

New Molecular Targets in CML - (Nuevas dianas terapéuticas en CML)
5th CML GOLS Latin America
1-2 October 2010
Casamagna, Marriott
Puerto Vallarta Mexico

Por: Mauricio Lema Medina MD

(Título de la conferencia)

Quiero agradecer a los organizadores por invitarme a este evento, donde he aprendido mucho sobre leucemia mieloide crónica.

(Eventos y evolución hacia fase acelerada y crisis blástica – IRIS)

Durante este día y medio de intensa actividad académica hemos tratado a la CML como una enfermedad con una sola diana relevante, el BCR.-ABL. El tratamiento con imatinib ha logrado cambiar dramáticamente la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad, pero luego de varios años – aproximadamente el 40% de ellos no lo están recibiendo. Y, lo que es más importante, hay evidencia de pérdida de la eficacia con su uso a largo plazo.

(Cartoon de la fisiopatología del CML)

Durante las conferencias de ayer y hoy se han refinado muchos conceptos: Usar Nilotinib en primera línea, con el estudio ENESTnd; combinar Interferón – especialmente PEG interferón – con Imatinib, por los Drs. Rosti y Saglio, respectivamente. El Dr. Laneuville nos informó que el “antibiograma” de mutaciones no nos es confiable para definir la droga que debe reemplazar al imatinib. La Dra. Branford nos mostró como podemos prescindir de la evaluación citogenética en la gran mayoría de nuestros pacientes con una valoración molecular adecuada. La Dra. Fogliatto nos recuerda que para beneficiarse de un tratamiento, los pacientes tienen que tomarlo. El Dr. Milone nos muestra la evidencia que hay sobre la posible discontinuación de tratamiento en un segmento selecto de pacientes con espectacular respuesta molecular. Todos ellos nos han dicho que si no obtenemos una respuesta molecular mayor en forma oportuna, vamos a tener una supervivencia libre de evento 6 veces inferior que si la obtenemos. El nombre del juego es el control del BCR-ABL.

(Mecanismo de acción del BCR.-ABL 1 – Factores de proliferación celular)

El BCR-ABL causa la fosforilación de sus efectores causando proliferación celular.

(Mecanismo de acción del BCR.-ABL 2 – Activación del Mcl-1)

Una vía que bloquea la apoptosis por la cascada mitocondrial se relaciona con el Mcl-1, que es un factor similar al bcl-2, que inhibe la apoptosis. El BCR-ABL activa la Mcl-1.

(Mecanismo de acción del BCR-ABL 3 – Estimulación de las RAC GTPases)

Además, el BCR-ABL establece una relación compleja con las RAC GTPasas. Además de activar las vías previamente mencionadas, también activa las RAC GTPasas, que a su vez activan las otras cascadas de proliferación celular.

(Importancia de la Fosforilación de la CrKL como indicador de actividad del BCR-ABL)

Desde el punto de vista bioquímico, la activación o inactivación del BCR-ABL se evalúa por su habilidad para fosforilar sustratos específicos, como la CrKL – específico para el BCR-ABL.

(Temario)

Durante los siguientes 15 minutos voy a invitarlos a que me acompañen a un pequeño tour sobre las nuevas dianas moleculares relevantes en la leucemia mieloide crónica. Estos incluyen: BCR-ABL T315I – resumiendo en este grupo los nuevos agentes anti BCR-ABL que son eficaces en mutaciones altamente resistentes a los TKIs disponibles en el comercio. Los inactivadores de la apoptosis, los inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la HH pathway, un compuesto contra la HSP90, e inhibidor de la RAC GTPases, PP2A y el inhibidor del SMO de la vía Hh que es importante para las leukemic stem-cells.

(El problema del T315I, 2 diapositivas)

El Residuo T315 es llamado el “gatekeeper” pues permite la entrada al sitio activo. Cuando la treonina es reemplazada por la isoleucina se produce un “steric clash” con el imatinib – volviéndolo ineficaz.

(Inactividad de los TKIs disponibles actualmente contra T315I)

Los TKIs comercialmente disponibles también son repelidos por el residuo voluminoso de la isoleucina.

