

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con imatinib Un caso de medicina traslacional

No single therapy for cancer, no matter how specific or elegant, is likely to become a panacea. We must deal with a large variety of damaged genes whose actions present functional diversity. We shall have to cope with the genetic sloppiness of cancer cells that can bring additional cancer genes into play as treatment proceeds, and that can create resistance to therapeutic agents.

J. Michael Bishop¹⁰

En 1999 surgió el imatinib (*Glivec* o *Gleevec*, Novartis) cumpliendo el sueño del biólogo molecular al demostrar que la investigación básica en cáncer podía aportar un real beneficio para los enfermos^{1, 2}. A diferencia de otras quimioterapias, imatinib es de fácil administración, una sola pastilla por día, con mínimos efectos secundarios, y se ha constituido en un casi milagroso tratamiento para la leucemia mieloide crónica (LMC) llevando a una remisión completa que dura muchos años. Imatinib actúa inhibiendo el efecto del oncogen *abl* fusionado con *bcr* en el cromosoma Philadelphia; de hecho, lleva a la apoptosis de toda célula portadora de la translocación sin dañar las células normales, lo que constituye una gran ventaja sobre la quimioterapia convencional. Por este logro –una “casi” cura de una leucemia de fatal pronóstico– tres investigadores ganaron el *Lasker Clinical Award* 2009: Brian Druker, Nicholas Lydon y Charles Sawyers³⁻⁵.

Haciendo un poco de historia, vale destacar que el desarrollo de imatinib no fue fácil: fue el resultado de hallazgos iniciados hace un siglo entrelazados con los que hace medio siglo llevaron al primer éxito de la quimioterapia. En aquel entonces, en 1957, Alfredo Pavlovsky, al poco tiempo de crear el Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina, invitó a Joseph Burchenal (1912-2006) a dictar un curso sobre leucemia. Este investigador del *Sloan Kettering Cancer Center*, *New York*, había conseguido, por primera vez, curar niños con leucemia linfoblástica aguda empleando metotrexato y 6-mercaptopurina, un éxito revolucionario en leucemia, pronto consolidado por resultados de Sidney Farber, Emil Frei y Emil Freireich⁶. Volviendo a dicho curso de leucemia, Burchenal entusiasmó a Pavlovsky para crear una Sección Leucemia Experimental en su Instituto: así fue como con S.L. Rabasa y Ezequiel Holmberg aceptamos el desafío, e iniciamos nuestra larga trayectoria aportando granos de arena a la investigación básica en cáncer. En ese momento se sabía muy poco sobre la etiopatogenia del cáncer: al pasar los años, la quimioterapia siguió aportando resultados, aunque poco alentadores, con algunas valiosas excepciones en leucemia en niños, en cáncer de testículo y en otros pocos tumores. Estos ensayos clínicos parecían a un mundo de distancia de lo que estaba ocurriendo en investigación básica en cuanto a dilucidar la causa de la transformación neoplásica y del desarrollo tumoral⁷.

Los oncólogos experimentales, durante el siglo veinte, fuimos protagonistas de cinco cambios de teorías o paradigmas para explicar la causa del cáncer: la teoría viral, la del oncogen, la de los anti-oncogenes o genes supresores, la teoría génica y la de la inflamación^{8, 9}. El evento inicial fue en 1911 –hace un siglo– cuando Peyton Rous trasplantó un sarcoma de pollo a otro pollo con extractos acelulares del tumor, lo que atribuyó a un virus que hoy lleva su nombre, *Rous Sarcoma Virus* (RSV). Durante la

década de 1950, Gross confirmó el origen viral de la leucemia en el ratón y luego, a partir de sarcomas y leucemias murinos, se aislaron los virus de Graffi, Moloney, Friend, y otros –así designados por el nombre de sus descubridores– incluyendo el de Abelson que es el que nos ocupa aquí. Sucesivamente se fueron descubriendo virus causantes de sarcomas y leucemias a lo largo de la escala zoológica y empezó una larga e intensa búsqueda del “oncovirus humano” potenciada por el *National Cancer Act* firmado por Nixon en 1971 con el lema de Albert Sabin “un cáncer, un virus, una vacuna”. El resultado fue un enorme esfuerzo en experimentos apoyados por cuantiosos subsidios que llevaron a una secuencia de descubrimientos importantes.

Si bien pronto resultó evidente que los oncovirus no eran exógenos ni infecciosos (ya que eran también inducidos por rayos X o ^{32}P), su función como virus endógenos recién se aclaró en 1970 cuando Temin y Baltimore demostraron que el virus de Rous (virus ARN) se copiaba a ADN mediante la transcriptasa inversa (en contra del dogma: ADN, ARN, proteína), incorporándose así al genoma celular en forma de provirus; en 1975, Temin y Baltimore ganaron el Premio Nobel por ese descubrimiento y esta teoría se afirmó dando lugar al nacimiento de la retrovirología.

