
ARTÍCULO DE REVISIÓN

La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento

María Antonieta Chávez-González,* Manuel Ayala-Sánchez,** Héctor Mayani*

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS.

** Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS.

**Chronic myeloid leukemia in the 21st century:
Biology and treatment**

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukaemia (CML) is a clonal disease, originated at the level of Hematopoietic Stem Cells (HSC) and characterized by the presence of the Philadelphia (Ph) chromosome and its oncogenic product p210^{Bcr-Abl}. Such a protein has been shown to be essential for malignant transformation, since it is capable of altering cell adhesion, proliferation and apoptosis. Historically, CML has been treated by using different approaches: arsenic (in the early days), a variety of chemical agents (busulfan, hydroxiurea, cytarabine), cytokines (IFN- α , IFN α -PEG), hematopoietic cell transplant (HCT), and more recently drugs generated by design (imatinib, nilotinib, dasatinib). All these molecules exert specific effects on HSC and lead to a variety of clinical and biological responses. In this article, we present an overview about hematopoiesis in CML and its implications in the treatment of this disease.

Key words. Chronic myelogenous leukemia. Hematopoietic stem cells.

RESUMEN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad clonal, originada en las células troncales hematopoyéticas y caracterizada por la presencia del cromosoma *Philadelphia* (Ph) y su producto oncoproteico p210^{Bcr-Abl}. Esta proteína presenta una incrementada y constitutiva actividad tirosina cinasa, esencial para la transformación maligna, la cual altera propiedades celulares como la adhesión, proliferación y apoptosis. Históricamente la LMC ha sido tratada con diferentes agentes, que van desde arsénico hasta trasplante de células hematopoyéticas, pasando por diversas sustancias químicas (busulfán, hidroxiurea, citarabina), biomoduladores (IFN- α , IFN α -PEG) y moléculas generadas por diseño (imatinib, nilotinib, dasatinib). Todas estas moléculas ejercen actividades específicas sobre las células hematopoyéticas y conducen a diversas respuestas clínicas y biológicas. En esta revisión se pretende dar una visión general sobre la hematopoyesis en LMC y sus implicaciones en las principales opciones de tratamiento.

Palabras clave. Leucemia mieloide crónica. Células troncales. Hematopoyesis.

HISTORIA Y DEFINICIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) fue descrita por primera vez en 1845 por Hughes Bennet, quien mencionó que se trataba de una enfermedad infecciosa que causaba hipertrofia en hígado y bazo, hasta provocar la muerte. Sin embargo, pocas semanas después, Rudolf Virchow publicó un caso similar en el que mencionaba que la enfermedad no era infecciosa y que implicaba un incremento en el número de células sanguíneas, por lo que acuñó el término de leucemia (del griego *leucos*, que significa célula blanca). En 1870, Neumann reconoció que las célu-

las leucémicas descritas se originaban en la médula ósea y casi cien años después, en 1960 Nowell y Hungerford describieron que en este padecimiento existía un cromosoma anormal que se presentaba en todos los casos de esta leucemia. No obstante, fue hasta el año 1973 que Janet Rowley describió que el cromosoma anormal era provocado por una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, dándosele el nombre de cromosoma *Philadelphia*.^{1,2}

Actualmente se sabe que la LMC es una enfermedad mieloproliferativa clonal, que se origina en las células troncales hematopoyéticas (CTH) y que está

caracterizada por la presencia del cromosoma Philadelphia y su producto oncogénico BCR-ABL.³ Las células troncales hematopoyéticas leucémicas, al igual que su contraparte normal, se localizan en la médula ósea, dentro de lo que se denomina microambiente hematopoyético (MH). En este sitio, las CTH reciben una gran cantidad de estímulos (ya sea por la acción de citocinas solubles, por interacciones célula-célula, o bien, por interacciones con moléculas de la matriz extracelular), los cuales se encargan de regular su proliferación, diferenciación, supervivencia e incluso su muerte.⁴

A diferencia de las células troncales normales, las células troncales leucémicas tienen alteraciones en sus mecanismos de respuesta a los diferentes estímulos provenientes del MH (incremento en sus potenciales de proliferación y disminución en sus mecanismos de muerte), lo que provoca que en la médula ósea exista un número incrementado de *células troncales leucémicas*, mismas que al dividirse y diferenciarse generan grandes números de progenitores y precursores anormales, teniendo como consecuencia final un elevado número de células sanguíneas circulantes. El incremento celular leucémico en médula ósea y sangre periférica, enmascara las actividades y respuestas de la población residual normal que, aunque en números extremadamente bajos, nunca deja de existir.

EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La incidencia de la LMC en Estados Unidos es de 1 a 1.5 casos por cada 100,000 personas, siendo diagnosticados entre 3,500 y 5,000 nuevos casos por año, lo que provoca que este padecimiento sea 14% de todos los casos diagnosticados con leucemia. La frecuencia de la LMC es baja en personas menores de 40 años, tendiendo a incrementarse exponencialmente con la edad. La edad media al momento del diagnóstico es de 60 años. No parece existir predisposición genética o geográfica para adquirir este padecimiento, aunque algunos autores lo han asociado con exposición a altas dosis de radiación ionizante.^{5,6} Desafortunadamente, en México no se cuenta con datos oficiales acerca de la epidemiología de esta enfermedad; sin embargo, según datos proporcionados por hematólogos del país, se ha calculado que existen alrededor de 80,000 casos de leucemia, de los cuales 10% corresponde a LMC. La incidencia anual aproximada es de 1.5 casos por cada 100,000 habitantes, con una mediana de edad cercana a los 45 años, al momento del diagnóstico (referencia personal).

Los síntomas típicos de la enfermedad son astenia, anorexia, pérdida de peso y esplenomegalia (que se presenta en alrededor de 50% de los pacientes). Sin embargo, cerca de 40% de los pacientes son asintomáticos y su diagnóstico se basa únicamente en una cuenta anormal de células sanguíneas en la que se presenta hiperleucocitosis (cuenta de leucocitos mayor a $100 \times 10^9/L$).⁷ En estos pacientes, la médula ósea muestra expansión granulocítica, que algunas veces incluye la presencia de eosinófilos o basófilos, siendo estas últimas características las que aportan la mayor evidencia para el diagnóstico de la enfermedad.⁸

Clínicamente la LMC se divide en tres fases. La primera, denominada fase crónica, es un estado indolente en el que se diagnostica a 90% de los pacientes. En esta etapa, que puede durar entre tres y ocho años, las células sanguíneas retienen su capacidad de diferenciarse de manera normal, hasta que el padecimiento progres a la fase acelerada, en la que se comienzan a detectar células inmaduras en la circulación sanguínea. Los criterios diagnósticos de la fase acelerada son variables y su duración puede ser de unas cuantas semanas hasta años. Finalmente, la enfermedad progres a la crisis blástica, caracterizada por 30% o más células inmaduras (blastos) en circulación e incluso en infiltrados extramedulares, asociados con un incremento de la esplenomegalia. La crisis blástica es mieloide en dos de cada tres casos y durante esta fase la supervivencia de los pacientes se reduce a meses e incluso semanas.^{3,7}

El curso indolente de la LMC no elimina el requerimiento de tratamiento inmediato. El busulfan, la hydroxiurea e Interferón- α (IFN- α), han sido usados tradicionalmente en el tratamiento de la fase crónica, aunque en años recientes el manejo de drogas generadas por diseño (Imatinib, Nilotinib y Dasatinib) ha cambiado la historia natural de la enfermedad, así como la calidad de vida de los pacientes. Cuando la enfermedad evoluciona a la crisis blástica, la estrategia de tratamiento cambia por la que se aplica en los casos de leucemia mieloide aguda. Sin embargo, la respuesta es tan pobre, que en los casos posibles se sugiere el trasplante de médula ósea, que representa una opción terapéutica en este tipo de leucemias.⁵

ASPECTOS MOLECULARES

La LMC es un padecimiento hematológico directamente asociado a la presencia de una anormalidad cromosómica, ya que más de 95% de los pacientes presentan el cromosoma Ph, mientras que el resto de

los pacientes presentan translocaciones extrañas (que no pueden ser detectadas por análisis citogenéticos rutinarios) o tienen translocaciones complejas que involucran la participación de un tercer cromosoma.⁹

En contraste, existen casos de sujetos sanos que presentan el cromosoma Ph sin desarrollar la enfermedad, por lo que se ha sugerido que en ellos la anormalidad cromosómica se origina en células progenitoras comprometidas o incluso en células precursoras, cuya descendencia está destinada a morir después de cierto número de divisiones celulares.¹⁰

El cromosoma Ph es un cromosoma 22 acortado, que resulta de la translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)]. Dicho rearrreglo involucra la adición de segmentos 3' del gen ABL (ubicado en el cromosoma 9q34) a segmentos 5' del gen BCR (ubicado en el cromosoma 22q11), creando un gen híbrido BCR-ABL que es transcrita a un ARN mensajero quimérico BCR-ABL de 8.5kb.¹¹

El gene ABL normal humano es homólogo al oncogen v-abl presente en el virus de la leucemia murina de Abelson y codifica a una proteína cinasa de tirosina no receptor, con peso molecular de 145 kDa. Tiene regiones involucradas en la función cinasa de tirosina y en la unión con otras proteínas, así como señales de localización nuclear, sitios de unión al ADN y sitios de transporte nuclear que le permiten oscilar entre el citoplasma y el núcleo, así como asociarse con la cromatina.^{12,13} Las funciones celulares de Abl han sido asociadas con apoptosis, en respuesta a radiación ionizante y a inductores de daño al ADN. Estos agentes activan la actividad cinasa de Abl en núcleo y permiten realizar su función en el citoplasma mediante la activación de señales proapoptóticas inducidas por p73 (una proteína análoga a p53). Sin embargo, la función apoptótica de Abl se bloquea

cuando ésta se encuentra asociada a la proteína del retinoblastoma (Rb). Estas funciones han ubicado a Abl como un agente regulador del ciclo celular en respuesta a daño y estrés genotóxico.¹⁴

El gen BCR, por su parte, codifica a una proteína ubicua de 160 kDa que posee actividad serina-treonina cinasa, cuyo único sustrato identificado es la proteína Bap1, un miembro de la familia de proteínas reguladoras del ciclo celular 14-3-3. La región central de Bcr contiene una región que estimula el intercambio de GTP por GDP, mientras que el extremo carboxilo terminal tiene actividad GTPasa para Rac (un miembro de la superfamilia Ras, que regula la polimerización de actina). Sin embargo, aunque Bcr parece responder como transductor de señales, su verdadero papel biológico no ha sido determinado, aunque su participación en leucemias Ph positivas parece de gran importancia.^{12,15}

El punto de ruptura del gen ABL puede ocurrir en cualquier sitio a lo largo de un área de 300 kb en su extremo 5'. En contraste el gen Bcr puede romperse en tres diferentes regiones: el primer sitio se ubica en un área de 5.8 kb entre los exones 12 y 16, referido como región de ruptura mayor (M-bcr), la cual codifica a una proteína de 210 kDa (p210^{BCR-ABL}), característica de los pacientes con leucemia mieloide crónica y de una tercera parte de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). El segundo sitio de ruptura se ubica en el exón 2 en un área de 54.4 kb conocida como región de ruptura menor (m-bcr) y codifica a una proteína de 190 kDa (p190^{BCR-ABL}), presente en pacientes con LLA. Finalmente, el sitio de ruptura conocido como μ -bcr se ubica en el exón 19 de Bcr y codifica a una proteína de 230 kDa (p230^{BCR-ABL}), característica de leucemia neutrofílica crónica^{3,11,16} (Figura 1).

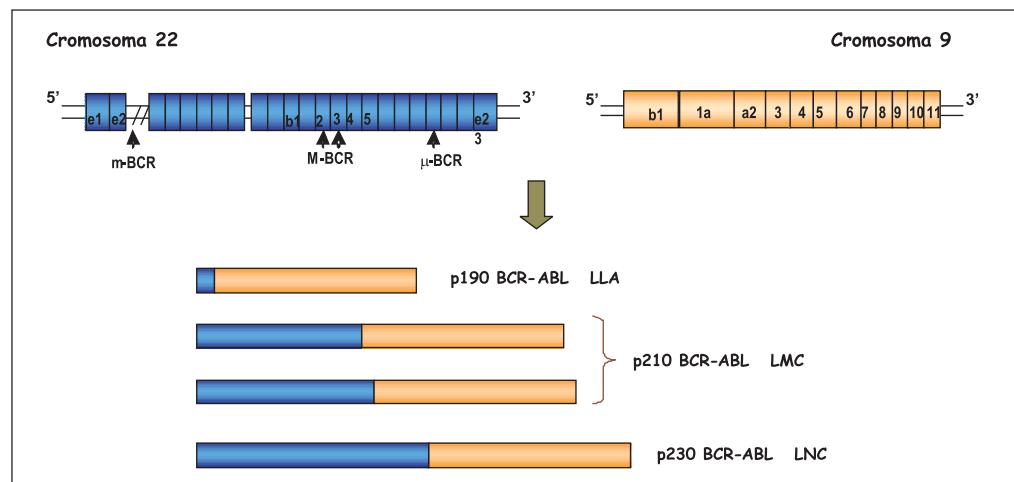


Figura 1. Puntos de ruptura y translocación de BCR-ABL. La figura muestra la estructura de los genes BCR y ABL, indicando con flechas los tres diferentes sitios de ruptura del gen BCR. En la parte inferior se indican las proteínas producto de cada sitio de ruptura y translocación: m-BCR genera p190^{BCR-ABL} (característica de LLA), M-BCR genera p210^{BCR-ABL} (característica de LMC) y μ -BCR genera p230^{BCR-ABL} (característica de LNC).

p210^{Bcr-Abl} se ubica preferencialmente en el citoplasma, en donde tiene una incrementada y constitutiva actividad tirosina cinasa, la cual es esencial para la transformación maligna ya que es capaz de modificar los mecanismos de proliferación celular, la apoptosis y la adhesión celular, eventos que conducen a un fenotipo leucémico.^{17,18}

En cuanto a las alteraciones en la adhesión celular, se sabe que cuando las células troncales hematopoyéticas se encuentran unidas al estroma de la médula ósea, se regula negativamente la proliferación celular a través de la participación de integrinas, selectinas e inmunoglobulinas, siendo particularmente importantes las β -integrinas, que al unirse a su receptor son capaces de inhibir la proliferación de células hematopoyéticas normales.¹⁹ No obstante, en LMC se detectan anomalías en la expresión de selectinas e integrinas y se ha confirmado que células progenitoras Ph-positivas (Ph+) se unen con menor afinidad al estroma que su contraparte normal e incrementan sus plegamientos en la membrana, aumentando con ello la movilidad celular, lo que favorece la liberación de células inmaduras y anormales a la circulación sanguínea.³

Otro evento asociado con Bcr-Abl es el incremento en la actividad proliferativa de las células leucémicas. Esta actividad está mediada por múltiples vías de señalización, que involucran la participación de proteínas RAS,²⁰ Stat,²¹ y la vía del PI3-cinasa.^{18,22} Estas dos últimas también están involucradas en los mecanismos de apoptosis, ya que regulan la inhibición de los genes proapoptóticos BAD y la inducción del antiapoptótico Bcl-_{XL}, respectivamente. Asimismo, Bcr-Abl es capaz de proteger de la apoptosis inducida por estrés mecánico y químico y, aunque el mecanismo no está totalmente entendido, se sabe que Bcr-Abl puede bloquear la liberación de Citocromo C de la mitocondria e inhibir la activación de caspasas.²³⁻²⁵

Asociado a las alteraciones antes descritas, en la gran mayoría de pacientes con LMC se presentan cambios moleculares y citogenéticos relacionados con la evolución de la enfermedad. En 70-80% de los pacientes se detectan cambios que involucran a los cromosomas 8, 17, 9 y 22.²³ A este respecto se ha descrito que en la crisis blástica de LMC es común la presencia de la trisomía 8, que se ha asociado con la sobre-expresión del gen MYC, el cual se localiza en la posición 8q24.²⁶ Asimismo, se ha demostrado que en 25% de los pacientes en crisis blástica, existen mutaciones, delecciones o rearreglos en el cromosoma 17, el cual involucra alteraciones en el gen p53, lo que causa, a su vez, alteraciones en la regulación del ciclo celular.²⁷

Otro gen frecuentemente involucrado en la progresión de la LMC es p16^{INK4}, que se encuentra en el cromosoma 9 y que junto con el cromosoma 22 adquieren delecciones adicionales en las secuencias que flanquean el sitio inicial de la translocación, provocando la progresión de la leucemia. Aunado a lo anterior, se ha sugerido la presencia de un doble cromosoma Ph en las últimas fases de la enfermedad, evento que conduce al incremento en la expresión de la proteína Bcr-Abl y a los efectos que esto conlleva.^{23,28}

HEMATOPOYESIS

La información generada en años recientes, a través de estudios tanto *in vivo* como *in vitro*, ha demostrado que, al igual que la hematopoyesis normal, la hematopoyesis en LMC se encuentra organizada jerárquicamente y parece originarse en el compartimiento de las células troncales hematopoyéticas (Figura 2).

El compartimiento de las células troncales en LMC incluye células muy primitivas, capaces de iniciar cultivos a largo plazo, por lo que se les conoce como células iniciadoras de cultivos a largo plazo (LTC-IC, por sus siglas en inglés). La gran mayoría de las LTC-IC presenta el cromosoma Ph; sin embargo, varios estudios han detectado una población de LTC-IC Ph-, lo que indica la presencia de una población residual de células troncales normales. Ambas poblaciones coexisten en la cavidad medular y se ha descrito que al ser cultivadas *in vitro*, las células Ph+ (dominantes al inicio de los cultivos) tienden a desaparecer, mientras que la población normal se incrementa con el curso del tiempo del cultivo.²⁹ Esta observación se ve apoyada por estudios en que se ha demostrado que las LTC-IC Ph+ provenientes de sangre periférica o médula ósea leucémica, se eliminan más rápido que su contraparte normal cuando son cultivadas en presencia de capas alimentadoras de fibroblastos.³⁰

En un intento por distinguir las células normales y leucémicas, se encontró que las LTC-IC y los progenitores capaces de formar colonias en cultivos semisólidos (células formadoras de colonias o CFC) Ph+, están incluidas en la población celular CD34+ HLA-DR-, en contraste con la subpoblación CD34+HLA-DR+ que presenta un mayor número de LTC-IC y CFC Ph-.³¹ Datos recientes, generados por nuestro grupo de trabajo, indican que la subpoblación de células troncales CD34+CD38-LIN- se encuentra incrementada 3.5 veces en la médula ósea de pacientes con LMC, en relación con el número relativo de esta población en sujetos sanos. A pesar de ello,

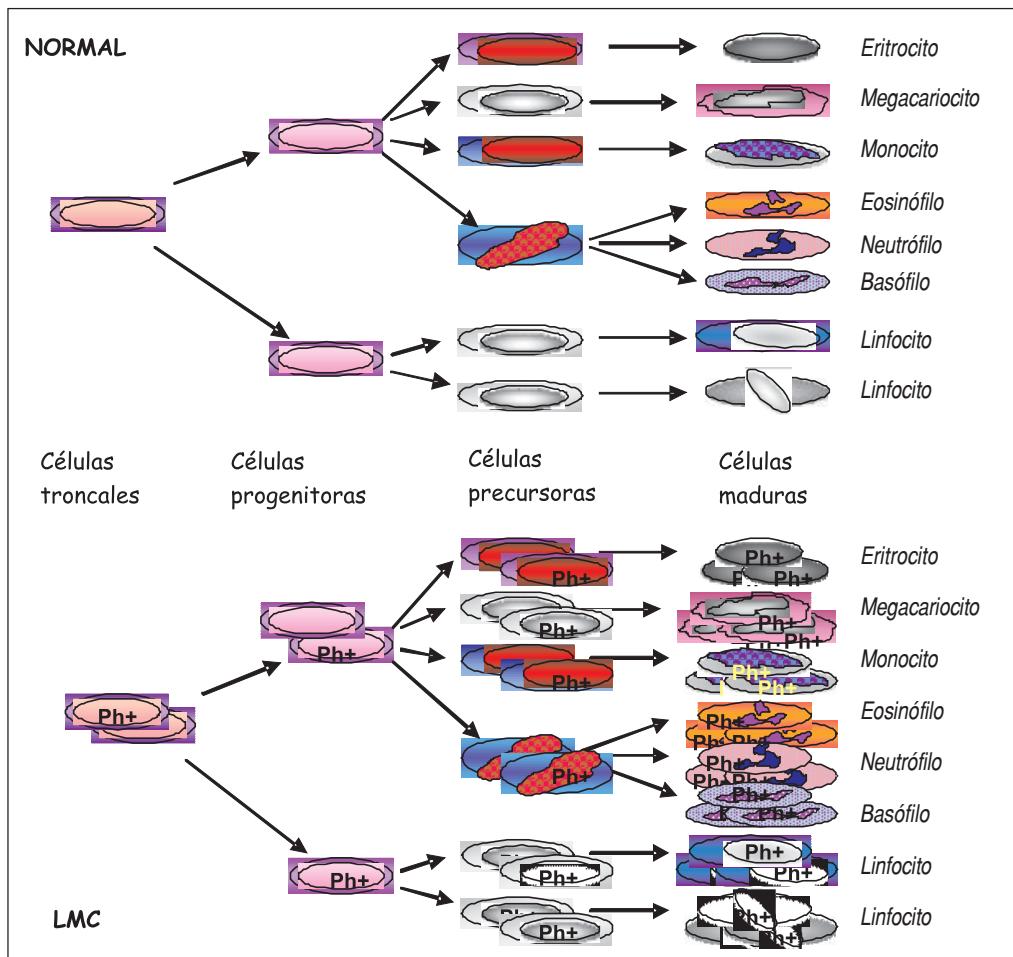


Figura 2. Organización estructural de la hematopoyesis normal y leucémica. La figura muestra que en la hematopoyesis normal, las células troncales dan lugar a células progenitoras que a su vez originan células precursoras y finalmente células maduras circulantes. Una organización similar se indica para LMC, sólo que se observa un incremento en el número celular, así como la coexistencia de la hematopoyesis normal (carentes de cromosoma Philadelphia -Ph-) y leucémica (con cromosoma Philadelphia -Ph-) en los compartimientos de células troncales y progenitoras.

estas células son incapaces de responder a la estimulación con diferentes combinaciones de citocinas *in vitro*, mientras que su contraparte normal incrementa sustancialmente su proliferación y expansión.³² Cabe mencionar que poblaciones leucémicas CD34+ altamente enriquecidas en células que se encuentran en la fase G₀ del ciclo celular, al ser transplantadas en ratones inmunodeficientes y sin haber recibido ningún tipo de estimulación, son capaces de salir de la quiescencia y generar un comportamiento leucémico en los ratones, con lo que una vez más se demuestra que esta patología se origina en una subpoblación celular altamente primitiva.³³

En relación al compartimiento de las células progenitoras leucémicas, se ha demostrado que a diferencia de su contraparte normal, la mayor parte de las células CD34+ se encuentran en estado proliferativo³⁴ y presenta ciclos celulares acortados cuando son cultivadas en presencia de SCF (100 ng/mL) o IL-3 (100 ng/mL),³⁵ e incluso se sabe que esta misma subpoblación celular, así como líneas celulares Bcr-

Abl+, son capaces de secretar al medio GM-CSF e IL-3 (en concentración de picogramos), e inducir con ello la proliferación celular.^{12,36-39}

Otra alteración detectada en subpoblaciones hematopoyéticas de LMC es la pérdida de adhesión celular al estroma de la médula, evento que provoca que células progenitoras y precursoras inmaduras sean detectadas prematuramente en la circulación sanguínea, principalmente en la crisis blástica de la enfermedad. Aunado a lo anterior, algunos receptores de integrinas, como $\alpha 2\beta 1$ y $\alpha 6\beta 1$, capaces de interactuar con colágenas y laminas, son expresados en subpoblaciones de progenitores leucémicos pero no en progenitores normales, indicando que la liberación prematura de progenitores de LMC a circulación puede ser causada por la pérdida de interacciones a fibronectina y la adquisición de interacciones adhesivas con componentes de la membrana basal.⁴⁰ Además, se ha reportado que células CD34+ de LMC y líneas celulares transfectadas con Bcr-Abl presentan plegamiento en sus membranas y formación de filo-

podios, lo que contribuye a la incrementada motilidad celular detectada en la LMC.⁴¹

Recientemente se ha descrito que las células troncales mesenquimales (CTM: componentes del microambiente hematopoyético, que bajo condiciones especiales de cultivo tienen la capacidad de diferenciarse a células de diferentes tejidos, como osteoblastos, adipocitos, mioblastos, condroblastos, neuronas, glía y hepatocitos), provenientes de pacientes con LMC son similares a su contraparte normal, ya que presentan el mismo fenotipo y capacidad de diferenciación, además que no expresan el cromosoma Ph y no son capaces de desarrollar tumores en ratones inmunodeficientes.⁴² Resultados semejantes han sido encontrados por nuestro grupo de trabajo (manuscrito en preparación), lo que indica que a diferencia de las células hematopoyéticas, las CTM provenientes de LMC son funcionalmente normales.

Las características propias de la LMC indican que son las células troncales hematopoyéticas las portadoras de la transformación inicial, por lo que en años recientes se ha hecho necesario que el control de este padecimiento se enfoque en el estudio de las subpoblaciones hematopoyéticas más primitivas.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LMC

En toda enfermedad, la eficiencia de un tratamiento está determinada por distintos criterios, siendo el más importante de ellos la tasa de supervivencia de los pacientes. En el caso de la leucemia mieloide crónica, los criterios establecidos incluyen parámetros hematológicos, citogenéticos y moleculares. Así, se ha definido la remisión hematológica completa (CHR- por sus siglas en inglés), como la cuenta normal de células sanguíneas (incluyendo las células blancas), así como la desaparición completa de signos y síntomas de la enfermedad. La respuesta citogenética completa (CCR, por sus siglas en inglés), indica la ausencia total de metafases Ph+, empleando ensayos de citogenética clásica. Una respuesta citogenética parcial implica la presencia de 1 a 35% de metafases Ph+. Por otra parte, el término remisión molecular completa se emplea para designar que no existen transcritos Bcr-Abl detectables por técnicas moleculares altamente sensibles, como Q-PCR. Sin embargo, existe el consenso que la negatividad de Bcr-Abl debe tener como límite de detección una célula positiva en 10^5 a 10^6 células normales.⁴³

El primer tratamiento efectivo para la LMC fue la solución de Fowler's, la cual contenía arsénico como componente activo principal y fue utilizada a princi-

pios del siglo XX. Posteriormente, entre 1920 y 1930 y con el advenimiento de la radioterapia, la irradiación al bazo fue la principal opción terapéutica, ya que ofrecía a los pacientes la disminución de la sintomatología, aunque no prolongaba su vida. En 1953, el busulfán fue incluido en el tratamiento contra la LMC. Dicho compuesto es extremadamente tóxico para las células progenitoras hematopoyéticas y ofrece beneficio en la supervivencia de los pacientes. Por esta razón, el busulfán es actualmente empleado en regímenes de acondicionamiento para trasplante alogénico de médula ósea.⁵

Las siguientes drogas efectivas en el tratamiento de la LMC fueron la hidroxiurea y la citarabina (o arabinósido de citosina) que presentan menor efecto tóxico que el busulfán. Su efecto principal es bloquear la proliferación, actuando específicamente en la fase de síntesis del ciclo celular, lo que provoca una disminución en la cuenta leucocitaria, así como disminución del tamaño del bazo. Sin embargo, son incapaces de inducir remisiones citogenéticas, excepto cuando se usan a muy altas dosis, lo que causa gran toxicidad y daño no selectivo en células normales en división. Con el empleo de estas drogas el paciente progresará a la fase acelerada y finalmente a la crisis blástica en un periodo promedio de 58 meses.⁴⁴

Interferón alfa (IFN- α)

A principios de los años 80s, el interferón alfa (IFN- α) fue introducido como tratamiento principal en la LMC. IFN- α produce CHR en 80% de los pacientes y CCR en 26% de los mismos, si es empleado durante la fase crónica de la enfermedad; al ser utilizado en combinación con citarabina se obtienen mejores resultados, alcanzando 91% de CHR y 58% de CCR. Desde el punto de vista biológico y molecular el IFN- α puede generar toxicidad selectiva contra la clona leucémica, incrementar la regulación inmune y/o modular la hematopoyesis a través del microambiente hematopoyético.^{45,46}

Con relación a la toxicidad selectiva, se sabe que el IFN- α es capaz de inhibir cultivos a largo plazo provenientes de pacientes con LMC en fase crónica y después de ocho semanas en cultivo, reduce el porcentaje de células Ph+.⁴⁷ Asimismo, puede proteger de la progresión a la crisis blástica, al tiempo que inhibe los progenitores mieloides maduros y progenitores eritroides inmaduros. El IFN- α es también capaz de inhibir la proliferación de células CD34+ a través de la interacción directa con su propio receptor, sin utilizar mecanismos accesorios.^{48,49}

En cuanto a la regulación inmune, el IFN- α es un potente estimulante inmune y activador de células dendríticas, células naturales asesinas y células T citotóxicas, todas ellas capaces de generar respuesta antitumoral. En células Bcr-Abl positivas es capaz de inducir un estado de quiescencia tumoral y de controlar la fase crónica, sin necesidad de aplicar alguna otra terapia.^{50,51}

El IFN- α es capaz de modular la hematopoyesis a través del microambiente, lo cual se logra al restaurar la adherencia al estroma de células CD34+ mediante la inducción de moléculas como L-selectina, $\beta 2$ -integrina, ICAM-1 e ICAM3.⁵² Asimismo, cuando el IFN- α se usa en combinación con oligodeoxinucleótidos antisentido contra Bcr-Abl, se puede incrementar la adhesión de líneas celulares Bcr-Abl+ al estroma, alcanzando niveles de adhesión similares a los detectados en médula ósea normal.⁵³

El uso del IFN- α presenta limitaciones en su biodisponibilidad, ya que es detectado en el plasma de los pacientes durante las primeras cuatro a seis horas posteriores a su administración y es prácticamente indetectable a las 24 horas. Esta limitada disponibilidad biológica ha conducido a modificar el IFN- α mediante su unión covalente con una molécula de polietilen-glicol de 40 kDa, lo que resulta en un componente de baja tasa de absorción con una vida media de aproximadamente 70 horas, el cual se ha denominado interferón alfa pegilado (PEG-IFN- α). Esta molécula permanece en el plasma de los pacientes una semana después de su administración y ha mostrado ejercer sus efectos aun en pacientes que eran resistentes al efecto del IFN- α estándar.⁵¹

En México, actualmente el IFN- α se ha considerado como terapia de segunda línea, que puede usarse de manera prolongada siempre y cuando se trate de pacientes con buena respuesta y que no presenten datos de toxicidad intolerable.⁵⁴

Inhibidores de la actividad tirosina cinasa

En 1993 se sugirió que era posible diseñar un componente específico para el tratamiento de leucemias humanas asociadas a Abl⁵⁵ y en 1996 se reportó la 2-fenil-amino-pirimidina como el primer inhibidor específico de la cinasa Abl. Dicho inhibidor fue optimizado y dio lugar al inhibidor de la transducción de señales número 571 (STI571) anteriormente nombrado CGP57148-B. Esta molécula es capaz de inhibir la autofosforilación de las cinasas de Abl, el receptor de PDGF y el receptor c-Kit. Esta inhibición se debe a que el STI571 ocupa específicamente el sitio de unión de ATP en la región cinasa

de las diferentes proteínas, evitando con ello la fosforilación de los sustratos activados corriente abajo por Bcr-Abl.⁵⁶

La fase I de los estudios clínicos con STI571, ahora llamado comercialmente Glivec (IMATINIB; Gleevec®, Novartis Pharmaceuticals), fueron iniciados en Estados Unidos en 1998, al administrar por vía oral 300 mg diarios del compuesto en pacientes que habían sido resistentes a la terapia con IFN- α . Las primeras evaluaciones clínicas mostraron que 50% de los pacientes con LMC en fase crónica se encontraban en remisión hematológica y en todos los casos se mostraba cierta respuesta citogenética. Añadido a ello, en pacientes con LMC en crisis blástica se detectó una desaparición del número de blastos en circulación y en infiltrados extramedulares.^{57,58} En estudios en fase II con STI571 se demostró que al administrar diariamente 400 mg/kg totales, en pacientes que habían sido refractarios o intolerantes a IFN- α , se presenta una remisión hematológica completa de aproximadamente 95%, encontrando respuesta citogenética completa en 41% de ellos.¹¹

El uso de Imatinib en México se ha recomendado como tratamiento de primera línea con una dosis inicial de 400 mg/día para pacientes en fase crónica. En el caso de sujetos con resistencia a Imatinib se sugiere incrementar la dosis de forma escalonada y las dosis de 600 a 800 mg/día se recomiendan en terapias combinadas, así como en pacientes con fase blástica o enfermedad residual.⁵⁴

En cuanto a los estudios realizados *in vitro*, se sabe que el Imatinib es capaz de inhibir el crecimiento de líneas celulares que expresan Bcr-Abl⁵⁹⁻⁶¹ efecto que en algunas de ellas se logra gracias a la inhibición de vías de señalización como JAK5-STAT y PI3 cinasa.⁶² Asimismo, diversos autores han demostrado que el Imatinib puede inhibir células mononucleares de LMC, obtenidas tanto en fase crónica como en crisis blástica, así como reducir el número de colonias provenientes de sangre periférica y médula ósea de pacientes con LMC en fase crónica e inhibir la proliferación y el ciclo celular de progenitores primitivos CD34+CD38- y células comprometidas CD34+CD38+, sin alterar el comportamiento de células normales.^{40,63,64}

Cabe mencionar que estudios realizados por Holyoake, demuestran que en pacientes con LMC existe una rara subpoblación CD34+ altamente quiescente en donde la mayoría de las células son Ph+ capaces de entrar a un estado proliferante.^{35,40} Dichas células son insensibles al efecto de Imatinib e incluso permanecen viables y quiescentes aun en presencia de factores de crecimiento, lo que indica resistencia de la población leucémica al efecto inhibidor de Imatinib.⁶⁵

Esta permanencia tumoral *in vitro* ha sido recientemente reportada por nuestro grupo de trabajo en donde se demuestra que la administración *in vivo* de Imatinib es capaz de recuperar el comportamiento hematopoyético (proliferación y expansión), de células troncales y progenitoras hematopoyéticas, aunque no se eliminan las células progenitoras malignas,⁶⁶ dato que concuerda con lo descrito por Bathia, et al. quienes mencionan que dichas células permanecen en los pacientes incluso después de haber obtenido respuestas citogenéticas completas.⁶⁷

Actualmente se sabe que la efectividad del Imatinib puede variar de acuerdo con el estado de diferenciación de su célula blanco,⁵⁸ o bien, de la expresión de genes de resistencia a multidrogas y sus productos proteicos, tal y como sucede cuando el gen MDR1 es inducido y sobre-expresado en las líneas celulares Bcr-Abl positivas: AR230r, LAMA84r y K562r.^{68,69}

Aunado a lo anterior, diversos grupos de trabajo han demostrado que las células Ph+ pueden desarrollar resistencia al tratamiento con Imatinib, evento que se ha asociado con mutaciones puntuales en la región cinasa de Bcr-Abl (que impiden el contacto de la proteína Bcr-Abl con Imatinib), sobre-expresión y/o amplificación del gen Bcr-Abl, activación de vías de señalización independientes de Bcr-Abl (como sucede con los miembros de la familia de cinasas Src), así como un incremento en la expulsión de drogas a través de la actividad de proteínas de resistencia a drogas.^{68,70,71}

Los casos de resistencia a Imatinib han llevado a proponer el uso de dos nuevos inhibidores de Bcr-Abl (2^a generación). El primero, denominado nilotinib (AMN107) fue desarrollado por Novartis Pharmaceutical y ha mostrado disminuir entre 20 y 50 veces más la proliferación de células que expresa la proteína Bcr-Abl (tanto en sus formas mutantes como silvestres) que el Imatinib. Además es capaz de prolongar la supervivencia de ratones inyectados con líneas celulares transformadas con Bcr-Abl.^{72,73}

El otro inhibidor, nombrado formalmente dasatinib (BMS-354825) y desarrollado por Bristol-Myers Squibb, es una molécula inhibidora dual capaz de bloquear la actividad cinasa tanto de Abl como de Src. Estudios *in vitro* han demostrado que dasatinib es capaz de inhibir hasta 300 veces más la proliferación de diversas líneas celulares transfectadas con las formas silvestres y mutantes de Bcr-Abl, así como de disminuir la proliferación de células troncales hematopoyéticas en donde además se detecta una disminución de la actividad cinasa.^{74,75} Sin embargo, aunque ambos inhibidores son igualmente activos

en sujetos resistentes al tratamiento con Imatinib, ninguno es recomendado en sujetos que presentan la mutación T315I de Bcr-Abl.⁷⁶ Además estudios *in vitro* en los que se utilizan células troncales hematopoyéticas han demostrado que ninguno de los dos inhibidores antes mencionados es capaz de eliminar la fracción leucémica quiescente presente en LMC.⁷⁴

Si bien es cierto que los inhibidores de cinasas de tirosina Imatinib, Nilotinib y Dasatinib han revolucionado el tratamiento de la LMC, actualmente se encuentran en fases de investigación moléculas como Bosutinib (SKI606), INNO406 (antes NS187) y MK0457. De ellas, Bosutinib e INNO406 son capaces de inhibir la proliferación (200 y 24 veces, respectivamente) de diversas líneas con mutaciones de Bcr-Abl, excepto la mutación T315I. En cuanto a MK0457 (un inhibidor aurora cinasa), se ha demostrado que inhibe la fosforilación de la forma mutante T315I de Bcr-Abl, lo que ha planteado la posibilidad de utilizar esta droga en combinación con Imatinib, Nilotinib o Dasatinib.^{76,77}

Aunado a las moléculas antes descritas, agentes como PHA739358 y XL228 (inhibidores aurora cinasa), LMH589 (histona deacetilasa), WP1130, LBH589, ONO12380 y BMS214662, han mostrado inhibir la proliferación de células Bcr-Abl positivas, incluyendo la mutante T315I.⁷⁷ Cabe mencionar que en estudios *in vitro* utilizando células troncales hematopoyéticas, BMS214662 ha sido capaz de disminuir la población de células leucémicas incluyendo las que se encuentran en un estado quiescente del ciclo celular.⁷⁸

Trasplante de células hematopoyéticas

Aunque la lista de agentes terapéuticos para el manejo de la LMC ha aportado grandes beneficios, no debe perderse de vista que en este padecimiento la única opción curativa hasta el momento ha sido el trasplante alogénico de células hematopoyéticas que puede inducir una supervivencia libre de enfermedad entre 50 y 80% de los pacientes trasplantados. Sin embargo, dicho tratamiento está limitado a pacientes que tienen un donador compatible y son clínicamente aptos para tolerar el procedimiento médico (que puede incluir altas dosis de quimioterapia y radiación corporal total). No obstante, en pacientes no aptos para recibir un trasplante convencional, existe el trasplante no mieloablativo, que por no recibir las dosis normales de quimioterapia, resulta menos tóxico, aunque no es claro si los resultados de este trasplante son iguales a los del trasplante convencional.^{11,57}

En México, se ha considerado que el trasplante de células hematopoyéticas debería ser la primera opción de tratamiento, siempre y cuando existan las condiciones favorables para realizarlo y el paciente cumpla los requisitos mínimos, siendo el más importante tener un donador con histocompatibilidad relacionada. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en nuestro país sólo 25% de los casos tienen un donador compatible. Además de los pacientes sometidos a trasplantes de células hematopoyéticas de donadores alogénicos relacionados, sólo entre 40 y 50% logran curar su enfermedad.⁵⁴

Es importante mencionar que en nuestro país existen grupos que han abordado el trasplante desde diferentes esquemas. Así por ejemplo, se ha sugerido que el trasplante de células troncales reducido en intensidad representa una buena opción terapéutica, ya que los resultados reportados han sido muy favorables con una enfermedad injerto contra hospedero crónica de 30% de los casos y aguda de 46%, alcanzando una supervivencia libre de enfermedad de hasta 92% después de 830 días.⁷⁹ Sin embargo, otros estudios reportan una enfermedad injerto contra hospedero en 69% (aguda) y 67% (crónica) de los casos, lo que conlleva a una supervivencia libre de enfermedad de 55% en tres años.⁸⁰

PERSPECTIVAS

Desde el punto de vista clínico, una de las prioridades en el estudio de la LMC continúa siendo, sin lugar a dudas, el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y que permitan una mejor calidad de vida en los pacientes. Si bien es cierto que actualmente los inhibidores de cinasas de tirosina representan la mejor opción terapéutica, existen pacientes que son refractarios a este tratamiento y aún se desconocen los efectos adversos que estas drogas pudieran provocar cuando son usadas por largos períodos de tiempo. Es importante resaltar que aunque el objetivo del presente trabajo no es analizar el costo-beneficio de cada uno de los esquemas de tratamiento, es un punto de suma importancia al que se enfrentan el médico hematólogo y los pacientes, ya que actualmente el costo de la terapia con inhibidores cinasa de tirosina es muy elevado en relación al costo que implica el trasplante hematopoyético.⁸¹

Lo anterior plantea la necesidad de seguir en la búsqueda de nuevas y mejores alternativas de tratamiento, basadas en estudios biomédicos. En este sentido, es interesante la observación hecha por varios grupos de investigación, incluido el nuestro, que indican la presencia de una población residual de célu-

las hematopoyéticas normales, las cuales están presentes en pacientes con LMC aun durante las etapas de más actividad neoplásica. Si logramos identificar plenamente diferencias biológicas entre las células hematopoyéticas normales y leucémicas, estaremos en posición de desarrollar métodos *in vitro* con la finalidad de encontrar un sistema biológico que permita la eliminación selectiva (purga) de células neoplásicas y la expansión *in vitro* de la población normal residual, con la finalidad de que pueda ser empleada en protocolos de trasplante autólogo en pacientes que hayan presentado respuesta citogenética y molecular.

La información presentada en este trabajo reafirma que la LMC es uno de los padecimientos mejor conocidos; sin embargo, también deja claro que representa una patología altamente compleja, que para su mayor entendimiento requiere de un análisis muy completo de la hematopoyesis, tanto a nivel celular como molecular.

AGRADECIMIENTOS

La investigación sobre leucemia mieloide crónica, que llevan a cabo los doctores Chávez-González y Mayani, es apoyada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

REFERENCIAS

1. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-3.
2. Piller G. Leukaemia – a brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematology* 2001; 112: 282-92.
3. Jorgensen H, Holyoake T. A comparison of normal and leukemic stem cell biology in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol* 2001; 19: 89-106.
4. Mayani H, Guilbert LJ, Janowska-Wieczorek A. Biology of the hematopoietic microenvironment. *Eur J Haematol* 1992; 49: 225-33.
5. Deininger M, Druker B. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with Imatinib. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 401-23.
6. Deininger M, Bose S, Gora-Tybor J, Yan X, Goldman J, Melo J. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res* 1998; 58: 421-5.
7. Sawyers C. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-40.
8. Arico M, Biondi A. Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myeloproliferative Disorders. In: Ching-Hon P (ed.). *Childhood Leukemias*. Cambridge University Press; 1999, p. 345-7.
9. Cross N, Reiter A. Tyrosine kinase fusion genes in chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2002; 16: 1207-12.
10. Biernaux C, Sels A, Huez G, Stryckmans P. Very low level of major BCR-ABL expression in blood of some healthy individuals. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: S45-S47.

