

20 DE MAYO DE 03

## Cáncer resistente a drogas superado mediante ataque químico

A pesar de que la droga Gleevec ha sido elogiada en algunos círculos como el arma milagrosa contra algunas formas de leucemia, puede fallar en pacientes que desarrollan mutaciones que hacen que la droga pierda eficacia.

Actualmente, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes que trabajan con ratones programados genéticamente para desarrollar resistencia a Gleevec, han demostrado que este obstáculo terapéutico puede ser superado al administrar una segunda droga que previene el cáncer de una nueva forma. Los experimentos prueban el precepto de que la resistencia a Gleevec puede ser derrotada utilizando una segunda droga para inhibir la actividad del blanco de ataque principal de la droga, la enzima tirosina quinasa.

“Los pacientes que tienen una amplia gama de cánceres que se pueden bloquear con estos inhibidores podrían ser tratados en el futuro con ‘cócteles de drogas personalizadas’ para tratar a sus cánceres específicos”, dijo el autor senior del estudio, [D. Gary Gilliland](#), investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en el Hospital Brigham and Women's y en la Facultad de Medicina de Harvard.

---

"Los pacientes que tienen una amplia gama de cánceres que se pueden bloquear con estos inhibidores podrían ser tratados en el futuro con 'cócteles de drogas personalizadas' para tratar a sus cánceres específicos."

- **D. Gary Gilliland**

---

En un artículo publicado en el número del 20 de mayo de 2003, de la revista *Cancer Cell*, Gilliland y sus colegas demostraron que la administración de la droga PKC412 bloquea eficientemente una forma de leucemia resistente a Gleevec, llamada síndrome hipereosinofílico (SHE).

Entre los colaboradores de Gilliland se encuentran investigadores del Centro de Genética Humana y del Instituto Interuniversitario de Biotecnología de Flanders, en Bélgica, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, de la Facultad de Medicina de la Universidad Brown, de la Universidad Emory, del Instituto para el Cáncer Dana-Farber y de Novartis Pharma. Los autores principales del artículo son Jan Cools, estudiante postdoctoral, Elizabeth Stover, estudiante de doctorado y medicina de la Facultad de Medicina de Harvard, y Christina Boulton, estudiante de la Facultad de Medicina de Harvard y becaria predoctoral del HHMI, en el laboratorio de Gilliland.

Gleevec funciona inhibiendo las enzimas llamadas tirosinas quinasa. Cuando la actividad de las tirosinas quinasa no está regulada -lo que puede suceder cuando los cromosomas intercambian de forma incorrecta pedazos de material genético, creando reordenamientos cromosómicos- se puede desarrollar el cáncer.

Gleevec ha resultado ser sumamente eficaz en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Y en un artículo de investigación reciente, Gilliland y sus colegas demostraron que la droga también es eficaz contra el SHE. Esos estudios también demostraron que el SHE es una forma de leucemia.

La identificación que Gilliland y sus colegas realizaron de un paciente que adquirió resistencia a Gleevec cuando llevaron a cabo su estudio del SHE impulsó la realización del actual estudio de PKC412.

“A pesar de que este paciente respondió a Gleevec”, dijo Gilliland, “después de alrededor de tres meses de tomar la droga, su leucemia comenzó a presentarse nuevamente. Nos preocupaba que hubiera desarrollado una mutación de resistencia a Gleevec porque existían informes de pacientes con LMC que habían sido tratados con la droga y desarrollado resistencia”.

Gilliland y sus colegas confirmaron sus sospechas cuando las pruebas demostraron que el paciente había adquirido una mutación en la quinasa PDGFR-alfa activada que causa el SHE. Descubrieron que esa mutación era análoga a una mutación que causa resistencia a Gleevec en pacientes con LMC.

“Teníamos datos preliminares de que PKC412, inhibidor alternativo de la tirosina quinasa que también inhibe a PDGFR-alfa, podría superar la resistencia a Gleevec”, dijo Gilliland. Él y sus colegas probaron su hipótesis en cultivos de células y en modelos de ratón de leucemia, y demostraron que la leucemia que era resistente a Gleevec se podía curar con PKC412.

“Así que a partir de estos resultados inferimos que podemos tratar a los pacientes que son resistentes a Gleevec con PKC412 para tratar la mutación de resistencia; o que podríamos combinar las dos drogas por adelantado -si no presentan toxicidad por combinación- e imposibilitar el desarrollo de las

mutaciones de resistencia”, dijo Gilliland. Las toxicidades por combinación podrían ocurrir si las drogas también inhibieran otras quinasas, que cuando están bloqueadas en forma combinada, podrían dañar o matar a las células. Sin embargo, los resultados iniciales indican que la toxicidad de la combinación de dos drogas con efectos secundarios mínimos sería probablemente modesta en comparación con la quimioterapia convencional, dijo Gilliland.

A largo plazo, los últimos resultados de que Gleevec y PKC412 presentan acción complementaria contra las quinasas son un buen augurio para el futuro desarrollo de inhibidores quinasas como drogas. “Es muy importante el hecho de que estas dos drogas bloqueen la acción de la tirosina quinasa de distintas formas”, dijo. Además, estudios de otros investigadores han encontrado distintas mutaciones de resistencia en la quinasa que causa la LMC, lo que sugiere que hay muchos otros blancos de ataque posibles para las drogas que inhiben quinasas.

“Es maravilloso que tengamos un espectro de inhibidores con distintas estructuras químicas -debería ser posible diseñar un cóctel de inhibidores personalizado para atacar a los tumores causados por cualquier tirosina quinasa específica-”, dijo Gilliland.

Yendo más allá de la LMC, otras enfermedades malignas como el SHE y una tercera enfermedad sanguínea importante, la leucemia mielógena aguda, han resultado ser tratables con Gleevec y/o PKC412 -también se suman los tumores gastrointestinales de células estromales, que son tumores sólidos-, dijo Gilliland.

“Estamos muy entusiasmados con este descubrimiento”, dijo Gilliland. “Nuestra experiencia al estudiar enfermedades hematológicas malignas indica que el centro del problema es la señal proliferativa, y que no sólo las leucemias sino todos los cánceres requieren de tales señales de proliferación y supervivencia para prosperar originando tumores. Y, si se puede atacar esta lesión genética, se tiene una muy buena oportunidad de tener un impacto en el tumor”.

Gilliland y sus colegas están llevando a cabo estudios genéticos de los cánceres que están estudiando para descubrir mutaciones que resulten en la activación de quinasas. Los investigadores del HHMI, [Bert Vogelstein](#), en la Facultad de Medicina Johns Hopkins y [Sanford Markowitz](#), en la Universidad Case Western Reserve, recientemente llevaron a cabo una metodología similar e identificaron nuevas mutaciones en quinasas involucradas en cánceres de colon.