



Imatinib: más que una promesa

Imatinib: More Than a Promise

■ M.^a Cruz Ortiz

Resumen

Un tipo de leucemia, la mieloide crónica, fue la primera enfermedad en que se demostró la relación patogénica entre una enfermedad maligna y una anomalía cromosómica. La traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 da lugar a un oncogén, denominado BCR-ABL. El Imatinib (Glivec) es un inhibidor de una proteína codificada por tal oncogén, vía a través de la cual se ha demostrado que es eficaz en el control de la leucemia mieloide crónica refractaria a los tratamientos farmacológicos habituales. Asimismo, es muy probable que pueda ser útil en otros tipos de tumores que compartan una patogenia semejante.

Palabras clave

Leucemia mieloide crónica. Oncogén BCR-ABL. Tirosina-quinasa. Imatinib.

Abstract

One type of leukemia, chronic myeloid, was the first disease in which the pathogenic relationship between a malignant disease with a chromosomal abnormality was demonstrated. The reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 give rise to an oncogene, called BCR-ABL. Imatinib (Glivec) is an inhibitor of the protein coded by this oncogene, a pathway through which it has been demonstrated that it is efficient in the control of chronic myeloid leukemia refractory to the usual drug treatments. In addition, it is probable that it can be useful in other types of tumors that share a similar pathogeny.

Key Words

Chronic myeloid leukaemia. Oncogen BCR-ABL. Tyrosine kinase. Imatinib.

■ Las leucemias son enfermedades hematológicas malignas que se caracterizan por la proliferación incontrolada de células progenitoras hematopoyéticas, y la presencia de células inmaduras en sangre y en médula ósea. Entre ellas, la leucemia mieloide crónica (LMC) posee una incidencia de 1-2 casos nuevos cada cien mil habitantes y año, y supone el 15% de las leucemias del adulto. Hasta ahora la LMC a los 3-5 años del diagnóstico progresaba a una fase aguda y descontrolada, inexorablemente fatal. La historia de esta leucemia es curiosa, en primer lugar porque el descubrimiento, en 1960,

La autora es Médico Hematólogo y trabaja en el Servicio de Hematología del Hospital 12 de Octubre, Madrid.

de que estos pacientes poseían en la médula ósea un cromosoma acortado (el denominado cromosoma Filadelfia), constituyó la primera relación que se establecía entre una enfermedad maligna y una anomalía cromosómica; en segundo lugar, porque, aunque a principios de los años setenta, se caracterizaba tal cromosoma anómalo como una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, no se vislumbró la trascendencia de una observación que fue vista con escepticismo; e, incluso, cuando se comprobó que tal anomalía cromosómica daba lugar a un "oncogén de fusión" (oncogén BCR-ABL), y la consiguiente producción de una proteína específica (la proteína BCR-ABL, con actividad de tirosina quinasa constitutivamente activada), no se valoró la posibilidad de que tal fuera la causa íntima de la LMC.

Pero, cuando a principio de los años noventa, se demostró que la proteína BCR-ABL era la única responsable de ciertas leucemias en el ratón, el escepticismo se tornó en una intensa investigación.

El objetivo del tratamiento de la LMC es eliminar las células con cromosoma Filadelfia, presente en el 95% de todos los pacientes con este tipo de leucemia. Hasta la fecha, el único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante alogénico (procedente de otra persona) de progenitores hematopoyéticos, algo que está limitado por la disponibilidad de un donante (en menos del 30% de los casos) y la propia edad del paciente. Y en cuanto a los tratamientos farmacológicos disponibles, la mediana de supervivencia es de cinco años. Tales tratamientos son básicamente: a) el Interferón alfa, que permite conseguir una baja tasa de respuestas (5-20%), y b) la Hidroxiurea que, si bien normaliza los recuentos celulares, apenas incide en la supervivencia de los pacientes.

La fase crónica de la LMC depende de la actividad de la proteína BCR-ABL, que por su actividad de tirosina quinasa es esencial en los mecanismos que regulan la diferenciación, el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales mieloides. Cómo evitar la producción o bloquear el mecanismo de acción de tal proteína, ha sido un reto científico de primera magnitud que, a través de brillantes estudios, culminó en la síntesis de una molécula nueva con un novedoso mecanismo de acción: el imatinib (Glivec).

El Glivec es un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, vía por la que no sólo bloquea las señales controladoras de la diferenciación, crecimiento y supervivencia de las células leucémicas, sino que también inhibe la actividad de otra quinasa: la del receptor del proto-oncogén c-kit (mutado y expresado muy frecuentemente en ciertos tumores gastrointestinales). Los primeros ensayos para determinar la eficacia y la seguridad del Glivec se iniciaron en 1998, siendo los resultados prometedores ya desde muy pronto. Y, cuando en mayo de 2001, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica refractaria al tratamiento farmacológico, mereció los honores de todas las revistas científicas¹ (y de las páginas de Medicina en la prensa general).

¹ El lector interesado en este tema puede consultar los siguientes artículos:

- Le Coutre P, Mologni L, Cleris L et al. *In vivo* eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an ABL kinase inhibitor. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:163-8.
- Heinrich, MC, Griffith DJ, Druker BJ et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by ST1571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood*, 2000; 96:925-32.

Además, en febrero de 2002, el Glivec ha sido aceptado para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal, neoplasias habitualmente refractarias a cualquier tipo de quimioterapia. A su notable eficacia añade la comodidad de administración (es activo por vía oral con una sola dosis diaria) y su perfil de efectos adversos muy aceptable.

En estudios recientes realizados sobre más de mil pacientes con LMC se ha demostrado que el Glivec consiguió un 40% de respuestas con desaparición del cromosoma Filadelfia, resultados mucho más favorables que los obtenidos con Interferón; y, además, los resultados obtenidos en fases aceleradas o agudizaciones de la enfermedad son muy superiores a los conseguidos con quimioterapia convencional.

Aunque el seguimiento de los pacientes con LMC tratados con Glivec es limitado, el índice de respuestas positivas es muy alto, por lo que pensamos que, más que un fármaco prometedor, es toda una realidad. De hecho, hoy es claramente el fármaco de elección en pacientes con LMC sin respuesta a Interferón.

Por ahora no podemos contestar a ciertas preguntas que se plantean inevitablemente, y que interesan básicamente al lugar que el Glivec debe ocupar dentro del arsenal terapéutico de la LMC, la duración del tratamiento, etcétera. Pero para contestarlas hay ensayos en marcha, que sin duda nos ayudarán a responder a éstas y a otras muchas cuestiones.

El Glivec es eficaz también en otras neoplasias. Como apuntamos arriba, en los tumores del estroma gastrointestinal, característicamente refractarios a la quimioterapia, el Glivec ha conseguido un 50% de respuestas clínicas objetivas. Además, se está investigando en otros tumores que también expresan el proto-oncogén c-kit (como el melanoma, neuroblastoma, ciertos cánceres pulmonares, tumores de mama y de ovario, tumores de células germinales y leucemia mieloide aguda) y, aunque su hipotética eficacia dependerá de la actividad de tal proto-oncogén, no nos sorprendería que los resultados también fueran positivos.

En suma, el conocimiento cada vez más profundo de los mecanismos moleculares que subyacen en las neoplasias, permite definir las vías que las promueven, e investigar sobre fármacos capaces de inhibirlas con extraordinaria eficacia. Esta nueva etapa que comienza abre una puerta de esperanza que puede cambiar el paradigma del tratamiento oncológico, basado hasta ahora fundamentalmente en la quimioterapia.

-
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344:1052-6.
 - Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A. et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346:645-52.