

Le phénomène de résistance multiple aux anti-cancéreux : les gènes MDR et la P-gp

La résistance aux cytostatiques est l'obstacle majeur au traitement de nombreux cancers. Les causes d'échecs des chimiothérapies sont multiples, la principale étant une résistance intrinsèque de la cellule tumorale. La reconnaissance d'une glycoprotéine de 170 kDa (la P-gp) à la surface de cellules de lignées tumorales rendues résistantes à des cytostatiques de mode d'action différent, a permis de décrire un phénotype de cellules « multi-résistantes » (MDR, pour *multidrug resistance*). Cette P-gp, codée par le gène *mdr1* chez l'homme, a un rôle de pompe, chassant hors de la cellule les cytostatiques. Sa responsabilité dans la résistance clinique des tumeurs humaines est suspectée, en raison de son expression souvent élevée dans des cancers d'emblée ou devenus chimiorésistants. Des essais thérapeutiques d'inhibition de cette P-gp sont actuellement en cours.

Jean-Pierre Marie

La résistance multiple aux anti-cancéreux (MDR) est définie comme étant une résistance croisée, étendue à des cytostatiques de famille et de mode d'action divers.

Le phénomène « MDR » a été mis en évidence par l'observation des lignées tumorales animales exposées de façon continue et prolongée à des doses croissantes d'un cytostatique [revues : 1,2]. La constatation que ces lignées étaient devenues d'emblée résistantes à d'autres cytostatiques, auxquelles elles étaient exposées pour la première fois, a conduit Biedler et Riehm, dès 1970, à envisager un mécanisme commun de résistance.

Les médicaments intéressés par le phénomène MDR contiennent généralement un noyau aromatique

hydrophobe et sont issus de plantes ou de micro-organismes. Ainsi, des produits aussi importants que des anthracyclines (doxorubicine et daunorubicine), les poisons du fuseau (vincristine, vinblastine), les épipodophyllotoxines (étoposide, ténoposide), l'actinomycine D, sont intéressés par ce phénomène de résistance croisée (*Tableau I, page suivante*).

La pharmacocinétique des cytostatiques a montré que ceux-ci entraient normalement dans les cellules MDR, mais que leur rétention intracellulaire était significativement diminuée par rapport à celle de la lignée parentale sensible. Cet efflux est actif, dépendant de la présence d'ATP.

Le phénomène MDR est associé dans ces modèles à l'expression d'une glycoprotéine de membrane appelée

ADRESSE

J.-P. Marie : praticien hospitalier, professeur à la faculté de médecine Paris VI. Service d'hématologie, Hôtel-Dieu de Paris, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France.

RÉFÉRENCES

- Pastan I, Gottesman MM. Multidrug resistance in human cancer. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1388-93.
- Bradley G, Juranka PF, Ling V. Mechanism of drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 1988 ; 948 : 87-128.
- Kartner N, Riordan JR, Ling V. Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 1983 ; 222 : 1285-8.
- Roninson IB, Abelson HT, Housman DE, Howel N, Varshavsky A. Amplification of specific DNA sequence correlates with multidrug resistance in Chinese hamster cells. *Nature* 1984 ; 309 : 626-9.
- Riordan JR, Deuchars K, Kartner N, Alon N, Trent J, Ling V. Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines. *Nature* 1985 ; 316 : 817-9.
- Gros P, Neriah YB, Croop JM, Housman DE. Isolation and expression of a complementary DNA that confers multidrug resistance. *Nature* 1986 ; 323 : 728-31.
- Ueda K, Clark DP, Chen C, Roninson IB, Gottesman MM, Pastan I. The human multidrug resistance (*mdr1*) gene: cDNA cloning and transcription initiation. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 505-8.
- Gerlach JH, Endicott JA, Juranka PF, et al. Homology between P-glycoprotein and a bacterial haemolysin transport protein suggests a model for multidrug resistance. *Nature* 1986 ; 324 : 485-9.
- Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a full-length cDNA for the human *mdr1* gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 3004-8.
- Galski H, Sullivan M, Willingham MC, et al. Expression of a human multidrug resistant cDNA (MDR1) in the bone marrow of transgenic mice: resistance to daunomycin-induced leukopenia. *Mol Cell Biol* 1989 ; 9 : 4357-63.
- Kartner N, Evernden Porelle D, Bradley G, Ling V. Detection of P-glycoprotein in multidrug resistant cell lines by monoclonal antibodies. *Nature* 1985 ; 316 : 820-3.
- Raymond M, Gros P. Mammalian multidrug-resistance gene: correlation of exon organization with structural domains and duplication of ancestral gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 6488-92.

