

16 DE JULIO DE 2004

Nueva droga promete resolver la resistencia a Gleevec en ratones

Uno de los eventos exitosos más espectaculares de la oncología moderna es el desarrollo y la implementación de Gleevec, droga que virtualmente detiene el progreso de la leucemia mieloide crónica. No obstante, para algunos pacientes que tienen mutaciones genéticas particularmente obstinadas, Gleevec falla de forma considerable.

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de California, en Los Angeles, y colegas en el Centro Oncológico de Bristol-Myers Squibb, en Princeton, NJ, publican la primera descripción de un nuevo compuesto que ha sido diseñado para superar la resistencia a Gleevec que presentan algunos individuos.

"La identificación de este compuesto como droga candidata es un subproducto directo de la comprensión del motivo por el cual los pacientes desarrollan resistencia a Gleevec."

— **Charles L. Sawyers**

En un artículo publicado en el número del 16 de julio de 2004, de la revista *Science*, el investigador del HHMI, Charles L. Sawyers, Neil P. Shah y sus colegas en el Centro Comprensivo del Cáncer Jonsson de la UCLA, informan que el compuesto BMS-354825, el cual está siendo desarrollado por Bristol-Myers Squibb, evade exitosamente el molesto problema de la resistencia a Gleevec (imatinib).

“La identificación de este compuesto como droga candidata es un subproducto directo de la comprensión del motivo por el cual los pacientes desarrollan resistencia a Gleevec”, dijo Sawyers. Hizo notar que de la misma forma en la que Gleevec se desarrolló como inhibidor “de blanco de ataque molecular”, las generaciones siguientes de Gleevec, entre las cuales se encuentra BMS-354825, se refinarán y mejorarán por medio de estudios de biología estructural que muestran la forma en la que las drogas “se adecuan” a su blanco de ataque, y cómo las mutaciones alteran la forma de ese blanco de ataque.

El blanco de ataque de drogas más importante en la leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) es una enzima llamada tirosina quinasa Abelson (ABL), que 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 distintas 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 los glóbulos blancos, que es el rasgo característico de la CML.

En los estudios publicados en *Science*, Sawyers y sus colegas mostraron que BMS-354825 prolonga la supervivencia de ratones con CML. En estudios realizados con células de cultivo de médula ósea humana, los investigadores mostraron que la droga inhibe la proliferación de las células progenitoras de la médula ósea que son positivas para BCR-ABL en pacientes resistentes a Gleevec. “En definitiva, nuestros datos *in vitro* indican que esta droga es activa contra todas las mutaciones a excepción de una”, dijo Sawyers.

Cuando Sawyers y sus colegas estaban escribiendo su artículo para *Science*, ya se habían publicado 17 mutaciones de resistencia a Gleevec. Ahora se conocen más. Cada mutación impide la habilidad de Gleevec para unirse a su blanco de ataque, la quinasa ABL.

Sawyers, quien además de ser investigador, también trabaja con pacientes con cáncer en la UCLA, ha estado por mucho tiempo al acecho de una explicación de la resistencia a Gleevec. Moviéndose hábilmente entre la práctica clínica y el laboratorio de investigación, Sawyers ha estado a la vanguardia de la comprensión del motivo por el que Gleevec funciona en algunos pacientes, pero deja de funcionar en otros.

En septiembre de 2000, el investigador del HHMI, John Kuriyan, biólogo estructural quien entonces se encontraba en la Universidad de Rockefeller y que había estudiado la regulación de las quinasas Abl por muchos años, realizó el descubrimiento seminal de que Gleevec, o STI-571, funcionaba uniéndose a Abl cuando la enzima estaba en su posición de “apagado”. Si Abl estaba en la posición de “encendido”, la droga no funcionaba.

En los mundos misteriosos de la señalización celular y de la biología estructural, se sabía bien que Abl parece ser bastante similar desde el punto de vista estructural a la familia de oncogenes Src que también producen quinasas. No obstante, como lo demostró el trabajo de Kuriyan, STI-571 no inhibe a las proteínas Src porque éstas mantienen una forma distinta cuando están en su posición inactiva, o de “apagado”. En ese entonces, Kuriyan indicó de forma profética lo siguiente: “Esta misteriosa afinidad y especificidad extremas de STI-571 tiene un interés más general porque las proteínas quinasas son elementos cruciales en las vías de transducción de señales que controlan el crecimiento celular, la muerte de la célula y otros procesos. De esta manera, el entender cómo las quinasas se activan y desactivan es un asunto de extremo interés”.

El trabajo de Kuriyan llamó la atención de Sawyers, quien estaba estudiando la forma en la que las mutaciones en la quinasa ABL podían mitigar el efecto de Gleevec. Sawyers y Kuriyan comenzaron una colaboración para estudiar el problema, lo que culminó en una publicación en el número de agosto de 2002 de la revista *Cancer Cell*, en el que publicaron la identificación de 15 mutaciones en el gen *BCR-ABL* que causan resistencia a Gleevec.

En ese artículo, estudios estructurales de Kuriyan revelaron que sólo un subconjunto de pacientes tenía una mutación justo en el lugar donde Gleevec se unía a BCR-ABL para inhibirla. En cambio, la mayoría de los pacientes tenía mutaciones que deterioraban la flexibilidad de la quinasa, evitando que asumiera la posición de “apagado”. Para Sawyers y sus coautores, esto permitiría la posibilidad de que una segunda droga -un “inhibidor más descuidado” que Gleevec que no mantenga el blanco de ataque con restricciones estructurales tan rígidas- pueda funcionar contra esas mutaciones. En resumen, Sawyers se preguntaba si una droga que se una a Abl en la posición de “encendido”, como un inhibidor Src, sería el modelo para la segunda generación de Gleevec.

Con el tiempo, las reflexiones de Sawyers se hicieron más públicas. “Estaba dando charlas científicas sobre las implicaciones estructurales de las mutaciones involucradas en la resistencia a Gleevec y afirmando que pensaba que un inhibidor Src sería una buena idea”, dijo Sawyers. “Esta era una conjetura que se basaba en los datos de cristalografía que observábamos”.

Y afortunadamente, Bristol-Myers Squibb tenía un inhibidor dual de Abl/Src en desarrollo. Sawyers recibió una llamada telefónica de Bristol-Myers Squibb -y se puso en marcha la reencarnación de BMS-354825 como droga contra el cáncer-.

Sawyers se preocupa en aclarar que sólo el tiempo -e investigación adicional- dirá si la droga llega a la práctica clínica. Las primeras señales son buenas. “Esta podría ser la primera droga que resuelva el problema de la resistencia de la quinasa, y esto tiene amplias implicaciones”, dijo Sawyers. “Si esta droga resultara ser segura y eficaz en la clínica, uno podría prever su utilización en una terapia combinada de inhibidores de quinasas para la CML”.

En este momento, BMS-354825 está siendo evaluada en la UCLA y en el Centro de Cáncer MD Anderson, en Houston, en ensayos clínicos de fase I en pacientes que tienen CML y presentan resistencia a Gleevec.