

Comunicación breve

Instituto de hematología e Inmunología

NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Dr. Porfirio Hernández Ramírez

DeCS: LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA; CONDUCTAS TERAPEUTICAS; TRANSDUCCION DE SEÑAL.

Desde hace algún tiempo se han tratado de encontrar nuevas vías terapéuticas que permitan eliminar a las células leucémicas, pero sin que se afecten las células hematopoyéticas normales. Este objetivo se ha visto impulsado en los últimos años por los impresionantes resultados obtenidos en el tratamiento de la leucemia promielocítica con el ácido transretinoico,¹ y más recientemente con el trióxido de arsénico.²

El conocimiento creciente de los diversos eventos moleculares que intervienen en las leucemias ha estimulado la búsqueda de agentes terapéuticos que puedan actuar sobre ellos e inhibir la transformación celular maligna.

La leucemia mieloide crónica (LMC) fue la primera enfermedad maligna en que se demostró una anomalía genética adquirida y es en la actualidad el modelo molecular de leucemia mejor estudiado. En la LMC se expresa la translocación cromosómica t(9; 22)(q34; q11) que da lugar a la formación del cromosoma Filadelfia (Ph). A causa de esta translocación se producen 2 nuevos

genes híbridos: el BCR-ABL en el cromosoma 22q- o cromosoma Ph y el gen recíproco ABL-BCR en el cromosoma derivado 9q+, el cual, aunque transcripcionalmente activo, no parece desempeñar ninguna actividad funcional en la enfermedad.^{3,4} Por el contrario, la proteína híbrida producto de la fusión BCR-ABL tiene actividad leucemogénica, ya que su función tirosincinasa se encuentra permanentemente activada.

En la proteína híbrida Bcr-Abl se mantienen los dominios correspondientes a los fragmentos de las proteínas Bcr y Abl que la conforman. Así, en la mitad Abl se encuentra la región con actividad tirosincinasa que contiene un sitio de autofosforilación y en la Bcr existe una tirosina en la posición 177. A diferencia de lo que sucede en la proteína Abl normal, en la que su actividad tirosincinasa está perfectamente regulada, en la Bcr-Abl esta función se ejerce constantemente de una forma autónoma.⁵

La producción continua descontrolada de la enzima tirosincinasa Bcr-Abl induce

múltiples interacciones proteicas que intervienen en diferentes vías de transmisión de señales intracelulares, cuyas activaciones conducen a la transformación maligna celular, les confieren a las células de la LMC ventajas de crecimiento e interfieren con procesos celulares básicos como el control de la proliferación, la adherencia y la apoptosis.⁵⁻⁷ Con esto se produce una constante transmisión de señales mitogénicas, una adherencia defectuosa a las células estromales y a la matriz extracelular y una disminución de la respuesta a los estímulos apoptóticos. La enzima tirosincinasa B_{cr}-Abl estimula la transmisión de señales mediante la liberación del ATP de un grupo fosfato que se une con las diferentes proteínas que le sirven de sustratos. Un gran número de sustratos puede ser fosforilado por la proteína Bcr-Abl. Además, debido al proceso de autofosforilación existe un gran aumento de fosfotirosina en la propia proteína Bcr-Abl, lo que crea sitios de unión para otras proteínas.⁵

La identificación de la tirosincinasa anormal Bcr-Abl como una enzima fundamental para el desarrollo y progresión de la LMC, la convirtió en un sitio de gran interés para el empleo de un inhibidor específico que pudiese controlar su actividad, y de esta forma, ejercer una acción terapéutica en la LMC. Esa acción específica tendría la ventaja de una inhibición selectiva de la proteína anormal Bcr-Abl, sin que se afecte la función de otras tirosincinasas intracelulares normales, acción con la que solo se bloquearía la oncoproteína que se necesita controlar.

El desarrollo de los conocimientos sobre las propiedades bioquímicas de las proteínas que intervienen en la transmisión de señales intracelulares en las células hematopoyéticas, y de las posibilidades tecnológicas para la obtención de

inhibidores de la transducción de señales (STIs, del inglés *signal transduction inhibitors*), permitió iniciar las investigaciones apropiadas para la obtención de un STI con esa característica ideal de bloquear la tirosincinasa anormal Bcr-Abl.