Tableau I
CYTOSTATIQUES ET P-gp

Extraction assurée par la P-gp	Non influencée par la P-gp
<i>Anthracyclines</i> daunorubicine adriamycine THP-adriamycine	<i>Alkylants</i> cyclophosphamide chloraminophène
<i>Alcaloïdes de pervenche</i> vincristine vinblastine	<i>Moutardes à l'azote et dérivés</i> nitrosourées
<i>Mitoxantrone</i> <i>Amsacrine</i>	<i>Analogues des bases puriques et pyrimidiques</i> 6-mercaptopurine 6-thioguanine cytosine arabinoside
<i>Épipodophyllotoxines</i> VP16 VM26	<i>Bléomycine</i>
<i>Actinomycine D</i>	<i>Corticoïdes</i>

P-glycoprotéine (P-gp ; P pour perméabilité), décrite par Ling dans une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois rendues multirésistantes par exposition à la colchicine [3]. Cette protéine, absente des membranes des cellules parentales sensibles aux drogues, est trouvée dans de nombreuses lignées ayant un même profil de résistance. Un anticorps monoclonal dirigé contre la P-gp (le C219) par injection de membranes plasmiques de cellules MDR à des souris a pu être produit. Grâce à cet anticorps, il a pu être montré que la structure de cette P-gp était très conservée au cours de l'évolution. Indépendamment, plusieurs équipes, travaillant sur l'ADN de lignées hautement résistantes d'origine murine puis humaine ont amplifié, grâce aux techniques de renaturation de l'ADN en gel d'agarose [4, 5], des séquences d'ADN spécifiquement retrouvées dans le génome de ces lignées. Les ADNc codant pour les P-gp murines et humaines ont été isolées en 1986 et sont pratiquement identiques [6, 7]. Une grande homologie de séquence a été retrouvée entre la P-gp et l'hémolysine B - protéine de transport de la paroi bactérienne, qui joue un rôle dans les processus d'excrétion [8].

La responsabilité de la P-gp dans le phénotype de multirésistance repose sur plusieurs constatations : dans la plupart des lignées, l'expression du gène *mdr1* est proportionnelle au degré de résistance ; une liaison directe des cytostatiques à la P-gp a pu être démontrée par photoaffinité ; enfin et surtout la transfection de cellules sensibles, par le gène *mdr1*, confère le phénotype de multirésistance avec expression de la P-gp [9, 10].

P-glycoprotéine

La taille des P-gp s'étend de 120 à 220 kilodaltons (kDa), mais est le plus souvent de 170 à 180 kDa. Certains anticorps monoclonaux reconnaissent les P-gp du hamster, de la souris et de l'homme, démontrant la conservation de structure entre ces espèces [11]. Dans les lignées multirésistantes à partir desquelles la P-gp a été isolée, on trouve 100 000 à 200 000 molécules de P-gp par cellule ; la demi-vie de cette protéine est évaluée à 72 heures.

