



EDITORIAL

Inhibidores de quinasa. Una historia que inició hace más de 50 años

Kinase inhibitors. A story that began more than 50 years ago

Ricardo Elias Bruges Maya

Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia



En 1960, un grupo de investigadores en Filadelfia que estudiaban anomalías cromosómicas en pacientes con Leucemia Mieloide crónica encontró irregularmente un cromosoma más corto dentro del grupo G; en este grupo se encuentran los pares cromosómicos 21, 22 y 23 y se caracterizan por ser cromosomas pequeños y acrocéntricos¹. Este hallazgo se denominaría más tarde Cromosoma Filadelfia (Ph) y sería una de las primeras anomalías genéticas relacionadas con el cáncer.

En 1973, los avances en las técnicas de bandas cromosómicas demostraron que el cromosoma Ph era el resultado de una translocación equilibrada entre los cromosomas 9 y 22, denotada como t(9; 22)(q34.1; q11.21), donde el cromosoma 22 derivado es significativamente más pequeño². Fue sin embargo hasta 1986 cuando se establecería que esta trasposición resulta en la alteración de un gen que codifica una proteína-tirosina quinasa no receptora c-ABL1, inmerso dentro de una pequeña región del cromosoma 22 a la que se le denominó región de clúster del punto de interrupción o bcr (break, cluster region). La caracterización posterior de este locus demostró que la región bcr estaba en el medio de un gran gen codificador de proteínas de 25 exones; ahora se sabe que son los exones 12 a 16 de la región del grupo de punto de corte principal (M-BCR) los que producen una fosfoproteína citoplásmica de 160 kilodaltons, de esta forma la translocación da como resultado una proteína de fusión de 210 kilodaltons designada p210 BCR-ABL1 o p210 BCR-ABL³.

Hasta comienzos del año 2003, los pacientes que se diagnosticaban con Leucemia mieloide crónica que no se encontraban en crisis blástica o en una fase acelerada de la enfermedad se trataban con interferón alfa 2 beta y citarabina. La mayoría de estos pacientes sufrían los síntomas asociados al tratamiento con interferón en mayor proporción que los síntomas de la enfermedad. Un estudio denominado IRIS⁴ en el que se probó lo que para ese momento era una molécula innovadora llamada Imatinib, capaz de bloquear la actividad desordenada de fosforilación de residuos de tirosina de segundos mensajeros que inducen procesos de proliferación tumoral en pacientes con la translocación BCR-ABL cambiaría el curso del tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica y abriría un nuevo camino al entendimiento de los mecanismos de señalización, hablaríamos entonces de redes intensas y complejas de intercomunicaciones a nivel celular, que permiten establecer vías predilectas para activar mecanismos de proliferación, vías secundarias y vías de escape a la inhibición de una molécula bloqueadora de la actividad de fosforilación de segundos mensajeros.

A este respecto, en este número de la Revista Colombiana de Cancerología, Palacio y colaboradores muestran los resultados del comportamiento de una cohorte de pacientes resistentes al tratamiento con Imatinib, el tipo de mutaciones encontradas en el dominio tirosina quinasa (E255K, H396P, L387L y T389P), aportan información valiosa para tomar decisiones en nuestra población⁵.

Muchas cosas han cambiado en el abordaje de la Leucemia Mieloide crónica desde el año 2003; en este lapso

Correo electrónico: ricardobrujes@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.03.001>

0123-9015/Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Instituto Nacional de Cancerología.

del tiempo, otros inhibidores de tirosin quinasa se han descubierto no solo para esta enfermedad, sino que además se ha cambiado también la vida de pacientes con cáncer de pulmón, riñón, melanoma, hepatocarcinomas, sarcomas, tumores neuroendocrinos, entre otros. Sabemos que probablemente no son las balas mágicas con las que se prometían descubrir e inhibir definitivamente vías principales en la trama de mecanismos activos de señalización tumoral, pero nos ha permitido caracterizar y comprender mejor algunas enfermedades, un ejemplo, es el cáncer de pulmón, que hoy en día se clasifica de acuerdo a la expresión de rutas definidas que pueden ser bloqueadas por un inhibidor específico de tirosina quinasa; sin embargo también sabemos que las células tumorales son capaces de modificar el sitio activo donde se pretende bloquear la enzima. De igual manera sabemos cómo la inhibición de una ruta pareciera potenciar rutas secundarias o inducir cambios más profundos estableciendo parámetros que ayudan a perfilar y seleccionar clonas tumorales independientes del bloqueo.

Para el año 2018, los inhibidores de quinasa aún juegan un papel fundamental en el tratamiento de pacientes con cáncer, si bien se presenta una tendencia grande en la búsqueda de nuevos agentes y vías de señalización tumoral potencialmente tratables, estamos en una nueva era en el control del cáncer potencialmente impulsada por la investigación asociada a la terapia inmunológica, en este contexto nos preguntamos quienes tratamos pacientes, cuál será la nueva ruta que seguiremos en el manejo de la enfermedad. Un ejemplo se está presentando en pacientes con melanoma y mutaciones de BRAF en donde hay disponible para el manejo

de la enfermedad tanto inhibidores de tirosina quinasa como anticuerpos anti PD1; veremos entonces nuevos estudios en combinación de inhibidores de tirosina quinasa con anticuerpos anti PDL1 o PD1, ¿qué tan efectivos serán, qué tanta toxicidad representarían para los pacientes, qué tanto podrán ser costeados por los sistemas de salud del mundo?

Bibliografía

1. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. 1960;132:1197.
2. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243:290.
3. Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes-Masson AM, Witte ON, Baltimore D. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. *Science*. 1986;233:212.
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ, IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004.
5. Gonzalo Vásquez Palacio, Gloria Cecilia Ramirez, Carlos Muskus, José Domingo Torres, Carlos Alberto Aya. Detección de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de BCR-ABL1 en pacientes colombianos con leucemia mieloide crónica LMC, resistentes al imatinib. *Revista Colombiana de Cancerología* Esta es la referencia del artículo que se va a publicar en la revista.