Se han evaluado diferentes inhibidores de la tirosincinasa para conocer su potencialidad como modificadores del fenotipo de las células de la LMC. Los primeros en probarse procedían de fuentes naturales, entre ellos el isoflavinoide genisteína, el antibiótico herbimicina A y los flavinoides quercetina y erbesteína. Con posterioridad se obtuvieron compuestos sintéticos conocidos como tirfostinas, capaces de competir con el ATP por el sitio de unión en el centro catalítico de la cinasa. Una de estas tirfostinas (AG 1112), la genisteína y la herbimicina A, fueron los primeros productos que mostraron especificidad para las tirosincinasas y efectos positivos sobre líneas celulares de LMC.^{5,8-10}

En una etapa posterior se investigaron otros posibles inhibidores de tirosincinasas, y entre ellos se seleccionó el denominado STI 571 (previamente conocido como CGP 574), que inhibe específicamente la tirosincinasa Abl a concentraciones submicromolares. Este producto se modificó químicamente para obtener un bloqueo selectivo del sitio de unión del ATP, y de esta forma inhibir de forma efectiva la fosforilación que la enzima tirosincinasa Bc-Abl realiza en sus sustratos.^{5,10}

En las experiencias realizadas *in vitro* se pudo comprobar que el STI 571 es capaz también de bloquear las tirosincinasas del receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, del inglés *platelet-derived growth factor*) y del c-kit (receptor para el factor de las células progenitoras, *stem cells*).

Estas propiedades abren la posibilidad de que el STI 571 pueda tener también uso terapéutico en trastornos con expresión del receptor PDGF y del c-kit, como puede suceder en la leucemia mieloblástica, síndromes mieloproliferativos, cáncer de próstata, tumores cerebrales y sarcomas.^{10,11}

En los estudios experimentales realizados *in vivo* se comprobó que el STI 571 disminuyó la masa tumoral y prolongó la supervivencia de ratones a los que previamente se les habían inyectado células leucémicas Bcr-Abl positivas.^{12,13}

En los últimos años se han realizado rápidamente varios ensayos clínicos, en los que se han incluido las 3 fases habituales de la LMC, aunque el mayor número de casos ha sido de enfermos en la fase crónica.¹⁰

En un grupo de casos en fase crónica que no habían respondido al interferón- α (IFN- α) se observó que con una dosis oral diaria de 300 mg o más de STI 571, la respuesta hematológica completa fue del 100 %, con el 53 % de respuestas citogenéticas mayores que incluían el 13 % de remisiones citogenéticas completas. La mayoría de estas respuestas continuaban con tratamiento de mantenimiento.¹⁰

En 388 enfermos que tampoco habían respondido al IFN- α y que recibieron 400 mg diario de STI 571, se evaluó la respuesta citogenética en las células de la médula ósea a los 3 meses de tratamiento y se apreció que el 13 % logró respuesta completa (ausencia de células Ph⁺), el 23 % una respuesta parcial (1-34 % de células Ph⁺) y el 37 % una respuesta mayor (< 35 % de células Ph⁺). Con posterioridad se analizaron 290 casos a los 6 meses y se encontró que el 56 % había conseguido una respuesta citogenética mayor (suma de respuestas parciales y completas).¹⁴ Un estudio evolutivo efectuado en pequeños grupos de pacientes tratados con diferentes dosis de STI 571 permitió conocer el tiempo que demoraron las células en sangre

periférica para alcanzar valores normales (tabla).^{15,16}

TABLA. Tiempo en que demoraron las variables hematológicas para alcanzar valores normales

Variables	Meses en alcanzar los resultados	
	STI 571 140-350 mg/d (n = 10)	STI 571 400-600 mg/d (n = 5)
Leucocitos ($\leq 10 \times 10^9/L$)	1,6	0,5
Plaquetas ($\leq 450 \times 10^9/L$)	1,8	0,9
Basófilos ($\leq 0,2 \times 10^9/L$)	4,0	2,3
Celularidad medular ($\leq 70\%$)	5,8	3,2
Relación mielo/eritroide ($\leq 4:1$)	3,5	2,6

Las manifestaciones secundarias observadas comúnmente con el empleo de STI 571 han sido en su mayoría ligeras: náuseas, erupciones cutáneas, calambres y dolores óseos. En algunos casos se ha producido mielosupresión con anemia, granulopenia y trombocitopenia. Con poca frecuencia se ha señalado hepatotoxicidad importante, aunque en algunos casos se ha comprobado elevación transitoria de las transaminasas. Con cierta frecuencia, generalmente cuando se usan dosis altas, se ha producido edema periorbitario y también en las piernas. En algunos casos se ha comunicado retención hídrica.¹⁰

La evaluación de 154 pacientes en fase acelerada de la LMC tratados ambulatoriamente, al menos durante 4 semanas, con una dosis que varió de 400 a 600 mg/día, mostró que en este tiempo se consiguió respuesta hematológica en el 78 % de ellos, que incluía 22 casos con una respuesta hematológica completa.¹⁷