La P-gp humaine est composée de 1 280 acides aminés, qui s'organisent en deux séquences symétriques (figure 1), évoquant la duplication d'un gène ancestral [12]. L'existence de 12 régions hydrophobes trans-

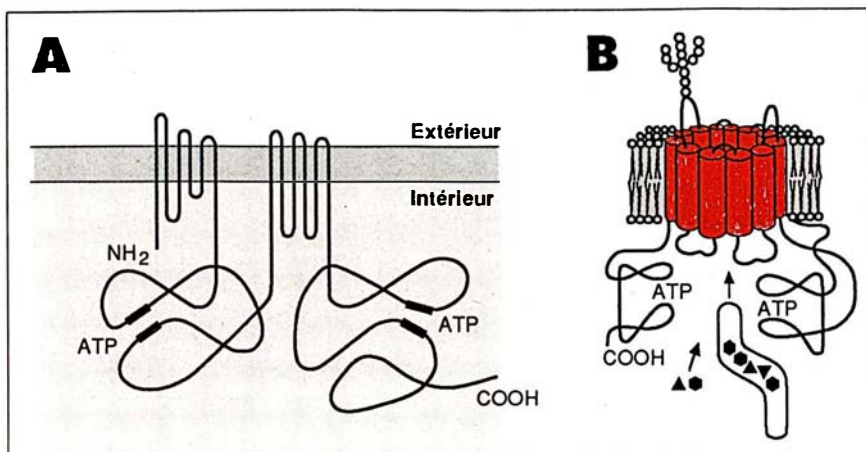


Figure 1. **Schéma de la P-gp.** **A** configuration transmembranaire et sites ATP (d'après J.A. Endicott et V. Ling). **B** arrangement tridimensionnel de la protéine montrant le site de glycosylation (d'après R.L. Juliano et V. Ling).

membranaires lui donne une configuration caractéristique de protéine assurant un transport transmembranaire. La partie intra-cytoplasmique contient deux sites de liaison à l'ATP, suggérant que le transport des drogues vers l'extérieur est bien un phénomène actif. Une boucle située à la surface externe est glycosylée, expliquant les variations de poids moléculaire.

L'existence d'une liaison physique entre la P-gp et ses substrats a été démontrée par des expériences de photoaffinité, mais les zones de liaison avec les substrats expulsés ne sont pas connues. Le rôle fonctionnel respectif de chaque partie de la protéine est analysé par transfection d'ADNc P-gp comportant des délétions partielles [13].

Le mécanisme d'action des P-gp semble être essentiellement une diminution de l'accumulation des cytostatiques intracellulaires, par une expulsion active [13] ou par une redistribution intracellulaire [14] des médicaments intéressés. Il n'a pas été

décrit de transporteur se liant au substrat et l'apportant jusqu'à la P-gp.

Gènes MDR

La famille des gènes *MDR* ne comporte que deux gènes chez l'homme (*mdr1* et *mdr2*, *mdr1* étant seul responsable du phénotype MDR) et trois chez les rongeurs (*Tableau II*). Les gènes *MDR* se trouvent sur le chromosome 7 chez l'homme [15] et ne sont séparés que par 330 kb. Le gène *mdr1* s'étend sur plus de 100 kb, alors que l'ARNm ne mesure que 4,5 kb (4 669 pb). Il y a 29 exons et 28 introns [16], dont l'un dépasse 40 kb. Ce gène comporte deux sites majeurs d'initiation de la transcription, situés environ 140 bases en amont de la séquence ATG d'initiation de la traduction. Des sites mineurs se trouvent une centaine de bases en aval des sites majeurs d'initiation [16]. Deux types d'ARNm correspondant aux deux sites majeurs d'initiation de la transcription ont été décrits [17].

Dans les lignées hautement résistantes, il y a très souvent co-amplification des gènes *mdr1* et *mdr2*, et il a même été décrit par Borst *et al.* [18] une amplification simultanée d'autres gènes (*mdr4* ou gène de la sorcine, *mdr5* et *mdr6*), dont le rôle dans la résistance aux cytostatiques n'est pas connu.

