

Trióxido de arsénico: una nueva luz en el tratamiento de la leucemia promielocítica

Arsenic trioxide: a new light in the treatment of promyelocytic leukemia

Dr. Carlos Hernández Padrón; Dr. Edgardo Espinosa Martínez; Dr. Rafael Losada Buchillón; Dr. Onel Ávila Cabrera; Dr. Porfirio Hernández Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

En los últimos 20 años, y gracias a la efectividad del ácido retinoico todo en trans (ATRA), medicamento introducido por investigadores chinos en el tratamiento de la leucemia promielocítica, esta variedad de leucemia pasó de ser la más agresiva y de peor pronóstico por su alta mortalidad, a ser en la que se logra una mayor sobrevida y posibilidad de curación; pero a pesar de las bondades de este medicamento, aproximadamente el 20 % de los pacientes pueden tener una recaída tanto hematológica como molecular en algún momento de la evolución de la enfermedad. Nuevamente investigadores chinos demostraron los beneficios del trióxido de arsénico (TOA), medicamento que por diferentes vías logra la maduración y diferenciación del promielocito leucémico y finalmente la desaparición del gen anormal PML/RAR α y de su proteína híbrida. En los primeros trabajos realizados, el trióxido de arsénico se utilizó en los pacientes que tenían algún tipo de recaída o en aquellos que no respondían al ATRA y se logró alrededor del 80 % de remisiones hematológicas y moleculares en estos enfermos; posteriormente varios grupos de trabajo han reportado resultados similares. Ante estos resultados, el TOA se comenzó a utilizar como droga de primera línea con excelentes resultados.

Palabras clave: ácido all trans-retinoico, trióxido de arsénico, leucemia promielocítica.

ABSTRACT

In the last 20 years and thanks to the effectivity of all-trans retinoic acid (ATRA), a drug introduced by Chinese researchers in the treatment of promyelocytic leukemia, this variety of leukemia that was the most aggressive and had the poorest prognosis due to its high mortality, has showed the highest survival and possibility of cure. In spite of its benefits, at about 20 % of the patients may have a

relapse both hematological and molecular some time during the evolution of the disease. Once again, the Chinese researchers showed the benefits of arsenic trioxide, a drug that allows by different routes the maturation and differentiation of leukemic promyelocyte and, finally, the disappearance of the abnormal PML/RAR α gene and of its hybrid protein. In the first trials, arsenic trioxide was used in patients with some type of relapse or in those who did not respond to ATRA. 80 % of hematological and molecular remissions were observed in these patients. Similar outcomes have been reported by various groups. According to its effects, it is being used as a first-line drug with excellent results.

Key words: all-trans retinoic acid, arsenic trioxide, promyelocytic leukemia.

INTRODUCCIÓN

A finales de la década del 80 del pasado siglo investigadores chinos introdujeron el ácido retinoico todo en trans (ATRA) en el tratamiento de la leucemia promielocítica (LPM) y esto cambió espectacularmente la evolución clínica y el pronóstico de la enfermedad. Así, esta variedad de leucemia pasó de ser una de las más agresivas y de peor pronóstico por su alta mortalidad, a ser la leucemia mieloide de más fácil manejo y de mayor porcentaje de curación al lograrse en un período relativamente corto la remisión hematológica y molecular en los enfermos.¹ A pesar de estos resultados, un grupo de pacientes no respondía como se esperaba al tratamiento con ATRA como único medicamento, y los que respondieron inevitablemente hacían una recaída, hematológica o molecular, poco tiempo después de lograda la remisión.² Por este motivo se asociaron varios citostáticos al ATRA en aras de lograr una mayor sobrevida en los pacientes.³

Sin embargo, a pesar de los beneficios de la introducción del ATRA en el tratamiento de la LPM, aproximadamente el 20 % de los pacientes que han logrado una buena respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento con esta droga y quimioterapia, en algún momento de la evolución de la enfermedad están en riesgo de tener una recaída.⁴

