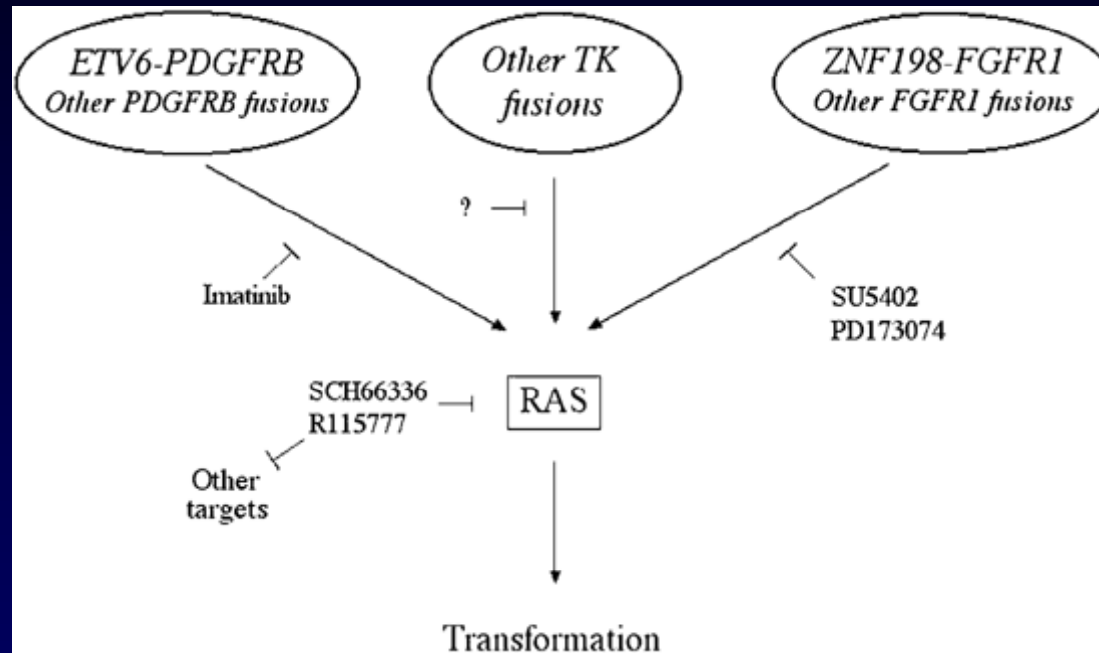


*transcrits ABL*





# CONCLUSION



### CHRU de Lille:

- Laboratoire d 'Hématologie A : C Roche, C Roumier, H Leroy, V Soenen, N Philippe, C Preudhomme
- Laboratoire d 'Immunologie : S Lepers, AS Roumier, L Prin
- Service de Médecine interne : PY Hatron, E Hachulla
- Centre d 'Investigation Clinique : AL Demarty, C Libersa

### Hopital Foch, Suresnes:

- Service de Médecine interne : JE Khan, F Drupt, O Bletry

### CHU d 'Angers:

- Service d 'Hématologie : O Blanchet, M Gardembas, M Dib

### Hopital d 'Avicenne- Bobigny:

- Service d 'Hématologie Clinique : P Fenaux

### Hopital St Vincent- Lille :

- Service d 'Onco-hématologie : C Rose, N Cambier

**Réseau éosinophile: [www.univ-lille2.fr/immunologie](http://www.univ-lille2.fr/immunologie)  
Cancéropole de Lille**