Pero fueron Bishop y Varmus quienes demostraron en 1980 que el oncogen del virus de Rous (*v-src*) pertenecía al genoma celular (*c-src*) y que el retrovirus no era más que el vector capaz de transportarlo de un sitio a otro del genoma; por ese descubrimiento ganaron el Premio Nobel en 1989. Además, se afirmaba de esta manera la noción de trasposones o genes que ‘saltean’ de un sitio a otro dentro del genoma donde nada es estático, todo es dinámico⁷. Paulatinamente se fue encontrando la copia celular o provirus (*c-onc*) de todos los oncogenes virales (*v-onc*) descritos anteriormente a lo largo de la escala zoológica. De la misma manera se encontraron versiones celulares de los anti-oncogenes o genes supresores de tumor. Esta acumulación de oncogenes condujo a la teoría génica.

Esta teoría génica –que hoy prevalece– considera que un cáncer surge como consecuencia de una cascada de eventos mutagénicos en el ADN genómico que incluye una activación de oncogenes que, por ejemplo, convertiría paso a paso a un pólipo intestinal en un adenoma colorrectal y luego en un carcinoma, y así hasta la aparición de metástasis. En palabras de Michael Bishop¹⁰ “*the seemingly countless causes of cancer –tobacco, sunlight, asbestos, chemicals, viruses, etc.– all these may work in a single way, by playing on a genetic keyboard, by damaging a few of our genes in our DNA*” (las aparentemente innumerables causas de cáncer –tabaco, sol, amianto, químicos, virus, etc.– todas actuarían de una sola manera, ‘tocando’ sobre un tablero genético, dañando algunos de nuestros genes).

Dentro de la teoría génica sobresale el cromosoma Philadelphia, que es el que nos interesa aquí, ya que se ha constituido en el marcador biológico de la leucemia mieloide crónica (LMC). Fue descubierto por dos investigadores, Hungerford y Novell¹¹ en 1960, quienes trabajaban en Philadelphia, y así denominaron al pequeño cromosoma 22 truncado que observaban en los pacientes con LMC. Con los avances de la tecnología, en 1973 Janet Rowley¹² pudo determinar que se trataba de una translocación recíproca del cromosoma 22, donde el gen *bcr* (*breakpoint cluster region*) se fusiona con el gen *Abl* (*c-abl*) en el cromosoma 9, internacionalmente designada como t(9;22) (q34;q11). Históricamente es interesante señalar que *c-abl* es el oncogen del retrovirus Abelson (*v-abl*), el que induce leucemia en el ratón, y que al igual que el primer oncovirus descubierto, el del sarcoma de Rous o *c-src*, codifica para la tirosina quinasa. En 1975, Temin –con sorprendente visión del futuro– había postulado que si se pudiera encontrar la proteína codificada por el oncogen o provirus *c-rsv* y preparar el correspondiente anticuerpo, tendríamos la vacuna contra el cáncer: y esto es la mismísima definición del imatinib¹⁰. En el cromosoma Philadelphia, la transcripción *bcr/abl* expresa una enzima tirosina quinasa fuertemente activada, la cual ‘sorpresivamente’ resultó ser ‘selectivamente’ inactivada por una droga diseñada para ese fin, el imatinib.

No se había anticipado que una droga como el imatinib, más que inhibir redujera drásticamente el número de células portadoras del cromosoma Philadelphia, llevándolas a la apoptosis. Esta observación, confirmada en otros experimentos en ratones y cultivos de células, llevó a la noción de 'dependencia oncogénica'^{6, 10, 13} o, mejor aun, 'adición genómica', según Weinstein¹⁴. La idea es que una célula cancerosa es tan alterada por las múltiples mutaciones que no puede sobrevivir sin las señales que emite: en otras palabras, la célula cancerosa va a la apoptosis -o muerte programada- cuando uno de sus oncogenes principales (*driver oncogenes*) es inactivado.

El espectacular resultado del imatinib en la LMC ha llevado a ensayos clínicos en otros tumores portadores de oncogenes que codifican para alguna de las 90 variedades de tirosina quinasa, como por ejemplo, el oncogen *c-kit* presente en tumores del estroma gastrointestinal estromales o GIST (*Gastro Intestinal Stromal Tumors*): en esos tumores, el imatinib bloquea la fosforilación de la tirosina quinasa y no sólo inhibe la proliferación sino que induce la apoptosis de las células tumorales, sin afectar las células normales. Imatinib inhibe también los receptores de tirosina quinasa de los factores de crecimiento plaquetario (PDGF) asociados a *c-kit*; en los correspondientes tumores, los resultados fueron tan espectaculares^{15, 16} como con el cromosoma Philadelphia en la LMC.

Desgraciadamente, algunos pacientes desarrollan resistencia al imatinib, especialmente los que están en la fase acelerada de LMC o en crisis blástica. Esto se debería principalmente a mutaciones resistentes a la droga (GMR - *Gleevec resistance mutations*)¹⁷⁻¹⁹. En consecuencia, se buscó sintetizar una droga contra la(s) nuevas mutaciones y se llegó al dasatinib que resultó efectivo en algunos pacientes²⁻⁴, y se siguen acumulando nuevas drogas.