Nuevamente investigadores chinos en el año 1997 destacaron la eficacia de un antiguo medicamento, el trióxido de arsénico (As₂O₃) (TOA), en conseguir una nueva remisión en pacientes con LPM en recaída que con anterioridad habían obtenido la remisión completa de la enfermedad con tratamiento de inducción con ATRA y mantenimiento con quimioterapia.⁵ Estos resultados fueron confirmados posteriormente por investigadores norteamericanos.^{6,7}

El uso medicinal del arsénico y sus derivados data de más de 2400 años; fue en la antigua Grecia y en Roma que se comenzó a utilizar como agente terapéutico y también como veneno.⁸ Se conoce que famosos médicos de la antigüedad como *Hipócrates* y *Dioscórides* lo indicaron para el tratamiento de úlceras y como depilatorio; además ha sido utilizado para el control de plagas, malaria, sífilis.⁵ Este metal se empleó entre otras indicaciones como medicamento en enfermedades hematológicas desde el siglo XIX; en 1865 se comunicó la evolución de un paciente con leucemia mieloide crónica (LMC) que logró una remisión clínica al ser tratado con una solución de arsenito de potasio (licor de Fowler).⁹ A partir de entonces, se

indicó regularmente como tratamiento de la LMC.¹⁰ También se señalaron resultados positivos en anemias secundarias a leucemias, algunos síndromes linfoproliferativos¹¹ y en la anemia perniciosa.¹²

Después de la publicación del resultado de los trabajos de *Shen* y colaboradores, en que lograron una nueva remisión completa en 14 de 15 pacientes adultos con LPM en recaída utilizando el TOA (10 mg/día) en una infusión endovenosa,⁵ múltiples han sido los trabajos en que se ha demostrado la eficacia del TOA en el rescate de pacientes con LPM en recaída, y todos los grupos reportan un porcentaje de nuevas remisiones que va desde el 80 al 100 % de los casos tratados.^{6,7,13-17}

La acción del TOA sobre el promielocito leucémico no es citotóxica, sino que por diferentes mecanismos afecta numerosas vías de transducción de señales intracelulares y causa alteraciones en la función de la célula que inducen la apoptosis. También degrada la proteína de fusión producto del gen PML/RAR α . Esta proteína ocasiona el bloqueo de genes responsables de la diferenciación mieloide. Por otra parte, el TOA a concentraciones menores induce la diferenciación celular.¹⁸⁻²²

Mecanismo de acción del TOA en la LPM¹⁸⁻²²

Sobre el estado oxidativo celular

El daño oxidativo es un factor primordial en los efectos del arsénico. Este elemento altera el equilibrio natural de oxidación-reducción mediante varios mecanismos implicados en las reacciones entre los oxidantes endógenos y los sistemas celulares antioxidantes. Algunas de las proteínas que son sensibles al arsénico por este mecanismo son las AP-1, NF κ B (factor nuclear kB), p53, p21^{ras} y los nitrosotioles, todas ellas implicadas en el envío de señales para la expresión de los genes. Además, el TOA afecta la situación redox de las células tumorales generando cantidades importantes de radicales libres, también llamadas especies oxigenadas reactivas (ROS por las siglas del término en inglés *reactive oxygen species*). La generación intracelular de ROS induce una pérdida del potencial de la membrana mitocondrial que experimenta una pérdida de su integridad facilitando así la salida de moléculas proapoptóticas.

Por otra parte, el TOA inhibe la glutatión-S-peroxidasa, enzima que destruye los radicales libres de oxígeno ocasionando un aumento del peróxido de hidrógeno intracelular. A su vez, el peróxido de hidrógeno reduce el potencial de la membrana mitocondrial con salida del citocromo C y activación de las caspasas. El resultado final es la inducción de apoptosis. Se ha sugerido que el TOA puede también actuar directamente sobre la membrana mitocondrial.