Recientemente también se han comunicado los resultados obtenidos durante la crisis blástica (CB) de la LMC y en algunas leucemias linfoides agudas con cromosoma Ph (LLA-Ph⁺). La dosis de STI 571 varió de 300 a 400 mg diarios. Treinta y

tres casos tenían CB mieloide, 7 CB linfoides y 8 eran LLA-Ph+. De las CB mieloides, el 12 % obtuvo una respuesta hematológica completa, el 15 % logró la remisión medular, pero sin normalización de los conteos en la sangre periférica y el 45 % consiguió una respuesta parcial (<15 % de blastos en la médula ósea); mientras que en los 15 casos con CB linfoides y LLA-Ph+ el porcentaje de respuesta hematológica completa fue del 20 %, la respuesta medular se obtuvo en el 40 % y una respuesta parcial en el 13 %. La mayoría de estas respuestas fueron transitorias, con una mediana de duración de 3 meses. De los casos con CB que lograron respuesta hematológica completa muy pocos se mantenían así después de un año y solamente 3 enfermos alcanzaron la remisión citogenética completa.¹⁰

En un estudio multicéntrico que incluía 262 casos en CB mieloide, se evaluaron 60 pacientes a las 4 semanas de iniciado el tratamiento y 34 a las 8 semanas. En aquellos enfermos que no habían sido tratados previamente por la CB, los porcentajes de respuestas hematológicas a las 4 y 8 semanas fueron de 48 % y 47 %, respectivamente, mientras que en los que habían recibido tratamiento previo para la CB los porcentajes de respuestas en esos períodos fueron de 38 % y 33 %, respectivamente.¹⁸ En estos casos se consideró que había respuesta hematológica cuando se producía cualquiera de las siguientes condiciones: 1) < 5 % de blastos en la médula ósea con normalización de los recuentos en sangre periférica. 2) Normalización de la médula ósea sin normalización de los recuentos en sangre periférica. 3) Retorno a la fase crónica de la LMC.

Para poder definir el estado de remisión completa, que incluye la obtención de remisión molecular, es necesario aplicar la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa. En este aspecto los resultados no son uniformes, puesto que se han comunicado casos en remisión citogenética

inducida por el STI 571 que han alcanzado también la remisión molecular, mientras que otros mantienen evidencia de enfermedad mínima residual.^{19,20}

Otros aspectos interesantes incluyen la observación que el IFN- α aumenta el efecto apoptótico del STI 571, lo que sugiere la posibilidad de asociar ambos medicamentos en el tratamiento de la LMC.²¹ La comprobación de que el STI 571 puede inhibir la evolución de la mielofibrosis en una proporción importante de LMC, plantea la posibilidad de que también pueda ser efectivo en otros trastornos mieloproliferativos con incremento de la fibrosis medular.²²

