

27 DE MARZO DE 2003

Estudios de un raro síndrome sanguíneo revelan una nueva ruta hacia el cáncer

Unos investigadores han descubierto un mecanismo completamente nuevo que genera genes que causan cáncer, al estudiar cuidadosamente el motivo por el cual un raro trastorno sanguíneo responde a la droga anticancerígena Gleevec.

El estudio, publicado en el número del 27 de marzo de 2003, de la revista *New England Journal of Medicine*, muestra que Gleevec es usado eficazmente para tratar el síndrome hipereosinofílico (SHE), trastorno sanguíneo que casi siempre es fatal. Según los investigadores, sus estudios sugieren que el SHE debe ser reclasificado por la Organización Mundial de la Salud, de forma tal que pase a ser considerado como una forma de cáncer en lugar de conservar su estatus poco claro de síndrome.

"Nueve de los once pacientes presentaron respuestas extraordinarias y continuas al tratamiento con Gleevec."

— D. Gary Gilliland

Los autores seniors del artículo fueron D. Gary Gilliland, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, del Hospital Brigham and Womens y de la Facultad de Medicina de Harvard, y Richard Stone, del Instituto para el Cáncer Dana-Farber (DFCI, por sus siglas en inglés). Comparten la primera autoría del trabajo Jan Cools, estudiante postdoctoral del laboratorio de Gilliland, y Daniel DeAngelo, quien también se encuentra en el DFCI y es instructor en la Facultad de Medicina de Harvard.

El SHE es causado por la sobreproliferación de un tipo de células sanguíneas blancas llamadas eosinófilos. Los médicos tratan el síndrome con una combinación de drogas y quimioterapia, dijo Gilliland, pero eventualmente, el ataque de los eosinófilos daña a los órganos principales y hace que falle el corazón o los pulmones, y resulta, en última instancia, en la muerte de la mayoría de los pacientes.

Recientemente, sin embargo, comenzaron a surgir en la literatura médica pistas de que el trastorno podría responder a Gleevec. Había un informe sobre un único caso en el que un paciente con SHE era tratado con Gleevec, y tenía lo que se describía como una respuesta milagrosa, dijo Gilliland. Este informe anecdótico fue verificado por un grupo de investigadores que publicaron el tratamiento exitoso en 4 de otros 5 pacientes con SHE, publicado en *The Lancet* (diario médico británico) el año pasado.

Gleevec funciona inhibiendo enzimas llamadas tirosinas quinasas. Cuando la actividad de las tirosinas quinasas no está regulada lo que puede ocurrir cuando los cromosomas intercambian incorrectamente pedazos de material genético, creando rearranglos cromosómicos puede desarrollarse el cáncer.

Con los evidentes éxitos publicados en los pequeños estudios de casos iniciales, Gilliland, Stone y sus colegas decidieron conducir su propio ensayo clínico e intentar realizar un estudio detallado que esperaban revelaría el mecanismo subyacente a SHE. Consiguieron ayuda de colegas en ocho centros médicos que aportaron 11 pacientes al estudio.

Nueve de los once pacientes presentaron respuestas extraordinarias y continuas al tratamiento con Gleevec, dijo Gilliland. La eosinofilia simplemente desapareció. En un caso, un paciente con su sistema nervioso central seriamente involucrado, que había perdido la función del intestino y de la vejiga, se recuperó totalmente. Es sorprendente ver tal recuperación debido a una simple píldora que tiene efectos secundarios mínimos comparados con la quimioterapia convencional.

Según Gilliland, el grupo inicial de pacientes todavía está respondiendo a la droga, al igual que pacientes adicionales reclutados después de la presentación del artículo del *New England Journal of Medicine*. En un giro interesante, los investigadores encontraron que podían tratar exitosamente a pacientes con SHE con dosis de Gleevec, que fueran más bajas que las utilizadas para tratar a pacientes con leucemia mielógena crónica. Gilliland dijo que esto es significativo, en parte, porque Gleevec es muy costosa.

En el laboratorio, el trabajo difícil comenzó cuando Gilliland y sus colegas intentaron encontrar una explicación molecular sobre por qué los pacientes respondían a la terapia con Gleevec. No teníamos ninguna pista sobre donde buscar, dijo Gilliland. Esta no es una enfermedad hereditaria, de modo que no se pueden usar las mismas estrategias que se usarían en el cáncer de mama o de colon. No hay anomalías cromosómicas recurrentes que puedan revelar una causa subyacente.

El análisis genético cuidadoso realizado por Cools reveló cierta información interesante: su trabajo mostró que una pequeña delección de ADN en una región entre dos genes conocidos podría producir una tirosina quinasa que se encuentra esencialmente activada en ausencia de una señal normal de activación. Parecía que en pacientes con SHE, la ausencia de una pequeña cantidad de ADN, creaba una fusión entre dos genes, *FIP1L1* y *PDGFR alpha*, que activa a *PDGFR alpha*, que es una tirosina quinasa.

Los investigadores confirmaron más adelante que Gleevec bloqueaba específicamente la actividad de la quinasa desobediente. Hicieron esto al analizar los genes de un paciente que desarrolló resistencia a Gleevec debido a una mutación adicional en el gen *PDGR alpha* así como al analizar la acción de la droga en cultivos de células.

Un descubrimiento clave de este artículo es este mecanismo novedoso para generar un gen de fusión de función aumentada, dijo Gilliland. Esta fusión *FIP1L1-PDGFR alfa* resulta en una tirosina quinasa activada constitutivamente, y tiene todas las características de una tirosina quinasa que causa cáncer.

Hasta este momento, dijo Gilliland, las deleciones genéticas estaban asociadas a la inactivación de genes supresores tumorales, evento que también puede activar cánceres. El descubrimiento de este nuevo mecanismo podría hacer que los investigadores vean si inicia otras formas de cánceres.

Estas tirosinas quinasas activadas pueden actuar como aceleradores para los tumores, como en la leucemia mielógena aguda, cánceres de mama y tumores gastrointestinales de células estromales, dijo Gilliland. Ahora que tenemos un ejemplo donde pequeñas deleciones pueden activar a estas quinasas, podríamos encontrar muchos más ejemplos similares de tumores sólidos con quinasas activadas.

Tal descubrimiento sería especialmente importante de forma terapéutica porque las quinasas son blancos de ataque excelentes para drogas. Es posible hacer inhibidores de tipo llave y cerradura muy específicos, como Gleevec, que bloquean selectivamente la actividad quinasa, dijo Gilliland.

A pesar de que la amplia gama de técnicas analíticas estándares utilizadas actualmente para detectar anomalías causantes de cáncer no descubrirá tales deleciones, dijo Gilliland, un estudio genético de las 96 tirosinas quinasas conocidas del genoma humano podría ayudar a identificar fácilmente tales deleciones.

Según Gilliland, el nuevo estudio también sugiere que Gleevec podría inhibir otras tirosinas quinasas en algunos pacientes con SHE. A pesar de que la mayoría de los pacientes que fueron tratados con éxito presentaron la fusión genética característica, cuatro no lo hicieron. La localización de las anomalías genéticas causativas en estos pacientes así como en aquellos pacientes con enfermedades eosinofílicas similares podría proporcionar una nueva comprensión de las bases de los efectos de Gleevec, dijo Gilliland y sus colegas ahora están explorando otras drogas inhibidoras de quinasas para anticipar la resistencia a Gleevec que podrían desarrollar los pacientes.

Además de las implicaciones en el tratamiento para los pacientes con SHE, agregó Gilliland, los resultados ofrecen una prueba de diagnóstico inequívoca para la fusión génica sensible a Gleevec.