Sobre los genes que controlan la apoptosis

Es bien conocida la intervención de la proteína supresora de tumores p53 en diversos tipos de cáncer. La p53 induce la detención del ciclo celular en G1 en las células normales cuando se detecta un daño del DNA. Por sus funciones se ha llamado "guardiana del genoma".

Se conocen varios mecanismos por los cuales el arsénico induce vías proapoptóticas a través de una desregulación génica, por ejemplo, induce la acumulación de la Daxx, una proteína que reprime la transcripción y que se localiza en los cuerpos nucleares, a su vez, la Daxx modula varios factores que regulan la apoptosis, de manera que su acumulación producida por el arsénico puede desencadenar la transcripción de varios genes apoptóticos.

Otra proteína que se acumula en presencia de arsénico es la SUMO-1, que está implicada en la señal proapoptótica. Esta proteína, con propiedades similares a la ubiquitina se une con la p53, PML y Daxx (y otras muchas proteínas) para ejercer sus efectos sobre la apoptosis.

La exposición al arsénico de las células de la LPM (y también de otros tipos de leucemias) afecta a la regulación de miembros de la familia del gen Bcl-2 y a las proteínas que éstos expresan, estas proteínas actúan como supresoras/inductoras de la apoptosis, por ejemplo una de las subfamilias de éste gen, la Bax, ante algunas señales de muerte celular se inserta en la membrana externa de las mitocondrias y favorece la permeabilidad de las mismas, esto permite la liberación de factores intramitocondriales como el citocromo C.

Las caspasas

La exposición de las células al arsénico induce tanto *in vitro* como *in vivo* la activación de las caspasas, las que una vez activadas llevan a las células a la apoptosis. Este efecto no ocurre solo en las células hematopoyéticas, pues se ha observado también en células cancerosas de tumores sólidos hepáticos y de colon y en líneas celulares derivadas de neuroblastoma.

Las caspasas son unas cisteín-proteasas que desempeñan una función fundamental en la liberación de citocinas y en la condensación y fragmentación nuclear. Ellas regulan la apoptosis celular. Estas enzimas se encuentran en el citosol en forma inactiva como zimógenos o procaspasas que al ser activadas desencadenan un proceso proteolítico secuencial en forma de cascada activadora que conduce finalmente a la apoptosis. Se conocen al menos 10 tipos de caspasas que se clasifican en tres grupos, según la función que desempeñan: las caspasas del grupo A (caspasa 1, caspasa 4 y caspasa 5) actúan sobre todo en la maduración de las citocinas, las del grupo B (caspasa 2, caspasa 8, caspasa 9 y caspasa 10) son las primeras activadas en la apoptosis inducida por diferentes estímulos y se denominan iniciadoras y las del grupo C (caspasa 3, caspasa 6 y caspasa 7), activadas por las anteriores, se encargan de romper toda una serie de sustratos durante la apoptosis, son las caspasas efectoras.

Existen 2 cascadas principales implicadas en la apoptosis:

La primera se inicia en la membrana celular a partir de receptores CD95 y el receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNFr) y sus correspondientes ligandos, la CD-95L y el FNTa, estos receptores forman parte de un complejo de iniciación de la señalización de muerte llamado DISC (por las iniciales del término en inglés, *death initiating signal complex*). Este complejo genera una señal que recluta las caspasas iniciadoras, en particular la caspasa 8 que interviene en la activación de la caspasa 3.

La segunda cascada involucra la mitocondria en la que se produce una apertura de los poros mitocondriales por los que el citocromo C pasa al citoplasma. Allí, junto con la Hsp90, activa el Apaf-1 (por las siglas del término en inglés, *apoptosis protease-activating factor-1*), el cual, a su vez activa la caspasa 9. El resultado final es la activación de la caspasa 3 por la caspasa 8 y la caspasa 9, ambas ocasionan la degradación de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PDPR) impidiendo la reparación del ADN y provocando la apoptosis.

Parte de los mecanismos anteriormente señalados se presentan en la [figura](#).