En síntesis, estamos en presencia de una droga, imatinib, y luego otra, dasatinib, y vienen otras más, que conducen a una remisión hematológica, citogenética y molecular de la LMC al eliminar todas las células portadoras del cromosoma Philadelphia, confirmando que la translocación cromosómica es la causa de la enfermedad. Esas drogas también son efectivas en ciertos tumores intestinales y otros, ampliando el espectro de su uso. Tiene la ventaja de su fácil administración oral y de sus escasos efectos colaterales.

Vale la pena recalcar que nos encontramos con un caso típico de lo que se ha dado a llamar medicina traslacional, una proyección de la investigación básica hacia el éxito clínico y terapéutico^{20, 21}.

Finalmente, es interesante hacer notar que el *Lasker Clinical Award* fue acompañado del *Lasker Basic Award* 2009 que merecieron John B. Gurdon²² de la Universidad de Cambridge y Shinya Yamanaka de la Universidad de Kyoto quienes, independientemente, y especialmente Yamanaka, llegaron a la reprogramación de fibroblastos a células madre, primero en ratones y luego en el hombre: a estos fibroblastos 'reprogramados' los denominaron células iPS (*induced Pluripotent Stem*)^{3, 22, 23} abriendo grandes posibilidades en la medicina regenerativa. Pero para los investigadores ese descubrimiento tiene un valor agregado porque rompe el dogma 'célula madre - célula diferenciada' invirtiéndolo, de la misma manera que los retrovirus ARN -incluyendo el virus Abelson o *v-abl* del cromosoma Philadelphia- invierten el dogma ADN - ARN. No hay duda que estos dos Premios Lasker fueron bien seleccionados y anuncian futuros Premios Nobel.

Christiane Dosne Pasqualini

e-mail: chdosne@hotmail.com

1. Druker BJ, Talpaz M, Debra JR, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *NEJM* 2001; 344: 1031-7.
2. Hunter T. Treatment for chronic myelogenous leukemia: the long road to imatinib. *J Clin Invest* 2007; 117: 2036-43.
3. Goldstein JL. Lasker Awards and papal portraiture: turning fields upside down. *Nature Med* 2009; 15: 1137-40.
4. Lydon N. Attacking cancer at its foundation. *Nature Med* 2009; 15: 1153-7.
5. Sawyers C. Shifting paradigms: the seeds of oncogene addiction. *Nature Med* 2009; 15: 1158-61.
6. Varmus H. The new era in cancer research. *Science* 2006; 312: 1162-5.
7. Pasqualini CD, Ruggiero RA, Bustuabad OD, Nepom-

- naschy I, Piazzon I. Experimental onco-immunology revisited. *Curr Cancer Therapy Rev* 2005; 1: 289-98.
8. Pasqualini CD. La etiología del cáncer. Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 757-60.
 9. Pasqualini CD. Papel bivalente del sistema inmune en el crecimiento tumoral. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 277-80
 10. Bishop JM. How to win the Nobel Prize. An unexpected life in science. Cambridge MA: Harvard University Press, 2003.
 11. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 1960; 25: 85-109.
 12. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-3.
 13. Varmus H. The Art and Politics of Science. New York: Norton, 2009.
 14. Weinstein, IB. Addiction to oncogenes – the Achilles Heal of cancer. *Science* 2002; 297: 63-4.
 15. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *NEJM* 2002; 347: 472-80.
 16. Barcat JA. Sobre los tumores del estroma gastrointestinal. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 291-4.
 17. Rothberg PG. Imatinib: resisting the resistance. *Leukemia Res* 2003; 27: 977-8.
 18. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005; 105: 2640-53.
 19. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, *et al.* Five-year follow-up of patients receiving Imatinib for chronic myeloid leukemia. *NEJM* 2006; 355: 2408-17.
 20. Weissmann G. Roadmaps, translational research and childish curiosity. *FASEB J* 2005; 19: 1761-2.
 21. Barcat JA. Linfangioleiomiomatosis y medicina traslacional. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 514-6.
 22. Gurdon J. Nuclear reprogramming in eggs. *Nature Med* 2009; 15: 1141-8.
 23. Pasqualini CD. Reprogramación de fibroblastos humanos a células madre pluripotenciales. Nuevo paradigma en medicina regenerativa. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 181-3.

We must not forget that when radium was discovered no one knew that it would prove useful in hospitals. The work was one of pure science. And this is a proof that scientific work must not be considered from the point of view of the direct usefulness of it. It must be done for itself, for the beauty of science, and then there is always the chance that a scientific discovery may become like the radium a benefit for humanity.

No hay que olvidarse que cuando se descubrió el radio nadie sabía que resultaría útil en hospitales. El trabajo fue uno de ciencia pura. Y esto prueba que la investigación científica no debe ser considerada desde el punto de vista de su directa aplicación. Debe hacerse por sí misma, por el placer de hacer ciencia, y siempre estará la posibilidad de que un descubrimiento científico como el del radio resulte ser de utilidad para la humanidad.

Marie Curie (1867-1934)

Lecture at Vassar College, 1921