

13 DE AGOSTO DE 02

Identificación de las mutaciones que causan resistencia a Gleevec

Unos investigadores han identificado mutaciones específicas en un gen variable que hacen que la droga Gleevec sea ineficaz en algunos pacientes que tienen leucemia mieloide crónica.

Los estudios podrían proporcionar nueva información que mejoraría la eficacia de las drogas de segunda generación contra la leucemia mieloide crónica (LMC). Los investigadores dijeron que sus resultados sugieren que estas mutaciones son fundamentales en la resistencia a Gleevec que se observa en algunos pacientes con LMC.

La LMC se desarrolla cuando una enzima llamada tirosina quinasa Abelson (Abl) se sobreactiva debido a una confusión cromosómica que ocurre durante el desarrollo de las células sanguíneas. Los genes *ABL* y *BCR*, que están situados en distintos cromosomas, se fusionan y expresan una enzima híbrida Bcr-Abl que se encuentra activa permanentemente. La actividad anormal de la enzima causa la sobreproliferación de las células blancas de la sangre, que es el rasgo característico de la LMC.

En un artículo publicado en el número de agosto de 2002, de la revista *Cancer Cell*, unos investigadores conducidos por Charles Sawyers de la Universidad de California, en Los Angeles, y por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), [John Kuriyan](#), de la Universidad de California, en Berkeley, informaron que identificaron 15 mutaciones en el gen *BCR-ABL* que causan resistencia a Gleevec. Sawyers fue elegido investigador del HHMI en mayo de 2002 en una competición nacional tendiente a identificar a investigadores excepcionales que estuvieran llevando a cabo investigación orientada al paciente.

Los últimos descubrimientos se basan en un trabajo anterior realizado por el grupo de Sawyers, en el que demostraban que las mutaciones en *BCR-ABL* subyacen a la resistencia a Gleevec, droga que ha demostrado tener una potencia notable contra la LMC. Habíamos estudiado un puñado de pacientes con LMC que tenían una excelente respuesta inicial a Gleevec, pero que luego recaían de forma bastante dramática, dijo Sawyers. Nuestros estudios bioquímicos demostraron que la proteína Bcr-Abl diana, que estaba inhibida cuando los pacientes respondían a la droga, se activaba nuevamente. Luego,

encontramos en un subconjunto de esos pacientes, una mutación en el dominio quinasa. Los estudios estructurales de John Kuriyan revelaron que esta mutación se encontraba justo en el punto donde Gleevec se uniría a Bcr-Abl para inhibirla. Dado este estudio inicial, creímos que era crítico comenzar una búsqueda mucho más comprensiva de las mutaciones en *BCR-ABL*.

En el estudio actual, Sawyers y sus colegas buscaron mutaciones en 32 pacientes con estadios diferentes de LMC. Cada uno de los pacientes había desarrollado resistencia a Gleevec. Kuriyan y sus colegas en la Universidad de California, en Berkeley, analizaron las mutaciones para averiguar cómo pueden afectar la estructura total de la proteína Bcr-Abl.

El descubrimiento clave fue que las mutaciones se dan en dos categorías, dijo Kuriyan. Una categoría obvia comprendería mutaciones situadas directamente en el sitio de unión de la droga y que evitan la unión. Pero fue particularmente interesante encontrar que la mayoría de las mutaciones están dispersadas a lo largo de la proteína y a primera vista no tienen nada que ver con la oclusión del sitio de unión de la droga. Según Kuriyan, estas mutaciones podrían alterar la flexibilidad de la enzima Bcr-Abl, bloqueando a Gleevec. Para unirse a Gleevec, el dominio quinasa de la enzima tiene que plegarse hasta tener una conformación inactiva, que se llama estado cerrado, dijo Kuriyan. Y Gleevec funciona atorando la maquinaria que pasa por los distintos estados conformacionales. Sin embargo, las mutaciones pueden trabar a Bcr-Abl en la conformación activa, evitando la posibilidad de que Gleevec se una a la enzima y la mantenga en el estado inactivo.

Sawyers y sus colegas creen que las células desarrollan resistencia a Gleevec mediante un proceso llamado selección clónica. Su asunción es que aunque la mayoría de las células cancerígenas, que contienen mutaciones, se eliminan durante el tratamiento con Gleevec, un número pequeño de esas células puede sobrevivir y causar la recaída.

Se han propuesto otras teorías para la resistencia a la droga como que las células cancerígenas aprenden a eliminar la droga, o que la droga es inactivada por otras proteínas. Sawyers enfatizó que el nuevo descubrimiento sugiere claramente que las mutaciones en Bcr-Abl son la causa primaria de la resistencia a la droga. No puedo decir que hemos eliminado otros mecanismos de resistencia, pero para mí, el encontrar estas mutaciones es como encontrar el cuerpo del delito, y no las podemos ignorar, dijo.

Sawyers dijo que los estudios de las mutaciones podrían producir nueva información que podría mejorar la próxima generación de drogas, y de tal modo reducir al mínimo la resistencia a la droga. El consuelo es que ahora sabemos exactamente cuál tiene que ser el blanco de ataque de las drogas de segunda generación para la LMC, en lugar de tener que atacar un misterioso mecanismo de bypass que tendríamos que resolver, dijo.

Según Sawyers, es probable que en el corto plazo la búsqueda de mutaciones también se convierta en un método para determinar las mejores terapias para los pacientes. Sin embargo, en el largo plazo, necesitaremos mejores Gleevecs inhibidores de quinasas que funcionen a través de otros mecanismos que superen la resistencia.

El descubrimiento de que las mutaciones múltiples pueden alterar la conformación de la Bcr-Abl brinda información importante sobre cómo superar la resistencia a la droga, dijo Kuriyan. En su novela *Ana Karenina*, Leo Tolstoy escribió que 'las familias felices son todas semejantes; cada familia infeliz lo es a su manera'. De forma similar, encontramos que una quinasa es activa en sólo una única conformación, pero puede ser inactiva en muchas conformaciones, dijo. Gleevec ataca específicamente a sólo una conformación inactiva de Bcr-Abl, pero estas mutaciones probablemente crean diversas conformaciones activas a los cuales la droga no se puede unir.

Kuriyan cree que el poder superar la resistencia a la droga en la LMC, el SIDA y otras enfermedades requerirá una comprensión más profunda de los cambios conformacionales de las proteínas. Entendemos bastante sobre cómo se forman las proteínas, dijo. Pero entendemos muy poco sobre la dinámica de cómo se pliegan las proteínas para pasar de una estructura a otra, y qué controla esas distorsiones. Estos resultados enfatizan cuan crucial es que los biólogos estructurales entendamos los factores que controlan la capacidad de las proteínas quinasas para plegarse.