11. Clarkson B, Strife A, Wisniewski D, Lambek C, Liu C. Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. *Leukemia* 2003; 17: 1211-62.
12. Deininger M, Vieira S, Mendiola R, Schultheis B, Goldman J, Melo J. BCR-ABL Tyrosine Kinase Activity Regulates the expression for multiple genes implicated in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia. *Cancer Res* 2000; 60: 2049-55.
13. Sawyers C. The bcr-abl gene in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Surv* 1992; 15: 37-51.
14. Wang J. Regulation of cell death by the Abl tyrosine kinase. *Oncogene* 2000; 19: 5643-50.
15. Diekmann D, Brill S, Garrett M, Totty N, Hsuan J, Manfres C, Hall A. Bcr encodes a GTPase-activating protein for p21 rac. *Nature* 1991; 351: 400-02.
16. Deininger M, Goldman J, Melo J. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343-56.
17. Dash A, Williams I, Kutok J, Tomasson M, Anastasiadou E, Lindahl K, et al. A murine model of CML blast crisis induced by cooperation between BCR/ABL and NUP98/HOXA9. *PNAS* 2002; 99: 7622-7.
18. Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood* 2004; 103: 4010-22.
19. Verfaillie C, Hurley R, Lundell B, Zhao C, Bathia R. Integrin-mediated regulation of hematopoiesis: do Bcr/Abl- induced defects in integrin function underlie the abnormal circulation and proliferation of CML progenitors? *Acta Hematol* 1997; 97: 40-52.
20. Sawyers C, McLaughlin J, Witte O. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the BCR/ABL oncogene. *J Exp Med* 1995; 181: 307-13.
21. Horita M, Andrew E, Benito A, Arbona C, Sans C, Beet I, et al. Blockade of the BCR/ABL kinase activity induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells by suppressing signal transducer and activator of transcription 5-dependent expression of Bcl-xL. *J Exp Med* 2000; 191: 977-84.
22. Reuther J, Reuther G, Cortez D, Pendergast A, Baldwin A. A requirement for NF-kappaB activation in BCR/ABL- mediated transformation. *Genes Dev* 1998; 12: 968-81.
23. Shet A, Jahagirdar B, Verfaillie C. Chronic myelogenous leukemia: mechanisms underlying disease progression. *Leukemia* 2002; 8: 1402-11.
24. Amarante Mendes G, Naekyung C, Liu L, Huang Y, Perkins C, Green D, Bhalla K. Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood* 1998; 91: 1700-05.
25. Gutierrez-Castellanos S, Cruz M, Rabelo L, Godinez R, Reyes E, Riebeling-Navarro C. Differences in BCL-XL expression and STAT5 phosphorylation in chronic myeloid leukemia patients. *Eur J Haematol* 2004; 72: 231-8.
26. Jennings B, Mills K. C-myc locus amplification and the acquisition of trisomy 8 in the evolution of chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 1998; 22: 849-903.
27. Schutte J, Opalka B, Becher R, Bardenheuer W, Szmansky S, Lux A, Seeber S. Analysis of p53 gene in patients with iso-chromosome 17q and Ph-positive or-negative myeloid leukemia. *Leuk Res* 1993; 17: 533-9.
28. Sill H, Goldman J, Cross N. Homozygous deletion of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 85: 2013-6.
29. Coulombel L, Kalousek D, Eaves C, Gupta C, Eaves A. Long-term marrow culture reveals chromosomally normal hematopoietic progenitor cells in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1983; 308: 1493-8.
30. Udomsakdi C, Eaves C, Swolin B, Reid D, Barnett M, Eaves A. Rapid decline of chronic myeloid leukemic cells in long term culture due to a defect at the leukemic stem cell level. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6192-6.
31. Verfaillie C, Miller W, Boylan K, McGlave P. Selection of benign primitive hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia on the bases of HLA-DR antigen expression. *Blood* 1992; 79: 1003-10.
32. Chávez-González A, Rosas-Cabral A, Vela-Ojeda J, González J, Mayani H. Severe functional alterations in vitro in CD34(+) cell subpopulations from patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2004; 28: 639-47.
33. Holyoake T, Jiang X, Eaves C, Eaves A. Isolation of a highly quiescent subpopulation of primitive leukemic cells in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94: 2056-64.
34. Holyoake T, Jiang X, Drummond M, Eaves A, Eaves C. Elucidating critical mechanisms of deregulated stem cell turnover in the chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 549-58.
35. Traycoff C, Halstead B, Rice S, McMahel J, Srour E, Cornetta K. Chronic myelogenous leukaemia CD34+ cells exit G0/G1 phases of cell cycle more rapidly than normal marrow CD34+ cells. *Br J Haematol* 1998; 102: 759-67.
36. Jonuleit T, Peschel C, Schwab R, Van Der Kuip H, Buchdunger E, Fischer T, et al. Bcr-Abl kinase promotes cell cycle entry of primary myeloid CML cells in the absence of growth factors. *Br J Haematol* 1998; 100: 295-303.
37. Jiang X, Lopez A, Holyoake T, Eaves C, Eaves A. Autocrine production and action of IL-3 and granulocyte colony-stimulating factor in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12804-09.
38. Holyoake T, Jiang X, Jorgensen H, Graham S, Alcorn M, Laird C, et al. Primitive quiescent leukemic cells from patients with chronic myeloid leukemia spontaneously initiate factor-independent growth in vitro in association with up-regulation of expression of interleukin-3. *Blood* 2001; 97: 720-8.
39. Inukai T, Sugita K, Mitsui K, Lijima K, Goi K, Tezuka T, et al. Participation of granulocyte colony-stimulating factor in the growth regulation of leukemia cells from Philadelphia chromosome-positive acute leukemia and blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 1386-95.
40. Lundell B, McCarthy J, Kovach N, Verfaillie C. Activation of beta 1 integrins on CML progenitors reveals cooperation between beta 1 integrins and CD44 in the regulation of adhesion and proliferation. *Leukemia* 1997; 11: 822-9.
41. Petzer A, Gunsilius E. Hematopoietic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia. *Arch Med Res* 2003; 34: 496-506.
42. Zhao Z, Tang X, You Y, Li W, Liu F, Zou P. Assessment of bone marrow mesenchymal stem cell biological characteristics and support hemopoiesis function in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2006; 30: 993-1003.
43. Drucker B. Signal transduction inhibition: results from phase I clinical trials in chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2001; 38(Suppl. 8): 9-14.
44. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy. Seeking a cure. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 15: S9-S15.
45. Tsao A, Kantarjian H, Talpaz M. STI-571 in Chronic Myelogenous Leukemia. *Br J Haematol* 2002; 119: 15-24.
46. Dowding C, Gordon M, Guo A, Maison D, Osterholz J, Siezkowski M, Goldman J. Potential mechanisms of action of interferon-alpha in CML. *Leuk Lymphoma* 1993; 11: S185-S191.
47. Cornelissen J, Ploemacher R, Wognum B, Borsboom A, Kluin-Nelemans H, Hagemeijer A, Lowenberg B. An in vitro model for cytogenetic conversion in CML. Interferon-alpha preferentially inhibits the outgrowth of malignant stem cells preserved in long-term culture. *J Clin Invest* 1998; 102: 976-83.
48. Després D, Goldschmitt J, Aulitzky W, Huber C, Peschel C. Differential effect of type I interferons on hematopoietic progeni-

tor cells: failure of interferon's to inhibit IL-3-stimulated normal and CML myeloid progenitors. *Exp Hematol* 1995; 23: 1431-8.

49. Marley S, Deininger M, Davidson J, Goldman J, Gordon M. The tyrosine kinase inhibitors ST1561, like interferon-alpha, preferentially reduces the capacity for amplification of granulocyte-macrophage progenitors from patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol* 2000; 28: 551-7.

50. Gabriele L, Borgi P, Rozera C, Sestili P, Andreotti M, Guarini A, et al. IFN-alpha promotes the rapid differentiation of monocytes from patients with chronic myeloid leukemia into activated dendritic cells tuned to undergo full maturation after LPS treatment. *Blood* 2004; 103: 980-7.

51. Talpaz M. Interferon-alpha-based treatment of chronic myeloid leukemia and implications of signal transduction inhibition. *Semin Hematol* 2001; 38: 22-7.

52. Martín-Henao G, Quiroga R, Sureda A, Gonzalez J, Moreno V, García J. L-selectin expression is low on CD34+ cells from patients with chronic myeloid leukemia and interferon- α up regulates this expression. *Haematologica* 2000; 85: 139-46.

53. Belluci R, Sala R, De Porpris M, Cordone I, de Fabritis P. Interferon-alpha and bcr-abl antisense oligodeoxinucleotides in combination enhance the antileukemic effect and the adherence of CML progenitors to preformed stroma. *Leuk Lymphoma* 1999; 35: 471-81.

54. Góngora-Bianchi R, Selva-Pallares J, Gómez-Almaguer D, Meillón-García L, Vela-Ojeda L, Espinosa-Larrañaga F. Grupo Colaborativo AMEH/LMV. Declaración Mexicana de posición para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. *Revista de Hematología* 2005; 6: S1-S11.

55. Anafi M, Gazit A, Zehavi A, Ben-Neriah Y, Levitzki A. Tyrophostin-induced inhibition of p210 bcr-abl tyrosine kinase activity induces K562 to differentiate. *Blood* 1993; 82: 3524-9.

56. Druker B, Lydon N. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105: 3-7.

57. Goldman J. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2000; 355: 1031-2.

58. Sawyers C. Molecular studies in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Semin Hematol* 2001; 38: 15-21.

59. Druker B, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal G, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.

60. Carroll M, Ohno-Jhones S, Tamura S, Buchdunger E, Zimmermann J, Lydon N, et al. CGP57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood* 1997; 90: 4947-52.

61. Mow M, Chandra J, Svigen P, Hallgren C, Weisber E, Kottke T, et al. Effects of the Bcr/abl kinase inhibitors ST1571 and adaphostin (NSC680410) on CML cells in vitro. *Blood* 2002; 99: 664-71.

62. Kindler T, Breitenbuecher F, Kasper S, Stevens T, Carius B, Gschaidmeier H, et al. In BCR-ABL positive cells, STAT5 tyrosine-phosphorylation integrates signal induced by imatinib mesylate and Ara C. *Leukemia* 2003; 17: 999-1009.

63. Gambacorti-Passerini C, Barni R, Marchesi E, Verga M, Rossi F, Rossi F, et al. Sensitivity to the abl inhibitor ST1571 in fresh leukaemic cells obtained from chronic myelogenous leukaemia patients in different stages of disease. *Br J Haematol* 2001; 112: 972-4.

64. Holtz M, Slovak M, Zhang F, Sawyers C, Forman S, Bathia R. Imatinib mesylate (ST1571) inhibits growth of primitive malignant progenitors in chronic myelogenous leukemia through reversal of abnormally increased proliferation. *Blood* 2002; 99: 3792-800.

65. Graham S, Jorgensen H, Allan E, Pearson C, Alcorn M, Richmon L, Holyoake T. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to ST1571 in vitro. *Blood* 2002; 99: 319-25.

66. Chávez-González A, Ayala-Sánchez M, Sánchez-Valle E, Ruiz-Sánchez E, Arana-Trejo RM, Vela-Ojeda J, Mayani H. Functional integrity in vitro of hematopoietic progenitor cells from patients with chronic myeloid leukemia that have achieved hematological remission after different therapeutic procedures. *Leuk Res* 2006; 30: 286-95.

67. Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder D, Sawyers C, et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood* 2003; 101: 4701-07.

68. Von-Bubnoff N, Peschel C, Duyster J. Resistance of Philadelphia-chromosome positive leukemia towards the kinase inhibitor imatinib (ST1571, Glivec): a targeted oncoprotein strikes back. *Leukemia* 2003; 17: 829-38.

69. Mahon F, Belloc F, Lagarde V, Chollet C, Moreau-Gaudry F, Reifers J, et al. MDR1 gene over expression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood* 2003; 101: 2368-73.

70. Barthe C, Gharbi M, Lagarde V, Chollet C, Cony-Makhoul P, Reiffers J, et al. Mutation in the ATP-binding site of BCR-ABL in a patient with chronic myeloid leukaemia with increasing resistance to ST1571. *Br J Haematol* 2002; 119: 109-11.

71. Roumiantsev S, Shah N, Gorre M, Nicoll J, Brasher B, Sawers C, Van Etten R. Clinical resistance to the kinase inhibitor ST1571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1000-05.

72. Weisberg E, Maley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin J. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006; 94: 1675-79.

73. Weisberg E, Manley PW, Breitstein W, Bruggen J, Cowan-Jacob S, Ray A, et al. Characterization of AM107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129-41.

74. Copland M, Hamilton A, Elric L, Baird J, Allan E, Jordanides N, et al. Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population that imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood* 2006; 107: 4532-9.

75. O'Hare T, Walters D, Stoffregen E, Jia T, Manley P, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500-05.

76. Goldman J. How I treat chronic myeloid leukemia in the Imatinib era. *Blood* 2007; 110: 2828-37.

77. Ramírez P, Di-Persio J. Therapy options in Imatinib failures. *Oncologist* 2008; 4: 424-34.

78. Copland M, Pellicano F, Richmond L, Allan E, Hamilton A, Lee F, et al. BMS-214662 potently induces apoptosis of chronic myeloid leukemia stem and progenitor cells and synergizes with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2008; 111: 2843-53.

79. Ruiz-Argüelles G, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre C, Vela-Ojeda J, Latin American Cooperative Oncohematology Group, et al. The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1(+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG) prospective multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 1043-7.

80. Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Sánchez-Cortés E, Aya-la-Sánchez M, Rosas-Cabral A, Esparza M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a single center experience. *Arch Med Res* 2000; 31: 206-09.

81. Ruiz-Arguelles G, Tarin-Arzaga L, González-Carrillo M, Gutiérrez-Riveroll K, Rangel-Malo R, Gutiérrez-Aguirre C, et al. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in México in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs? *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 23-8.

Reimpresos:

Dra. María Antonieta Chávez-González
Esperanza 1021, Depto. C-403
Col. Narvarte
03020, México D.F.
Tel.: 56 27 69 00, Ext. 22704. Fax: 85964704.
Correo electrónico: achavez_g@yahoo.com.mx

*Recibido el 17 de junio de 2008.
Aceptado el 6 de abril de 2009.*