Inhibición de la angiogenesis

Se ha puesto de manifiesto que el endotelio y la angiogenesis desempeñan un papel importante en la proliferación de los procesos oncológicos incluyendo a los oncohematológicos. Las células endoteliales activadas liberan una serie de citocinas que actúan como factores de crecimiento para las células leucémicas. Por otra parte, la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por las células leucémicas es inhibida por el TOA, lo que provoca disminución de la proliferación endotelial. El resultado de esta inhibición es la muerte celular tanto de las células leucémicas como de las células endoteliales en rápida proliferación.

Desde que en 1988 se publicó el trabajo de *Shen* y colaboradores,⁵ en el que informaron de la utilidad del TOA en el tratamiento de la LPM, se ha insistido en la baja toxicidad del medicamento y en los pocos efectos secundarios indeseables en los pacientes tratados. Sin embargo, se ha reportado que durante el tratamiento, los pacientes pueden tener en mayor o menor grado cefaleas, fatigas, artralgias, mialgias, dolores óseos, prurito, hiperqueratosis, hiperpigmentación cutánea, dermatitis exfoliativa. También pueden presentarse inflamaciones de las mucosas de los ojos, de la nariz, de la boca y del tubo digestivo, cólicos abdominales, diarreas, hipopotasemia, hipomagnesemia, elevación de las transaminasas, prolongación del segmento QT en el electrocardiograma y muertes súbitas y al igual que en los pacientes tratados con ATRA hiperleucocitosis y aparición del síndrome de diferenciación celular.^{5-8,10,13,16,17,23-25}

No obstante, al comprobarse la eficacia del TOA en el tratamiento de la LPM en recaída o resistente al ATRA, varios grupos han utilizado el TOA como droga de primera línea en pacientes con LPM: al inicio de la enfermedad como terapéutica de inducción a la remisión y en la fase de consolidación de la misma, ya sea como medicamento único o asociado al ATRA, a una antraciclina, o a ambas y también junto con anticuerpos monoclonales.²⁶⁻²⁹ Los resultados reportados van desde alrededor de un 80 hasta un 100 % de remisiones hematológicas y moleculares alcanzadas entre los 28-42 días de tratamiento.²⁶⁻²⁹

Es necesario señalar que la variante de LPM caracterizada por la fusión entre los genes PLZF y RAR α (PLZF/ RAR α) producto de la t(11;17)(q23;q12-21) no responde al TOA ni tampoco al ATRA ni a la combinación de ambos agentes a pesar de que el TOA induce la degradación de la proteína de fusión PLZF/RAR α .³⁰

En resumen, la actividad del arsénico a nivel celular se expresa a través de varios mecanismos, pues influye en las vías de transducción de señales celulares y produce una gran cantidad de efectos en las células que provocan la apoptosis, la inhibición del crecimiento, la promoción o inhibición de la diferenciación celular e inhibición de la angiogénesis.

La exposición crónica al arsénico y sus derivados puede tener un efecto tóxico, sin embargo, varios tipos de células neoplásicas son particularmente sensible a esta droga, y a dosis bajas los beneficios terapéuticos pesan más que la toxicidad. Además, el TOA generalmente no provoca mielosupresión lo que le da una ventaja potencial sobre otros agentes citotóxicos convencionales. De hecho, las dosis bajas de arsénico son extremadamente eficaces en la LPM tanto al inicio de la enfermedad como en la recaída o ante la resistencia a otros fármacos. Estas características junto al probado sinergismo con otros medicamentos como el ATRA y las antraciclinas han sugerido su excelente potencial para combinaciones que pueden resultar en una actividad antitumoral reforzada con una tolerancia aceptable.