Expression du gène *mdr1*

L'expression du gène *mdr1* peut être mesurée soit au niveau de l'ARNm, soit au niveau de la protéine (*Tableau III*, p. 446). Plusieurs sondes reconnaissant pour la plupart un fragment 5' du gène *mdr1* humain sont disponibles. Une hybridation croisée avec le produit du gène *mdr2*, dont le rôle reste inconnu, peut se produire étant donnée la grande homologie de séquence entre les gènes *mdr1* et *mdr2*. Les anticorps monoclonaux utilisés reconnaissent soit un épitope externe (MRK16), soit un hexapeptide intracytoplasmique présent aux deux extrémités de la molécule (C219). Là encore, leur spécificité peut être prise en défaut, puisque, par exemple, le C219 reconnaît aussi le produit du gène *mdr2*. Le niveau d'expression du gène *mdr1* est le plus souvent estimé par *slot blot**. Par rapport à la lignée parentale sensible, les lignées MDR utilisées comme contrôles positifs ont un niveau de résistance très variable, leur DL50 (dose pour laquelle l'inhibition de croissance est de 50 %) vis-à-vis de l'adriamycine variant de 3 à 200 fois. Ces différences peuvent rendre compte de l'hétérogénéité des résultats publiés concernant l'expression du gène *mdr1* dans des tumeurs de même type.

Plusieurs tissus normaux expriment fortement le gène *mdr1* (*Tableau IV*, p. 447) : dans un ordre décroissant, la médullaire des surrénales, le rein, le tube digestif, le foie, le poumon sont riches en P-gp [19, 20]. L'immunocytochimie montre que cette glycoprotéine est localisée à la surface luminale de ces organes émonctoires : bordure en brosse des

Tableau II			
FAMILLE DES GÈNES DE RÉSISTANCE MULTI-DROGUES			
	I	II	III
Hamster	<i>pgp1</i> *	<i>pgp2</i>	<i>pgp3</i>
Souris	<i>mdr3</i> * (1a)	<i>mdr1</i> * (1b)	<i>mdr2</i>
Homme	<i>mdr1</i> *		<i>mdr2</i> **

* confère le phénotype MDR ; ** *mdr3* pour Borst [17].

* *Slot blot* : technique d'hybridation moléculaire sur filtre : des échantillons d'ARN sont « buvardés » (blotted) sur un filtre à l'aide d'un appareil délimitant des fentes (slots). Le filtre est ensuite hybridé avec la sonde.

RÉFÉRENCES

13. Azzaria M, Schurr E, Gros P. Discrete mutation introduced in the predictive nucleotide binding sites of the *mdr1* gene abolish its ability to confer multidrug resistance. *Mol Cell Biol* 1989 ; 9 : 5289-97.

14. Willingham MC, Cornwell MM, Cardarelli CO, Gottesman MM, Pastan I. Single cell analysis of daunomycin uptake and efflux in multidrug-resistant and sensitive KB cells : effect of verapamil and other drugs. *Cancer Res* 1986 ; 46 : 5941-6.

15. Fojo A, Lebo R, Shimizu N, et al. Localization of multidrug resistance-associated DNA sequences to human chromosome 7. *Somatic Cell Mol Genet* 1986 ; 12 : 415-20.

16. Chen CJ, Clark D, Ueda K, et al. Genomic organization of the human multidrug resistance (*mdr1*) gene and origin of P-glycoproteins. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 506-14.

17. Rothenberg ML, Mickley LA, Cole DE, et al. Expression of the *mdr1*/P-170 gene in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1989 ; 74 : 1388-95.

18. Van der Blik AM, Baas F, Van der Velde-Koerts, et al. Genes amplified and overexpressed in human multidrug-resistant cell lines. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 5927-32.

19. Fojo A, Ueda K, Salmon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistant gene in human tumor and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 265-9.

20. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 7735-8.

21. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 695-8.

22. Goldie JH, Coldman AJ. The genetic origin of drug resistance : implications for Systemic Therapy. *Cancer Res* 1984 ; 44 : 3643-53.

