

RECYT

Year 26 / N° 40 Supplement N° 1 / 2024 / 34–35

Resistance Mechanisms Associated with Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors in Philadelphia Positive Leukemias

Mecanismos de Resistencia Asociados al Tratamiento con Inhibidores de Tiroxina Quinasa en Leucemias Philadelphia Positivas

Cristian A. Ferri^{1,2,*}

1- Laboratorio de Biotecnología Molecular (BIOTECMOL). Instituto de Biotecnología Misiones "Dra. María Ebe Reca" (INBIOMIS). Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Misiones, Argentina.

2- Laboratorio de Diagnóstico de Neoplasias Hematológicas. Banco de Sangre Tejidos y Biológicos (BSTB) de la Provincia de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: cristianferri02@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

The *BCR::ABL1* chimeric gene is implicated in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia (CML), but the precise molecular mechanisms that initiate leukemogenesis remain challenging to identify. Currently, the treatment of CML is based on tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting the chimeric oncoprotein p210BCR-ABL1. Imatinib remains the primary choice for newly diagnosed CML patients, while second and third-generation TKIs have demonstrated superior rates of molecular response compared to standard doses of first-generation TKIs. However, it's important to consider that around 20-30% of treated patients eventually develop resistance to imatinib. Moreover, there is a subset of patients who do not respond to any of the currently available TKIs. The primary and well-documented cause of resistance is the presence of point mutations within the *BCR::ABL1* kinase domain. It's worth mentioning that the absence of mutations in *BCR::ABL1* does not guarantee treatment effectiveness. In addition to mutations, TKI resistance has been associated with other mechanisms, including clonal chromosomal evolution, *BCR::ABL1* amplification, pharmacogenomic variations, or activation of signaling pathways. Currently, our research group is investigating genes that could potentially serve as biomarkers of response to TKI therapy in CML patients. Our focus is on identifying alterations in genes encoding tyrosine kinases or src kinases and those involved in their regulation. We recently published a study on a genetic variant in PTEN-Long, a protein discovered in 2013, resulting from an alternative translation initiation site located upstream of the canonical AUG of PTEN, generating a 576-aminoacid protein instead of the expected 403-aminoacid protein. A 16-bp palindromic motif centered on the PTEN-Long initiation codon CUG513 is required for translation initiation. A single nucleotide variant (SNP) in the PTEN-Long gene, rs12573787, is located in the first exon relative to the CUG initiation site. In this case-control study, we assessed the association of genetic variants in PTEN-Long with the risk of developing CML and therapeutic response in the Argentinean population. We found that the A allele of the SNP rs12573787 was associated with the risk of CML, OR (95% CI) 1.71 (1.11–2.63) $p = 0.016$. Consistent with previous evidence that CML is more frequent in males, we found that the genetic risk of CML was limited to this gender. Unexpectedly, we also found that this association was limited to CML patients over 45 years of age. To the best of our knowledge, this is the first time that PTEN-Long rs12573787 has been studied in CML, and our results suggest that the A variant allele is a risk factor for the development of CML but is not associated with TKI treatment failure.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitors, Mutations, *BCR-ABL1*-Independent Resistance Mechanisms.

Resumen

El gen quimérico *BCR::ABL1* está implicado en la patogénesis de la leucemia mieloide crónica (LMC), pero los mecanismos moleculares precisos que inician la leucemogénesis siguen siendo difíciles de identificar. Actualmente,

el tratamiento de la LMC se basa en inhibidores de tirosina quinasa (ITK) dirigidos a la oncoproteína quimérica p210BCR-ABL1. El imatinib sigue siendo la opción principal para los pacientes con LMC recién diagnosticados, mientras que los ITK de segunda y tercera generación han demostrado tasas superiores de respuesta molecular en comparación con las dosis estándar de ITK de primera generación. Sin embargo, es importante considerar que alrededor del 20-30% de los pacientes tratados, eventualmente desarrollan resistencia al imatinib. Además, hay un subconjunto de pacientes que no responden a ninguno de los ITK disponibles actualmente. La causa primaria y bien documentada de resistencia, es la presencia de mutaciones puntuales dentro del dominio quinasa *BCR::ABL1*. Vale la pena mencionar que la ausencia de mutaciones en *BCR-ABL1* no garantiza la efectividad del tratamiento. Además de las mutaciones, la resistencia a ITK se ha asociado con otros mecanismos, incluida la evolución cromosómica clonal, la amplificación del *BCR::ABL1*, las variaciones farmacogenómicas o la activación de vías de señalización. Actualmente nuestro grupo de trabajo se encuentra investigando genes potencialmente susceptibles de actuar como biomarcadores de respuesta a la terapia con ITK en pacientes con LMC, nuestro enfoque se centra en identificar alteraciones en genes que codifican tirosinas quinasas o src-quinasas y en aquellos involucrados en su regulación. Recientemente hemos publicado un estudio de una variante génica en PTEN-Long, una proteína descubierta en el año 2013, que resulta de un sitio alternativo de iniciación de traducción ubicado aguas arriba del AUG canónico de PTEN y genera una proteína de 576 aminoácidos en lugar de la proteína esperada de 403 aminoácidos. Un motivo palindrómico de 16 pb centrado en el codón de inicio PTEN-Long CUG513, es necesario para el inicio de la traducción. Una variante de nucleótido único (SNP) del gen PTEN-Long rs12573787 se localiza en el primer exón respecto al sitio de iniciación CUG. En este estudio de casos y controles se evaluó la asociación de variantes genéticas en PTEN-Long con el riesgo de desarrollar LMC y respuesta terapéutica en la población argentina. Se encontró que el alelo A del SNP rs12573787 estaba asociado con el riesgo de LMC, OR (IC 95 %) 1,71 (1,11–2,63) $p = 0,016$. De acuerdo con la evidencia previa de que la LMC es más frecuente en los hombres, encontramos que el riesgo genético de LMC se limitó a este género. Inesperadamente, también encontramos que esta asociación se limita a pacientes con LMC mayores de 45 años. Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que PTEN-Long rs1257378 se estudió en LMC y nuestros resultados sugieren que el alelo de la variante A es un factor de riesgo para el desarrollo de LMC, pero no se asocia con el fracaso del tratamiento con ITK.

Palabras clave: Leucemia Mieloide Crónica, Inhibidores de Tirosina Quinasa, Mutaciones, Mecanismos de Resistencia Independientes de *BCR-ABL*