Actualmente diferentes grupos de trabajo a nivel internacional están llevando a cabo múltiples estudios sobre las aplicaciones del TOA en la LPM, que sin dudas

contribuirán a una mejor evaluación de su verdadero potencial terapéutico en esta variedad de leucemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang M, Ye Y, Chen S, Chai J, Lu J, Zhao L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-72.
2. Fenaux P, Castaigne S, Dombret H, Archimbaud E, Duarte M, Morel P, et al. All-transretinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A pilot study on 26 cases. *Blood* 1992;80:2176-81.
3. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood* 1993;82:3241-9.
4. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:78-85.
5. Shen Z, Chen G, Ni J, Li X, Xiong S, Qiu Q, et al. Use of Arsenic Trioxide (As₂O₃) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): II. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics in Relapsed Patients. *Blood* 1997;89:3354-60.
6. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-8.
7. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-60.
8. Klaassen C D. Heavy metals and heavy-metal antagonists. En: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York: McGraw-Hill; 1996. pp. 1649_72.
9. Lissauer H. Zwei Falle von Leukämie. *Berl Klin Wochenschr* 1865;2:403.
10. Conrad ME. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1999;340:1043-5.
11. Farreras P. Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos. En: Pedro Pons A. *Patología y clínica médicas*. 3 ed. Barcelona: Salvat; 1963. p. 192.
12. Aronson SM. Arsenic and old myths. *R. I. Med J* 1994;77:233_4.
13. Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Li XS, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999;94:3315-24.
14. Kwong YL, Au WY, Chim CS, Pang A, Suen C, Liang R. Arsenic trioxide and idarubicin-induced remission in relapsed acute promyelocytic leukemia:

Clinicopathological and molecular features of a pilot study. *Am J Hematol* 2001; 66: 274-9.

15. Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M, Fanci R, Ciolli S, Nozzoli C, et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: A bridgeto transplantation. *Haematologica* 2002; 87: 485-9.

16. Lazo G, Kantarjian H, Estey E, Thomas D, O'Brien S, Cortes J. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 2003; 97: 2218-24.

17. Hernández C, Machín S, Gómez M, Ramón L, Losada R, Agramonte O, et al. Uso del trióxido de arsénico (Arsenin ®) en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2007; 23(1): [citado 05 Octubre 2007] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es&nrm=iso>.

18. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Ying G, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As_2O_3 induces NB4 cell apoptosis with down regulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RARdPML proteins. *Blood* 1996; 88: 1052-61.

19. Miller W, Schipper H, Lee J, Singer J, Waxman S. Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res* 2002; 62: 3893_903.

20. Sanz M, Fenaux P, Lo Coco F. Arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. A review of current evidence. *Haematologica* 2005; 90: 1231-5.

21. Zhou G, Zhao W, Wang Z, Chen S, Chen Z. Retinoic acid and arsenic for treating acute promyelocytic leukemia. *PLoS Medicine*. Disponible en: www.plosmedicine.org (citado 05 Octubre 2007).

22. Joe Y, Jeong J, Yang S, Kang H, Motoyama N, Pandolfi P, et al. ATR, PML, and CHK2 play a role in arsenic trioxide-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2006; 281: 28764_71.

23. Kuschinsky G, Lüllmann H. Manual de farmacología. La Habana: Instituto del Libro; 1970.

24. Barbey J, Pezzullo J, Soignet S. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3609_15.

25. Westervelt P, Brown R, Adkins D, Khoury H, Curtin P, Hurd D, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001; 98: 266-71.

26. Mathews V, George B, Lakshmi KM, Viswabandya A, Bajel A, Balasubramanian P, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood* 2006; 107: 2627-32.

27. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari SH. Treatment of acute promyelocytic leukemia without ATRA and/or chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:131-4.
28. Shen Z, Shi Z, Fang J, Gu B, Li J, Zhu Y, et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5328-35.
29. Estey E, Garcia- Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovek S, Jones D, et al. Use of all-trans retinoic acid + arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006;107:3469-73.
30. Rego EM, He LZ, Warrell RP, Wang ZG, Pandolfi PP. Retinoic acid (RA) and As2O3 treatment in transgenic models of acute promyelocytic leukemia (APL) unravel the distinct nature of the leukemogenic process induced by the PML-RAR α and PLZF-RAR α oncoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:10173_8.

