

07 DE JUNIO DE 2002

Nuevas y prometedoras terapias para una forma mortal de leucemia

Gracias a los recientes éxitos en el desarrollo de la droga contra el cáncer Gleevec, los investigadores se están concentrando en una forma de leucemia mieloide aguda (LMA) que tiene un pronóstico sombrío. Han identificado dos drogas nuevas que inhiben una enzima específica que promueve el desarrollo de la forma más mortal de LMA.

Se espera que las dos drogas—y otras que se encuentran ahora en ensayos clínicos—tengan el mismo impacto que hizo que Gleevec (STI571) sea tan eficaz contra la leucemia mieloide crónica.

"Si encontramos casos de leucemia mieloide aguda resistentes a una droga, tenemos alternativas que nos proporcionan una mejor oportunidad para evitar esa resistencia."

— D. Gary Gilliland

Los científicos publicaron los estudios sobre las nuevas drogas, llamadas PKC412 y CT53518, en dos artículos que serán publicados en el número del 18 de junio de 2002, de la revista *Cancer Cell*. Se le dio a los artículos la categoría de publicación inmediata en Internet, y fueron publicados el 31 de mayo de 2002. El investigador del Instituto Médico Howard Hughes D. Gary Gilliland, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de Harvard y en el Hospital Brigham and Women's, es uno de los autores senior de los artículos. Los otros autores son del Instituto para el Cáncer Dana-Farber, Millennium Pharmaceuticals Inc., Novartis Pharma AG, y Universidad Emory.

Según la Sociedad Americana del Cáncer, la LMA representa cerca del 90 por ciento de todas las leucemias de los adultos, con cerca de 10.600 casos nuevos al año en los Estados Unidos. Luego de cinco años, el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad es de cerca del 14 por ciento, y hay cerca de 7.400 muertes por año en los Estados Unidos que son causadas por la LMA, dijo Gilliland.

La LMA es causada por un defecto en las células de la médula ósea, que se "congelan" en un estadio temprano de desarrollo. Las células inmaduras no se

pueden diferenciar normalmente e interfieren con la producción de células sanguíneas, causando anemia, hemorragia e interrupción de la función de los órganos. La mayoría de los adultos que contraen LMA mueren por complicaciones relacionadas con la enfermedad o por complicaciones debidas a la intensa quimioterapia.

Según Gilliland, una forma mortal de LMA que ocurre en cerca de un tercio de los pacientes es causada por una mutación en una enzima llamada receptor FLT3. Este receptor es un tipo de proteína llamada receptor tirosina quinasa que se incrusta en las membranas de las células sanguíneas en desarrollo. El FLT3 normalmente se activa en etapas específicas durante la maduración de las células sanguíneas. Sin embargo, en la LMA el gen para FLT3 está mutado, de modo que produce un receptor que se encuentra constantemente –o constitutivamente– activo. Esta actividad interrumpe el desarrollo de las células sanguíneas y causa una proliferación incontrolada. La forma más común de mutación del gen *FLT3* crea una “duplicación interna en tándem” (de allí la designación FLT3-ITD, por sus siglas en inglés) que origina un receptor FLT3 anormal que promueve el crecimiento y la supervivencia de células cancerosas.

“El receptor FLT3 es un blanco de ataque particularmente bueno para las drogas, dado que es una tirosina quinasa constitutivamente activa, al igual que la enzima BCR/ABL, que está involucrada en la leucemia mieloide crónica”, dijo Gilliland. “La enzima BCR/ABL se puede bloquear selectivamente mediante la pequeña molécula inhibitoria Gleevec. Hemos utilizado estrategias similares para diseñar pequeñas moléculas inhibitorias de FLT3. Estas drogas encajan irreversiblemente en partes cruciales de la enzima –como una llave encaja en una cerradura– y desactivan al receptor quinasa FLT3”.

