

15 DE ENERO DE 06

Estudios revelan cómo nueva droga impediría que mutación mortal cause leucemia

Unos investigadores del HHMI han descubierto la forma en la que una nueva generación de drogas impide que una mutación mortal cause leucemia mielógena crónica (LMC).

Aunque se considera que la droga Gleevec, que es fabricada por Novartis, es estándar para el tratamiento de la LMC, ciertos pacientes desarrollan resistencia a la droga. La resistencia es causada generalmente por mutaciones que alteran la forma de una enzima llamada Abl que es atacada por Gleevec. Una vez que cambia la forma de la enzima, la droga no se une de forma tan eficiente a su blanco.

Con la utilización de cristalografía de rayos X, los científicos produjeron imágenes moleculares detalladas que revelan la forma en la que VX-680, droga desarrollada por Vertex Pharmaceuticals y Merck, interactúa con una forma mutante de Abl. Los nuevos estudios, publicados en el número del 15 de enero de 2006, de la revista Cancer Research, sugieren la forma en la que VX-680 interfiere con la enzima Abl mutante y detiene la proliferación de las células cancerosas. Los investigadores del HHMI John Kuriyan, en la Universidad de California en Berkeley, y Charles Sawyers, en el Centro Comprensivo del Cáncer Jonsson en UCLA, condujeron los equipos de investigación que colaboraron en la realización de los estudios.

"Encontramos que dasatinib supera todas estas mutantes resistentes a Gleevec, a excepción de T315I. Por lo tanto, lo que queda por encontrar es una droga para tratar a T315I."

Una de las mutaciones más problemáticas en Abl se llama T315I, y es responsable de aproximadamente el 15 por ciento de los casos en los que los pacientes con LMC desarrollan resistencia a Gleevec. La mutación T315I

también confiere resistencia a dasatinib, que es una droga más nueva desarrollada por Bristol-Myers Squibb que ha sido eficiente en ensayos de fase I y fase II como segunda línea de defensa para los pacientes que desarrollan resistencia a Gleevec. La mutación T315I es particularmente molesta porque se ubica en el corazón del centro catalítico de la enzima, dijo Kuriyan, y bloquea la unión de Gleevec y dasatinib.

“Se han descrito más de cincuenta mutaciones que causan resistencia a Gleevec”, dijo Sawyers. “Encontramos que dasatinib supera todas estas mutantes resistentes a Gleevec, a excepción de T315I. Por lo tanto, lo que queda por encontrar es una droga para tratar a T315I”.

“Por suerte, en colaboración con las Ambit Biosciences, encontramos que VX-680, que ahora se encuentra en ensayos clínicos como inhibidor de otra quinasa llamada Aurora, también inhibe la mutante T315I. Sin embargo, es importante comprender la forma en que VX-680 se une a esta mutante para inhibirla, mientras que otras drogas no lo hacen”, dijo Sawyers. Ese nuevo conocimiento podría ayudar a desarrollar una estrategia para buscar otras drogas que podrían inhibir mutantes resistentes.

Abl es un interruptor enzimático llamado quinasa que se sobreactiva debido a una mezcla 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 Bcr-Abl hiperactiva, a su vez, lleva a la sobreproliferación de células sanguíneas blancas que es la característica de la LMC. En estudios anteriores, Sawyers y sus colegas mostraron que dasatinib podía evitar los efectos de una proporción significativa de las mutantes resistentes.

En los experimentos publicados en el artículo de *Cancer Research*, Kuriyan y sus colegas utilizaron cristalografía de rayos X para producir imágenes moleculares que les dan a los investigadores una mejor idea de la forma en la que VX-680 se une a la versión mutante T315I de Bcr-Abl. En cristalografía de rayos X, los rayos X se dirigen a través de cristales de una proteína o de un complejo de proteína y droga, y los investigadores analizan el patrón de difracción resultante, el cual es utilizado para deducir la estructura del complejo que se estudia.

A pesar de que los investigadores no pudieron crear cristales útiles del complejo de VX-680 con la mutante T315I de Bcr-Abl, los estudios actuales muestran la estructura de VX-680 formando un complejo con otra mutante de Abl, H396P, que es resistente a Gleevec.

La quinasa Abl, como otras quinasas, puede asumir conformaciones activas o inactivas y el análisis estructural de los investigadores reveló que la mutación H396P hizo que la enzima favoreciera una conformación activa. Los investigadores encontraron que VX-680 bloqueaba eficazmente a esta

mutante porque podía reconocer y unirse a una conformación activa, dijo Kuriyan. En cambio, Gleevec y dasatinib actúan reconociendo y uniéndose a una conformación inactiva, lo que inactiva la quinasa Abl.

“Por lo tanto, esta estructura ayuda a explicar la razón por la que VX-680 tiene actividad en contra de la mutación T315I y eso surge de la forma de VX-680”, dijo Kuriyan. “A pesar de que Gleevec penetra profundamente en el dominio de la quinasa Abl, VX-680 se mantiene lejos de la posición de la mutación T315I, dejando un espacio significativo”. Este espacio permite que VX-680 acomode la mutación y aún así se una a la mutante Abl.

En experimentos adicionales, Sawyers y sus colegas probaron la eficacia de VX-680 contra células de LMC aisladas de un paciente con la mutación T315I. Los estudios mostraron que la droga inhibía a la mutante T315I de BCR-ABL en las células cancerígenas.

“Esto ofrece una herramienta predictiva muy útil que nos dice que la droga funciona contra la mutación”, dijo Sawyers. “Nos da confianza para realizar ensayos clínicos con la droga”. Los análisis ya están en marcha para determinar la eficacia de la droga en pacientes con leucemia, incluyendo aquellos con la mutación T315I.