(Bullet list – Aurora Kinases)

Las Aurora Kinases son ser / thr kinasas importantes en la progresión del ciclo celular de G2-M.

(Mecanismo de acción de las Aurora Kinases, 2 diapositivas)

La activación de la CDC25 por la Aurora Kinasa estimulan la transición de G2-M por vía de la Ciclina B / CDK1. Cuando la Aurora A es inhibida, predominan las señales que destruyen por la ubiquinación el CDC25, interfiriendo con la transición G2-M, como se ilustra en la gráfica.

(Evaluación de la actividad Aurora Kinasa con la fosforilación de una serina de una histona)

La forma de evaluar la actividad de las Aurora Kinases es por la incorporación de Fosfoserina en la posición 10 de la Histona 3.

(Historia del VX680 / MK0457)

Varios inhibidores de la Aurora Kinasa son también inhibidores del BCR-ABL activos contra la mutación del T315I. El primero en ser utilizado fue el VX680, luego conocido como el compuesto MK0457, antes de que sufriera muerte súbita por su cardiotoxicidad. Por su pequeño tamaño, esta molécula entraba al sitio de unión del ATP del BCR-ABL – aún en presencia de la mutación T315I.

AP

(Resultado clínico con el MK0457)

En un estudio fase I se encontraron 4 respuestas en 9 pacientes altamente pretratados con la mutación T315I.

(Actividad anti BCR-ABL del PHA739358)

El compuesto PHA739358 inhibe eficazmente la fosforilación del CrKL de pacientes con la T315I

(Actividad anti Aurora del PHA 739358, actividad antileucemia mieloide crónica T315I en Ba/F3)

Además, inhibe la fosforilación de la Serina 10 en la Histona 3 como se ilustra en el panel C, en el extremo superior derecho, por su inhibición de la Aurora Kinasa. En el panel inferior se observa como este compuesto inhibe la líneas celulares leucémicas con la mutación T315I.

(Estudio fase 2 con PHA 739358)

En un estudio fase II se estableció respuesta hematológica completa en 2 de 6 pacientes altamente pretratados con la mutación T315I. Se están desarrollando estudios con escalamiento de dosis.

(Otros inhibidores duales AK / BCR-ABL)

Otros inhibidores duales AK y BCR-ABL se están estudiando como el XL228, KW2449, VE-465. Algunos de ellos de formulación oral.

(Ponatinib en la BCR-ABL)

El Ponatinib (AP24534) es un Pan BCR-ABL inhibitor que compite con el ATP en su sitio de unión del ATP .

(Actividad del Ponatinib en la mutación del T315I)

El ponatinib tiene es un inhibidor más potente del BCR-ABL nativo que el imatinib, como se aprecia en el pánel de la izquierda. De resaltar, bloquea la autofosforilación en la mutación T315I como se evidencia en al pánel de la derecha.

(Actividad del Ponatinib en la Ba/F3 T315I)

El ponatinib exhibe una alta actividad en líneas celulares Ba/F3 T315I+.

(Estudio Fase I de Ponatinib en mutación T315I)

En el estudio Fase I recientemente presentado por M. Talpaz que incluyó pacientes con CML refractarios, incluyendo pacientes con T315I, se evidenció una respuesta extraordinaria con este compuesto: 57% de CCyr en pacientes con CML CP T315I+, con toxicidad hematológica como trombocitopenia, neutropenia, pancreatitis, intolerancia a la glucosa, náusea, fatiga, cefalea, diarrea, exantema, espasmos musculares.

(Los Switch-Pocket inhibitors)

Los Switch Pocket inhibitors no compiten con el ATP. Su mecanismo de acción consiste en interferir con los cambios conformacionales del BCR-ABL . El más

conocido es el DCC-2036. Llevan varios años en desarrollo, pero nada nuevo se ha escuchado de ellos recientemente.

(La inducción de la apoptosis)

La inducción de apoptosis es otro mecanismo que puede ser explotado en CML

(Recapitulación del mecanismo del BCR-ABL con estimulación del Mcl-1)

Como vimos previamente, el BCR-ABL estimula el Mcl-1 que evita la apoptosis por la vía mitocondrial.

(Mecanismo de acción de las cetaxinas – Homoharringtonina y Omacetaxina)

La homoharringtonina y su análogo semisintético la omacetaxina mepesuccinato parecen ejercer su acción “downregulating” el Mcl-1, favoreciendo su destrucción por la vía proteasomal. Otros mecanismos como la inhibición de la elongación de proteínas se ha demostrado para estos agentes.

(Estudio Fase III de Omacetaxina en pacientes con mutación del T315I, 3 diapositivas)

En un estudio fase III que incluyó pacientes pretratados – incluyendo un gran número de pacientes (81) con T315I. Se demostró eficacia con CHR de 86% y CCyR del 18% en pacientes con la mutación. La respuesta fue razonablemente duradera en la fase crónica, y la supervivencia mediana de los pacientes en fase crónica no ha sido alcanzada.

(Importancia de la Farnesil transferasa)

La Farnesil transferasa es importante para la actividad de la ras / raf. A diferencia de otros mecanismos, la FT es esencial también para las LSCs.

(Mecanismo de acción de los inhibidores de la farnesil transferasa, 2 diapositivas)

La actividad del FTI BMS-214662 se circunscribe a CML. De hecho, cuando se combina con TKI se observa una inhibición de las células de CML CD34+.

(Combinación de FTI + TKI en células madres leucémicas)

Este es un efecto de clase que también se observó con el Tipifarnib. La combinación de FTIs con TKIs podría ofrecer una forma de tratamiento contra las esquivas LSCs.

(Vía HH y su componente SMO)

La vía Hedgehog es importante también para las células madres. Cuando el Hh se une a su receptor, se desencadena una cascada de eventos que culminan con la activación del factor de transcripción Gli. Un componente esencial de esta vía es el SMO.

(LDE225 anti SMO, en combinación con Nilotinib)

Varios medicamentos antagonizan el SMO, como el LDE225. Al igual que los FTI, los SMO-I + TKI pueden causar una reducción sustancial en las células de CML CD34+.

(Mecanismo de acción del RAC GTPase inhibitor: NSC23766)

Otras vías en investigación incluyen los inhibidores de las Rac GTPases como el NSC23766

(Mecanismo de acción del HSP90: 17-AAG)

O los inhibidores de la HSP90 – las chaperonas – como el 17-AAG. Tanto los Rac GTPase inhibitors como los HSP90 inhibitors están en fase preclínica.

(Resultado principal del ENESTnd – el inicio del futuro)

Considerando que todas estas vías están en fase de investigación, nuestra mejor oportunidad de controlar la enfermedad a largo plazo es maximizando la calidad de la inhibición del BCR-ABL con nilotinib en primera línea como lo muestra el ENESTnd en este resultado que nos es ya muy conocida.

(Agentes anti CML – circa 2010)

Recapitulando: Los agentes disponibles, hoy en día, son esencialmente inhibidores del BCR-ABL, inactivos para la mutación T315I. Los resultados con la omacetaxina mepesuccinato son maduros, y anticipo que tendrá un nicho en el tratamiento – al menos temporalmente – de pacientes con la mutación T315I.

(Agentes anti CML anticipados en el futuro cercano)

Basados en los estudios clínicos fase I, el agente más prometedor para el manejo de las mutaciones del BCR-ABL es el Pomatinib (incluyendo la T315I). Para la obtención de la cura de la vasta mayoría de los pacientes, considero que se van a requerir estrategias que ataquen las LSCs (CD34+ / CD38- que son capaces de iniciar una leucemia cuando son transfectadas a otro organismo). Tanto los FTI como los HHI en combinación con TKIs anti BCR-ABL nos muestran resultados alentadores en las fases preclínicas.

Como dijo el ministro de defensa hace un par de semanas después de que le informaron de la muerte de uno de los cabecillas guerrilleros a manos del ejército – hay que arreciar, arreciar, arreciar. De igual forma para nuestros pacientes con CML, hay que arreciar, arreciar, arreciar en investigación para obtener la cura, ahora que estamos en un buen momento en esta enfermedad.

Gracias por su atención.