

05 DE DICIEMBRE DE 04

Nueva droga evita la resistencia a Gleevec en ensayos con humanos

Una droga experimental que está siendo desarrollada por Bristol-Myers Squibb podría revertir los signos y síntomas de pacientes cuya leucemia mieloide crónica no responde a Gleevec, que se considera el tratamiento estándar para el trastorno.

En un estudio que se presentará hoy en la 46^a Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología en San Diego, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de California, en Los Angeles, y colegas del Centro de Cáncer M.D. Anderson y Bristol-Myers Squibb en Princeton, NJ, presentan los primeros datos de los ensayos clínicos humanos del nuevo compuesto, BMS-354825. Sus estudios indican que la droga puede superar con éxito la resistencia a Gleevec en pacientes que se encuentran en las etapas tempranas de la leucemia mieloide crónica. Los pacientes que participaron del estudio habían experimentado un empeoramiento de la enfermedad o intolerancia cuando fueron tratados con Gleevec.

El líder del estudio, investigador del HHMI Charles L. Sawyers, Neil P. Shah y sus colegas en el Centro Comprensivo del Cáncer Jonsson de la UCLA, informan que BMS-354825 evitó exitosamente la resistencia a Gleevec (imatinib) en 31 de los 36 pacientes tratados con la droga durante ensayos clínicos de fase I en la UCLA y en el Centro de Cáncer M.D. Anderson. La resistencia a Gleevec se desarrolla cuando los pacientes adquieren mutaciones en una enzima que es blanco de ataque de Gleevec. Los ensayos clínicos de fase I evalúan la seguridad y la toxicidad de la droga a distintas dosis en un número pequeño de voluntarios.

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

- Charles L. Sawyers

“El estudio examinó a pacientes en todas las fases de la LMC, incluyendo la fase crónica, la fase acelerada y la crisis blástica. Los pacientes respondieron bastante bien a este compuesto nuevo y no observamos ningún efecto secundario”, dijo Sawyers. “De hecho, los resultados de este ensayo clínico se correlacionan mucho con el resultado que habíamos predicho que se obtendría en base a los estudios que anteriormente habíamos realizado con esta droga en ratones”.

A los 36 pacientes que fueron tratados por Sawyers y sus colegas, se les dio BMS-354825 en dosis que van desde 15 a 180 mg por día, tomados por vía oral entre cinco a siete días a la semana por un período de hasta nueve meses. La dosificación fue ajustada específicamente para cada paciente en base a estudios detallados que habían examinado la forma en la que la droga inhibía a su blanco de ataque -técnica que fue ideada por el grupo de Sawyers para ser utilizada en estudios anteriores realizados en ratones-. Otra faceta novedosa del estudio, dijo Sawyers, es que la mutación que incrementa la resistencia de cada paciente fue secuenciada por los científicos de Bristol-Myers Squibb. Esto proporcionó mucha información sobre el tipo de mutación de cada paciente y permitió que los investigadores correlacionaran la forma en la que la droga respondía a cada tipo de mutación.

“La identificación de este compuesto como droga candidata es un subproducto directo de la comprensión de por qué los pacientes desarrollan resistencia a Gleevec”, dijo Sawyers. Señala que de la misma forma que Gleevec fue desarrollado como un inhibidor de “blanco de ataque molecular”, las siguientes generaciones de Gleevec, de las cuales BMS-354825 es parte, están siendo refinadas y mejoradas mediante estudios de biología estructural que muestran la forma en la que las drogas “se ajustan” a su blanco y el modo en el que las mutaciones alteran la forma de ese blanco de ataque.

En este caso, el blanco de ataque de la droga es la tirosina quinasa Abelson (ABL), enzima 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 distintos cromosomas, se fusionan y expresan una enzima híbrida BCR-ABL que se encuentra activa permanentemente. La BCR-ABL hiperactiva, a su vez, impulsa la sobreproliferación de las células sanguíneas blancas, lo que es característico de la LMC.

En estudios publicados este año en la revista *Science*, Sawyers y sus colegas mostraron que BMS-354825 prolonga la supervivencia de ratones con LMC. En pruebas realizadas con células de cultivo humanas de la médula ósea, 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 sobre la resistencia a Gleevec. Ahora se conocen más. Cada mutación impide la capacidad de Gleevec para unirse a su blanco, la quinasa ABL. En el caso de Gleevec y de BMS-354825, parece ser una mutación en particular, conocida como T315I, que no responde a ninguna de las dos terapias. “La mutación probablemente requiera de una droga distinta y los investigadores se encuentran trabajando en eso en este momento”, dijo Sawyers.

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. El desarrollo de BMS-354825 se basa profundamente en la literatura científica que abarca varios campos diferentes, como la oncología molecular y la biología estructural. En septiembre de 2000, el investigador John Kuriyan del HHMI, biólogo estructural quien entonces se encontraba en la Universidad Rockefeller y que había estudiado la regulación de las quinasas Abl por muchos años, hizo 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 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 celular y otros procesos. De esta manera, la comprensión de la forma en la que 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 con 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 tenían mutaciones que deterioraban la flexibilidad de la quinasa, evitando que asumiera la posición de “apagado”. Para Sawyers y otros, 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

rígidas- pueda funcionar contra las 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.

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 ser aprobada por la FDA. Las primeras señales son buenas, y ahora se están planeando los ensayos clínicos de fase II. “Esta es la primera droga que resuelve el problema de la resistencia de la quinasa, y esto tiene amplias implicaciones”, dijo Sawyers. “Si esta droga continúa siendo segura y eficaz en la clínica, uno podría prever su utilización en una terapia combinada de inhibidores de quinasas para la LMC. Esta experiencia también nos enseña que podríamos evitar problemas similares con otros inhibidores de quinasas, como los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico, Iressa y Tarceva, que recientemente fueron aprobados para su utilización en el cáncer de pulmón”.