Tableau III

MÉTHODES D'ÉTUDE DE L'EXPRESSION DU GÈNE MDR1

Au niveau de l'ARN messager :

Northern blot

Slot ou *Dot blot*

Protection contre la nucléase S1

Hybridation *in situ*

Transcriptase inverse puis amplification enzymatique *in vitro* (PCR)

SONDES UTILISÉES :

Laboratoire	Origine	Partie reconnue	Taille
Ueda	lignée KB-C2.5 (humaine)	côté 5' milieu	1kb 1,4 kb
Roninson	lignée KB-C2.5	côté 5'	1,3 kb
Gros	foie fœtal (humain)	côté 5'	0,6 kb
Borst	lignée HepG2	côté 3'	0,6 kb
Cowan	lignée MCF-7	côté 3'	3 kb

Au niveau de la protéine :		
<i>Western blot</i>		
Immunocytochimie		
Cytofluorométrie		

ANTICORPS :		
Nom	Épitope reconnu	Laboratoire
C219	Hexapeptide intracytoplasmique (Lignée hamster)	Ling (commercialisé par Centocor)
MRK 16	1 ^{re} boucle externe (K 562/ADR)	Tsuruo (non commercialisé)
JSB 1	épitope intracytoplasmique	commercialisé par Tébu
Hyb 612	épitope de surface	Hybritech (en développement)

des cellules des tubules proximaux rénaux, canalicules biliaires et pancréatiques. Cette technique, en révélant de la P-gp au niveau des capillaires cérébraux et testiculaires [21], laisse penser que l'expression des gènes MDR pourrait participer à l'effet barrière de ces organes. Le rôle important (détoxifiant ?) de cette protéine membranaire est suspecté devant sa localisation et la conservation de sa structure au cours de l'évolution. Il est probable que la présence de P-gp dans les cellules de mammifères assure un rôle de protection des organismes supérieurs contre des toxines végétales et micro-

biennes, et que, dans les cellules cancéreuses, elle assure ce même type de fonction vis-à-vis de certains cytostatiques.

Dans les tissus tumoraux, une expression élevée de P-gp pourrait contribuer à la chimiorésistance initiale observée dans certains cancers (reins, côlon) et pourrait expliquer l'apparition de résistance croisée lors des rechutes. L'échec relatif des chimiothérapies « alternes », fondées sur le modèle mathématique de mutations somatiques spontanées et aléatoires de Goldie et Coldman [22], serait dû en partie à la résistance croisée de cellules exprimant la P-gp.

Tableau IV
EXPRESSION DU GÈNE MDR1

Tissus normaux	Tissus tumoraux
+++ Glande surrénale Côlon Rein Foie Poumon	Phéochromocytome Adénocarcinome colique Adénocarcinome rénal Hépatome Hématosarcome Neuroblastome Adénocarcinome ovarien
absence Ovaire, estomac moelle osseuse, rate, ganglions, muscle...	Mélanome

Depuis 1985, l'expression du gène *mdr1* a été mesurée dans de nombreuses tumeurs, par des méthodes variées, avec des standards (lignées sensibles et résistantes) différents, rendant difficile une analyse globale. Il n'a jamais été retrouvé d'amplification du gène dans ces échantillons tumoraux, même en cas d'expression très augmentée.

On peut regrouper les tumeurs en trois classes (Tableau IV) : celles qui expriment très souvent, même avant traitement, le gène *mdr1* : les tumeurs du côlon, du rein, de la glande surrénale, du pancréas, du foie, dérivant de tissus normaux exprimant un taux élevé de P-gp. Celles qui expriment occasionnellement avant traitement, et de façon plus fréquente après chimiothérapie, ce même gène : le neuroblastome et le cancer de l'ovaire [23], les hématosarcomes [24]. Enfin, des tumeurs tels les mélanomes qui semblent ne pas exprimer le gène *mdr1*, quels que soient le stade évolutif et la chimiorésistance. La situation reste confuse pour plusieurs des cancers les plus fréquents : bronches, sein. Les publications sont en effet contradictoires ou portent sur de trop petits échantillons pour être rapportées.

Régulation du gène *mdr1*

In vitro, il est possible d'induire ou d'augmenter l'expression du gène *mdr1* dans plusieurs lignées de tumeurs coliques par des inducteurs de différenciation comme le butyrate de sodium [25]. Au cours de cette différenciation induite, l'on peut sui-

vre par hybridation *in situ*, l'augmentation de l'expression de la P-gp.

