

Acta Médica
Grupo Ángeles

Volumen **1**
Volume

Número **2**
Number

Abril-Junio **2003**
April-June

Artículo:




**Un oncofármaco específico. El caso de
la leucemia granulocítica crónica**

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Un oncofármaco específico. El caso de la leucemia granulocítica crónica

Luis Benítez Bribiesca*

La leucemia mielocítica crónica (LMC) es un padecimiento neoplásico maligno que se caracteriza por granulocitosis progresiva, hiperplasia de la médula ósea y esplenomegalia.¹ La marca citogenética de este padecimiento es la presencia de un cromosoma anormal conocido como cromosoma Philadelphia (Ph) que se encuentra en todas las células malignas pero no en el resto de las células del organismo. Se sabe que la clona positiva al Ph invade a toda la médula ósea pero que persisten algunas clonas que no contienen este cromosoma.² Esta leucemia tiene un curso clínico bifásico o trifásico y generalmente se diagnostica en la fase crónica, cuando se produce la expansión de la población granulocítica. La fase blástica o aguda se caracteriza por un curso acelerado y de difícil control. Con el tratamiento convencional la supervivencia promedio de estos pacientes es de alrededor de cinco años, aunque los pacientes con formas agresivas de la enfermedad pueden sobrevivir sólo algunos meses.³

PATOGENIA

Los estudios genético-moleculares del cromosoma Ph han revelado que se trata de un cromosoma 22 truncado que presenta un intercambio recíproco de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 -t(9;22). Esta translocación conduce a la yuxtaposición de dos protooncogenes conocidos respectivamente como ABL y BCR, produciendo un gen de fusión que conduce a la síntesis de una proteína quimérica. Se sabe que el ABL en condiciones normales codifica para la síntesis de una enzima denominada tirosinocinasa pero que está estrictamente regulado. En cam-

bio la yuxtaposición de estos genes permite su expresión autónoma, por lo que la síntesis de esta enzima ya no es regulada y aumenta considerablemente. Debido a mutaciones puntuales específicas, la tirosinocinasa quimérica sintetizada es una proteína anormal que sólo se encuentra en las células malignas de esta leucemia. Se ha podido demostrar que el 95% de los pacientes con LMC albergan al cromosoma Ph y que el 5% restante aunque no muestra el defecto cromosómico, sí tiene la yuxtaposición BCR-ABL. Aunque el mecanismo oncogénico preciso de la alteración genética BCR-ABL se desconoce, resulta claro que la gran actividad anormal de la tirosinocinasa es la que produce las células anormales en la fase crónica de la leucemia mielocítica. Esta oncoproteína quimérica es capaz de fosforilar sustratos muy diversos, incluyendo al producto de RAS el que a su vez activa múltiples vías de transducción de señales de la membrana celular al núcleo, produciendo una gran estimulación de la actividad mitótica y con ello a la expansión neoplásica. También se sabe que esta proteína reduce la adhesión celular a la matriz estromal y le confiere resistencia contra la apoptosis a las células afectadas, lo que les confiere una ventaja de supervivencia.^{3,4}

TERAPÉUTICA ESPECÍFICA

El tratamiento clásico de los pacientes con LMC ha sido con derivados de la hidroxiurea y del interferón alfa. También se han intentado tratamientos con trasplante alogénico de células troncales, así como dosis bajas de citarabina. Sin embargo, ante los descubrimientos biomoleculares resultaba evidente que cualquier forma de antagonizar la enzima quimérica Bcr-Abl debería tener un efecto específico para inhibir el crecimiento y suprimir el fenotipo maligno de estas clonas de células mieloides. Un grupo de investigadores de la compañía Ciba-Geigy (Novartis), investigaron una serie de compuestos con capacidad inhibitoria para las tirosinocinasas. En esta forma se encontró que el mesilato de Imatinib es el que mostraba mejor capacidad inhibitoria de esta enzima. Lo interesante de este compuesto es que parecía ser un inhibidor específico y selectivo de las proteínas Bcr-Abl de 210 kD y de 185 a 190 kD, es decir de las proteínas enzimáticas pre-

* Investigador Titular, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, CMN-SSX, IMSS.

Correspondencia:

Luis Benítez Bribiesca. Centro Médico Nacional S-XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Bloque B de la Unidad de Congresos 4º. Piso., 06720 México, D.F. correo electrónico: luisbenbri@mexis.com

Aceptado: 02-06-2003.

sentes sólo en las células malignas. La otra tirosinocinasa inhibida por el Imatinib es la c-kit que es un receptor para un factor de células troncales. Los otros receptores de tirosinocinasa no son inhibidos por esta molécula. Druker y cols. informaron que el Imatinib podría inhibir específicamente y matar a las líneas celulares mieloides en proliferación que contenían la proteína Bcr-Abl pero que no afectaba a las células normales.⁵ En estudios posteriores realizados *in vitro* se pudo demostrar claramente que esta sustancia era capaz de reducir la formación de colonias positivas a la proteína quimérica en un 95% a concentraciones de 1 μ M. Ante estos prometedores resultados de laboratorio, se inició el estudio en las fases clínicas clásicas, demostrándose que la terapia oral con Imatinib era capaz de erradicar el crecimiento de las células BCR-ABL positivas con efectos colaterales mínimos.^{4,5}

Numerosos estudios clínicos con este medicamento han demostrado la alta efectividad y selectividad de este tratamiento en pacientes con LMC. Los pacientes resistentes a la terapia clásica con interferón responden con eficacia a 400 mg de Imatinib diario. Es sorprendente que los estudios citogenéticos y moleculares constatan que las clonas Ph positivas y aquéllas con el gen fusionado BCR-ABL prácticamente desaparecen de la circulación y de la médula ósea con este tratamiento.^{6,7}

Recientemente se descubrió que este medicamento es también muy eficaz para el tratamiento de los sarcomas gastrointestinales, ya que pueden inhibir al c-kit que se encuentra mutado en más del 60% de los casos de estas neoplasias malignas. Finalmente se ha observado que en un buen número de pacientes en la fase aguda o blástica, así como en algunos tipos de leucemia linfocítica este medicamento resulta efectivo.^{8,9}

Este gran logro terapéutico demuestra con claridad la utilidad de los descubrimientos biomoleculares cuando se aplican racionalmente al estudio y tratamiento de los pro-

cesos patológicos. No cabe duda que este es el primer medicamento diseñado para antagonizar directamente la proteína responsable del fenotipo maligno. Por ello se considera que es neoplasia-específico y carente de los graves efectos secundarios de otros oncofármacos, ya que sólo manifiesta su efecto en las células con la anomalía genética que caracteriza a la LMC sin afectar a otros órganos o tejidos. Es de esperarse que esta línea de investigación abrirá nuevos derroteros para el diseño de nuevos oncofármacos similares.

REFERENCIAS

1. Faderl S, Talpaz M, Estrow Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 164-172.
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
3. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997; 96: 111-116.
4. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate-A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 683-693.
5. Druker BJ, Sawyer CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-1042. (Erratum, *N Engl J Med* 2001;345:232.)
6. Kantarjian H, Sawyers Ch, Hochhaus A, Guilhot F, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645-652.
7. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.
8. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
9. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-1423.