A pesar de los conocimientos adquiridos sobre el STI 571 en un tiempo relativamente corto, es necesario incrementar las investigaciones para poder llegar a conclusiones sobre su impacto real sobre la supervivencia de los pacientes con LMC y el control de la enfermedad. Por otra parte, se ha señalado la necesidad de estudios que comparen el STI 571 con el INF- α ; también se ha planteado que algunas investigaciones en el que el STI 571 se asocia con el INF- α y con dosis bajas de arabinósido de citosina se encuentran ya en ejecución o en fase de planificación.¹⁰ Además surge la posibilidad de usarlo para purgar la médula ósea *ex vivo*, *in vivo* o en ambas condiciones como estrategia para el autotrasplante en la LMC.^{10,23} Las respuestas a las interrogantes de cuál será el verdadero impacto del STI 571 sobre el pronóstico y evolución de la LMC y sobre los beneficios que podrían aportar su asociación con otros métodos terapéuticos, seguramente ampliarán las perspectivas que se han abierto en el tratamiento de esta enfermedad y posiblemente también para el de otras hemopatías y procesos neoplásicos. Sobre estos aspectos, los ensayos clínicos y el tiempo tienen la palabra. En fecha reciente, la firma *Novartis* ha introducido en el mercado el medicamento en cápsulas de 100 mg bajo el nombre comercial de *Gleevec*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lo Coco F, Nervi C, Avvisati G, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia: a curable disease. *Leukemia* 1998;12:1866-80.
2. Shen Z, Chen G, Ni J, Li X, Xiong S, Qiu QY, et al. Use of arsenic trioxide (As 203) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). II clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-60.
3. Melo JV. The diversity of BCR - ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88:2375-84.
4. Melo JV, Gordon DE, Cross NC, Goldman JM. The ABL-BCR fusion gene is expressed in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1993;81:158-65.
5. Melo JV. CML: molecular pathophysiology and potential new targets for therapy. En: Kantarjian H, Melo JV, Tura S, Giralt S, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies. Hematology 2000. American Society of Hematology Education Program Book, San Francisco, California. December 1-5, 2000:90-109.
6. Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF. Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukemia. *Nature* 1987;328:342-4.
7. Cortez D, Kadlec L, Pendergast AM. Structural and signaling requirements for BCR-ABL mediated transformation and inhibition of apoptosis. *Mol Cell Biol* 1995;15:5531-41.
8. Boutin JA. Tyrosine protein kinase inhibition and cancer. *Int J Biochem* 1994;26:1203-26.
9. Levitzki A, Gazi A. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science* 1995;267:1782-8.
10. Kantarjian HM, Talpaz M. STI 571 in chronic myelogenous leukemia. En: Kantarjian H, Melo JV, Tura S, Giralt S, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies. Hematology 2000. American Society of Hematology Education Program. Book. San Francisco, California. December 1-5, 2000:90-109.
11. Druker BJ, Lydon NB. Lesson learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105:3-7.
12. Gambacorti-Passerini C, Zuchetti M, Cleris L, Rossi F, Pogliani E, Corneo G, et al. Alpha 1 acid glycoprotein (AGP) binds to STI 571 and alters its tissue distribution and intracellular concentrations. (Abstract 421). *Blood* 2000;96(11, part 1):98^a.
13. Wolff NC, Xu H, Zhang S, Ilaria RL (Jr). The tyrosine kinase inhibitor STI 571 prolongs survival in a murine model of chronic myelogenous leukemia. (Abstract 1484) *Blood* 2000;96(11, part 1):344^a.
14. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Resta D, et al. Phase II study of STI 571, tyrosine kinase inhibitor, in patients with resistant or refractory Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML). (Abstract 2022). *Blood* 2000;96(11, part 1):470^a.
15. Launder TM, Druker BJ, Mauro MJ, O'Dwyer ME, Resta D, Brazier RM. Morphologic findings in peripheral blood and bone marrow of STI 571 –treated chronic myelogenous leukemia patients. (Abstract 3177). *Blood* 2000;96(11, part 1): 735^a.
16. Mauro MJ, Druker BJ, Brazier RM, Launder TM, Ford J, O'Dwyer ME. Dose response effect and time to clinical response in patients with interferon refractory CML treated with STI 571. (Abstract 3179). *Blood* 2000;96(11, part 1):735^a.
17. Talpaz M, Silver RT, Druker B, Paquette R, Goldman JM, Reese SF, et al. A phase II study of STI 571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase. (Abstract 2021). *Blood* 2000;96(11, part 1):469^a.
18. Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller C, Ben-Am M, Capdeville R, et al. A phase II study to determine the safety and antileukemic effects of STI 571 in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. (Abstract 2165). *Blood* 2000;96(11, part 1):503^a.
19. Shah NP, Snyder DS, Nicoll JM, McMahon RJ, Hsu NC, Forman SJ, et al. PCR-negative molecular remissions in chronic, accelerated and blast crisis-phase CML patients treated with STI 571, an ABL-specific kinase inhibitor. (Abstract 2165). *Blood* 2000;96(11, part 1):471^a.
20. Paschka P, Schoch C, Lahaye T, Weisser A, Kuhn C, La Rosse P, et al. Monitoring the response of CML patients treated with STI 571 by molecular cytogenetics and quantitative RT-PCR. (Abstract 3174). *Blood* 2000;96(11, part 1):734^a.

21. Barteneva N, Kantarjian H, Somasundaran B, Estrov Z, Donato N, Talpaz M. Interferon- α (INF α) augments the apoptosis effect of STI 571 in Ph+ blastic crisis cell lines by inducing TRAIL and Fas (CD95/AP01). (Abstract 1489). Blood 2000;96(11, part 1):345a.
22. Boecklin F, Hasserjian RP, Olavarria E, Armstrong L, Mulvanny M, Eades A, et al. Anti-fibrogenic effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 of bone marrow fibrosis in chronic myeloid leukemia. (Abstract 3175). Blood 2000;96(11, part 1):734^a.
23. Lin N, Zhon Y, Mansukhani M, Nichols G. STI 571 as potential ex vivo purging agent for CML autotransplantation. (Abstract 796). Blood 2000;96(11, part 1):185^a.

Recibido: 30 de julio del 2001. Aprobado: 3 de agosto del 2001.

Dr. **Porfirio Hernández Ramírez**. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537)578268. Fax: (537)338979. e-mail:ihidir@hemato.sld.cu