Une élévation considérable de l'expression du gène *mdr1* est décrite dans les nodules hépatiques pré-néoplasiques et néoplasiques induits chez le rat par des carcinogènes (modèle de Solt Farber) [26]. Cette augmentation s'accompagne d'autres modifications cellulaires, comme une augmentation de l'isoforme d du cytochrome P450 et de la glutathion-S-transférase, le tout concourant à rendre les cellules plus résistantes aux agressions toxiques, y compris à celles des carcinogènes eux-mêmes.

Dans les lignées continues et les tumeurs après chimiothérapie, la sélection d'une sous-population de cellules tumorales résistantes est plus probable que l'induction de l'expression du gène *mdr1* par les cytostatiques. Les relations chimiothérapie - expression du gène *mdr1* restent cependant à préciser.

L'importance clinique de l'expression de ce gène au niveau des cellules tumorales n'est pas encore parfaitement démontrée. Le fait que des tumeurs notoirement chimiorésistantes, comme les adéno-carcinomes du tube digestif ou les cancers du rein, expriment (et dérivent de tissus exprimant) la P-gp ne doit pas faire conclure hâtivement à l'unique responsabilité de celle-ci : la chimiorésistance est souvent multifactorielle, et d'autres éléments, en particulier la cinétique cellulaire, sont à prendre en compte. Les meilleurs modèles d'étude sont les hématosarcomes habituellement chimiosensibles en début d'évolution, et où l'appari-

tion du phénotype MDR est ensuite fréquente. De rares publications (myélomes [27], leucémies [24]), portant sur peu de patients, permettent d'étayer fragilement la responsabilité du gène *mdr1* dans la résistance à la chimiothérapie. Les deux difficultés d'interprétation sont l'absence de valeurs de référence et l'usage d'une polychimiothérapie, comprenant souvent des cytostatiques ne se liant pas à la P-gp.

S'il se confirmait que le phénomène MDR peut être rendu responsable de chimiorésistance en cancérologie humaine, il faudrait alors tenir compte du spectre d'action de la P-gp dans le choix des chimiothérapies : recourir à des cytostatiques indépendants du phénotype MDR en cas de résistance et lors de l'emploi de chimiothérapie « alterne », soit profiter d'une éventuelle sensibilité collatérale, soit essayer d'inhiber la P-gp. Ceci pourrait être effectué, dans le cadre d'essais thérapeutiques de phase I-II, par l'adjonction de modulateurs.

Modulation du phénotype MDR

Le phénotype MDR peut être modulé par de nombreux produits tels le vérapamil, la trifluopérazine, la quinidine, la ciclosporine A et certaines céphalosporines [27] (Tableau V, page suivante). Ces agents partagent plusieurs des caractères communs aux substrats de la P-gp, comme la lipophilie et la stéréochimie polycyclique. Dans la majorité des cas, le mécanisme d'action est une inhibition compétitive de l'expulsion du cytostatique [28].

Le vérapamil et la trifluoropérazine ont été utilisés sans réelle efficacité chez des patients dont les tumeurs étaient cliniquement multirésistantes. Ces échecs peuvent être liés, d'une part, à la toxicité propre de ces modulateurs, qui ne peuvent être employés *in vivo* qu'à des concentrations sub-optimales, et, d'autre part, au fait que ces tumeurs avaient peut-être d'autres mécanismes de chimiorésistance, la P-gp n'ayant le plus souvent pas été mesurée chez ces patients.

Des essais sont actuellement en cours avec la ciclosporine A (et bientôt

Tableau V
MODULATEURS DE LA P-gp

Vérapamil	6 μM *
Trifluopérazine	3 μM
Quinidine	3 μM
Tamoxifène	3 μM
Ciclosporine	1 μM
Céfopérazone	1 mM

* dose nécessaire *in vitro* pour contrôler la chimiorésistance.

RÉFÉRENCES

23. Bourhis J, Goldstein LJ, Riou G, Pastan I, Gottesman MM, Bénard J. Expression of a human multidrug resistance gene in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 5062-5.
24. Marie JP, Zittoun R, Sikic BI. Multidrug resistance (*mdr1*) gene expression in adult acute leukemias : correlations with treatment outcome and *in vitro* drug sensitivity (soumis à publication).
25. Mickley LA, Bates SE, Richert ND, et al. Modulation of the expression of a multidrug resistance gene (*mdr1*/P-glycoprotéine) by differentiating agents. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 18031-40.
26. Thorgeirsson SS, Huber BE, Sorrell S, Fojo A, Pastan I, Gottesman MM. Expression of the multidrug resistant gene in hepatocarcinogenesis and regenerating rat liver. *Science* 1987 ; 236, 1120-2.
27. Dalton WS, Grogan TM, Meltzer TM, et al. Drug-resistance in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma : detection of P-glycoprotein and potential circumvention by addition of verapamil to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 415-24.
28. Gosland MP, Lum BL, Sikic BI. Reversal by cefoperazone of resistance to etoposide, doxorubicin, and vinblastine in multidrug resistant human sarcoma cells. *Cancer Res* 1989 (sous presse).
29. Foxwell BMJ, Mackie A, Ling V, Ryffel B. Identification of the *mdr*-related P-glycoprotein as a cyclosporine binding protein. *Mol Pharmacol* 1989 ; 36 : 543-6.
30. Hayes JD, Wolf CR. Role of glutathione transferase in drug resistance. In : Sies H, Kettener B, eds. *Mechanism and Biological Consequences of Glutathione Conjugation*. London : Academic press, 1988 : 315-55.
31. Beck WT. Unknotting the complexities of multidrug resistance : the involvement of DNA topoisomerases in drug action and resistance. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81 : 1683-5.

avec des molécules proches non néphrotoxiques), utilisable *in vivo* à des concentrations optimales. Les effets secondaires de ces traitements doivent être suivis attentivement, car nul ne sait ce qu'il en coûte d'inhiber la P-gp présente au niveau de nombreux tissus normaux.

Autres mécanismes biochimiques de résistance à la chimiothérapie

Dans les modèles *in vitro*, il est fréquent d'observer l'apparition simultanée de plusieurs mécanismes de résistance, ce qui rend difficile l'évaluation de l'importance respective de chacun d'eux. Il est probable qu'il en soit de même *in vivo*. Nous ne citons que deux domaines faisant l'objet d'investigations nombreuses : (a) le métabolisme du glutathion, dont l'enzyme clé est la glutathion-S-transférase (GST), qui pourrait jouer un rôle dans la résistance aux agents alkylants et aux anthracyclines en augmentant les mécanismes antioxydatifs de la cellule [30], et (b) les modifications des topo-isomérases, cibles de l'amsacrine, des podophylotoxines et en partie des anthracyclines [31].

Conclusions

La découverte de cette famille de glycoprotéines présentes dans certains tissus normaux et tumoraux est certainement importante, en raison de sa conservation de structure au cours de l'évolution des espèces. Son rôle dans les tissus normaux doit être précisé, et sa responsabilité dans les résistances tumorales aux chimiothérapies est en cours d'évaluation clinique. Le caractère très souvent multifactoriel des résistances doit inciter à la prudence, mais il faut souligner que, pour la première fois, le clinicien peut avoir une approche rationnelle de l'obstacle que représente la résistance multiple aux anticancéreux ■

TIRÉS A PART

J.-P. Marie.

Summary

The multidrug resistance phenotype: MDR genes and P-gp

The resistance to cytotoxic drugs poses a major obstacle to the ultimate success of cancer therapy. The intrinsic resistance of tumoral cells is one of the major cause of treatment failure. The overexpression of a membrane associated glycoprotein, P-gp, in tumoral cell lines resistant to a wide range of drugs, permitted the description of a « multidrug resistance » (MDR) phenotype. This P-gp, which appears to play a role in drug efflux, is encoded by the *mdr-1* gene in human. The frequent *mdr-1* gene overexpression in clinically resistant tumors suggests that this gene may be responsible for treatment failure in human cancers. Phase I-II trials, testing P-gp modulators, are now in progress.