En exámenes genéticos de búsqueda iniciales, uno de los coautores del artículo en *Cancer Cell*, James D. Griffin y sus colegas en el Instituto para el Cáncer Dana-Farber y el Hospital Brigham and Women’s probaron una gran cantidad de inhibidores de quinasas que obtuvieron de Novartis Pharma AG, en Suiza. Los investigadores demostraron que el compuesto cuyo nombre en código es PKC412, era un inhibidor de FLT3 altamente eficaz. “Éste era un agente particularmente atractivo porque ya había pasado ensayos clínicos como inhibidor de quinasas específicas en tumores sólidos”, dijo Gilliland. “Sin embargo, en los exámenes realizados por Novartis tenía actividad muy modesta, así que no se había planeado continuar con el desarrollo de la droga”.

Después de que el equipo de Griffin demostró que PKC412 podía inhibir a FLT3, Gilliland y sus colegas probaron la droga en un modelo en ratón para la LMA. Los científicos introdujeron la enzima FLT3-ITD en las células de la médula ósea de los ratones que habían recibido un tratamiento de radioterapia para deprimir sus sistemas inmunes. Después de que permitieron que la LMA se desarrollara completamente en los animales, los científicos probaron el impacto de PKC412 en la LMA.

“Cuando les dimos a estos ratones dosis orales de PKC412, obtuvimos una supervivencia del cien por ciento al concluir el estudio, a diferencia de una mortalidad del cien por ciento en los animales que fueron tratados con un placebo”, dijo Gilliland.

Los análisis demostraron que PKC412 era un poderoso inhibidor de la enzima en dosis que producían muy poca toxicidad. Los ensayos clínicos de PKC412 están en curso en la Facultad de Medicina de Harvard, y los resultados iniciales deberían estar disponibles en unos meses, dijo Gilliland.

Gilliland y sus colegas en Millennium Pharmaceuticals, Inc., en la Universidad Emory, en Dana-Farber y en Brigham and Women's, también estudiaron a CT53518, que es un compuesto que fue identificado inicialmente en Millennium como un potente inhibidor de FLT3-ITD. Estudios subsiguientes en líneas de células LMA humanas confirmaron su eficacia.

“Encontramos que CT53518 era un inhibidor potente a una concentración casi igual que PKC412”, dijo Gilliland. “Es muy eficaz para eliminar células leucémicas en cultivos y para prolongar la supervivencia en nuestro modelo en ratón para la LMA”. Algunos de los ratones presentaron una evidente resistencia a la droga, dijo Gilliland. La causa de la resistencia a la droga se encuentra actualmente bajo investigación, pero podría ser similar a la resistencia a Gleevec que se observa en algunos pacientes con LMC.

CT53518 se encuentra también en ensayos clínicos en Harvard y en otros cuatro sitios alrededor del país. Los resultados iniciales deberían estar disponibles en aproximadamente un año, dijo Gilliland. Aunque ambas drogas han presentado alta eficacia, presentan diversas especificidades y características que deben ser exploradas en ensayos clínicos.

Además de PKC412 y CT53518, hay otras drogas en estadios iniciales de ensayos clínicos que están demostrando ser considerablemente prometedoras para tratar la LMA, dijo Gilliland. Éstas incluyen CEP-701, droga desarrollada por Cephalon en colaboración con investigadores en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, y SU11248, que está siendo desarrollada por SUGEN y se encuentra actualmente en la fase I de ensayos clínicos.

“Pienso que lo fantástico de estas cuatro drogas es que todas son inhibidores eficaces de FLT3, a pesar de que son químicamente muy distintas”, dijo Gilliland. “Por lo tanto, si encontramos casos de LMA resistentes a una droga, tenemos alternativas que nos proporcionan una mejor oportunidad para evitar esa resistencia”.

En general, dijo Gilliland, el descubrimiento de drogas que son exitosas en el tratamiento de un tercio de los casos de LMA que involucran a FLT3-ITD, nos da la esperanza del desarrollo de nuevas drogas que tengan como blanco de ataque a otras formas de leucemia. “Estos resultados nos dicen que deben existir otras tirosinas quinasas que aún no hemos descubierto, cuyas formas mutantes estén constitutivamente activas y causen LMA”, dijo Gilliland y sus colegas están realizando una búsqueda de la amplitud del genoma para

otras tirosinas quinasas que encajen en ese perfil.

Nota: Los pacientes que deseen más información sobre los ensayos clínicos, deben contactar a Ilene Galinsky, RN, enfermera del Programa de Leucemia en el Instituto para el Cáncer Dana-Farber. Teléfono: 617-632-3902.