Dr. Carlos Hernández Padrón. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 6438268, 6438695, Fax (537) 6442334.

E-mail: ihidir@hemato.sld.cu

Sitio Web: www.sld.cu/sitios/ih

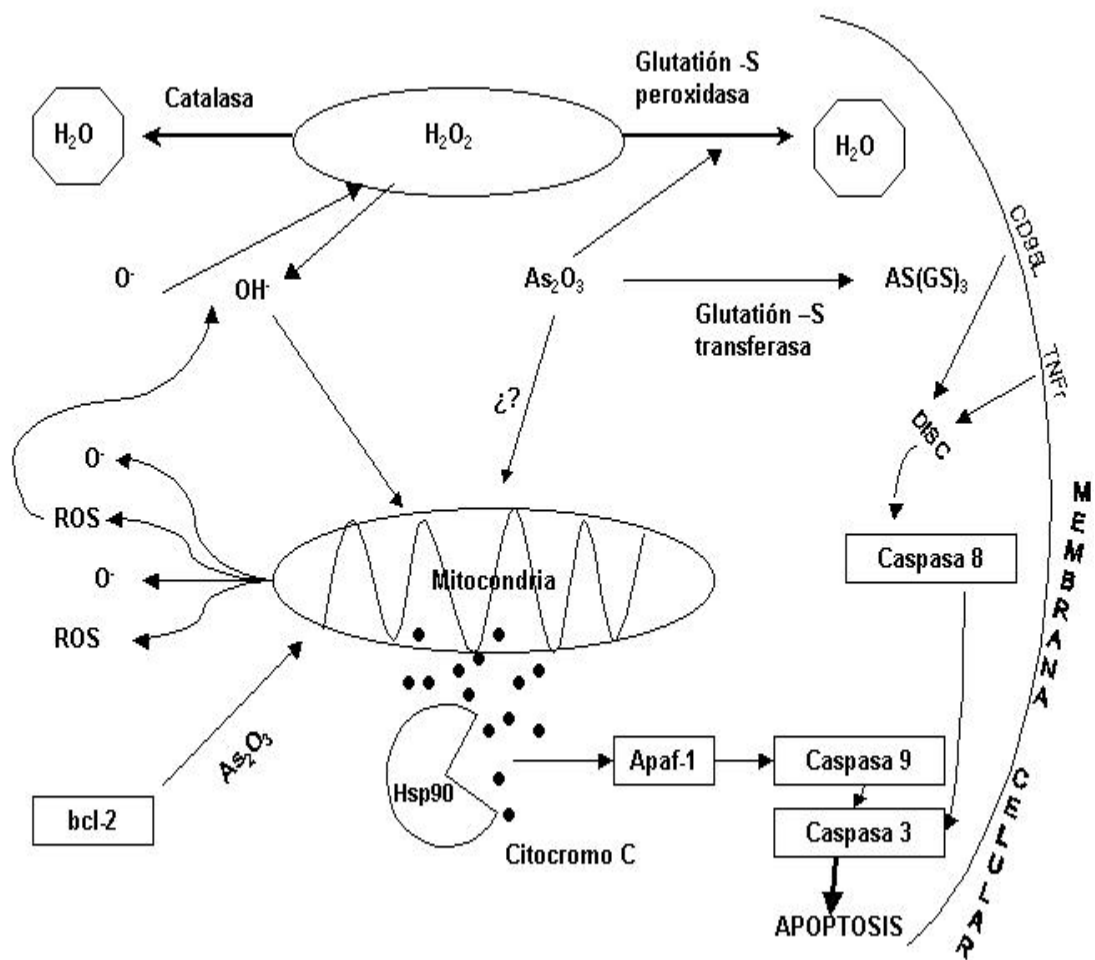


Fig. Diferentes mecanismos de acción del trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica.