

# EDITORIAL

Juan R. Labardini Méndez  
*Hematólogo*  
Instituto Nacional de Cancerología

**L**A HEMATOLOGÍA es una fascinante rama de la medicina interna que ha avanzado de manera rápida desde sus inicios hasta hace una década en la cual su paso ha sido vertiginoso y al mismo tiempo ha servido como base para otras especialidades y ramas de la medicina interna.

La hematología mexicana se inició en el año de 1952 con el primer Curso de Especialización en Hematología en la República Mexicana y en Latinoamérica en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, posteriormente en otros sitios del Distrito Federal y a partir del año de 1995 en nuestro Instituto Nacional de Cancerología.

Los avances de la hematología han sido trascendentes en el campo de la hematopoyesis, en la aplicación de la epigenética en las neoplasias hematológicas y en el uso de anticuerpos monoclonales.

*Correspondencia a:*  
**Dr. Juan R. Labardini Méndez**  
Instituto Nacional de Cancerología.  
San Fernando 22. Col. Sección XVI.  
C.P. 14080. Tlalpan, México, D.F.  
Tel. 56 28 04 00 Ext. 152  
e-Mail: labardini\_juan@yahoo.com.mx

La leucemia mieloide crónica (LMC) fue el primer padecimiento en que se demostró que una alteración citogenética, la translocación (9;22), era la responsable de todos los datos clínicos y de laboratorio, de igual forma también fue el primero en que la acción de los medicamentos sobre el blanco molecular producía una excelente respuesta además de duradera.

Las proteínas tirosina-cinasas (T-C) son enzimas que catalizan la transferencia de fosfato del ATP a residuos de tirosina en polipéptidos. El genoma humano codifica para alrededor de 90 T-C que regulan la proliferación, supervivencia, diferenciación y motilidad celulares. Hace más de 25 años que las T-C fueron implicadas como oncogenes en tumores animales inducidos por retrovirus. El primer ejemplo de una T-C no bien regulada en las neoplasias hematológicas es la quimera BCR-ABL, producto de la translocación (9;22) y que ha sido implicada como causa directa de la LMC. El STI 571, mesilato de imatinib, un compuesto 2-fenilaminopirimidina, es un inhibidor específico de algunas T-C, a saber ABL, un producto relacionado con ABL(ARG), C-KIT y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), la cual induce remisiones hematológicas, citogenéticas y moleculares completas en la mayoría de pacientes con fase crónica de LMC pero es mucho menos efectiva en las fases acelerada y blástica de la enfermedad.

En los pacientes intolerantes o que se vuelven resistentes a imatinib pueden utilizarse otros medicamentos (nilotinib y dasatinib) que inducen respuestas hematológicas mayores en el 30% y respuestas citogenéticas completas en una proporción semejante. Esto nos puede ayudar a contestar las siguientes preguntas:

En la médula ósea de pacientes, después del inicio de la transformación blástica, ¿Sobreviven rutinariamente las células progenitoras residuales? La evidencia sugiere que sí, que un número significativo de células progenitoras presumiblemente normales sobrevive y puede reconstituir la hematopoyesis normal si se le da la oportunidad.

¿Qué papel juega BCR-ABL en la producción o mantenimiento de la subclona blástica? Algunos pacientes responden a nilotinib o dasatinib, aun después de fallar a imatinib; esto sugiere que BCR-ABL aún juega un importante papel en mantener la FB. Esto podría sugerir que nilotinib o dasatinib son inhibidores de BCR-ABL más potentes que el imatinib. ¿Por qué sus requerimientos de unión son menos rígidos? ¿Por qué otras T-C activadas, como la SRC u otras de la familia SRC, han sustituido al BCR-ABL para mantener la leucemia transformada?

Algunas respuestas parecen ser duraderas, ¿Por qué? Si las subclonas resistentes a nilotinib o dasatinib hubieran estado presentes cuando se inició la droga, la resistencia se hubiera desarrollado más rápido. Sin embargo, si las subclonas resistentes no se habían desarrollado y los nuevos medicamentos suprimieron completamente o casi completamente toda la población en que ocurriría el cambio, entonces los nuevos medicamentos deben controlar la LMC por un tiempo.

¿Cuál es el papel de las mutaciones de las cinasas para causar resistencia a los inhibidores de T-C? La evidencia sugiere que indudablemente algunas mutaciones son la causa de la resistencia al imatinib pero otras son meramente epifenómenos. Nilotinib y dasatinib controlan

casi todas las subclonas mutantes pero no la T315I. Puede especularse que por esta razón son ligeramente más efectivas que el imatinib para tratar la FC pero en la FB tardía parece que la resistencia es por otros mecanismos y no por las mutaciones de los dominios de la cinasa BCR1-ABL. Deben identificarse los caminos de la transducción de señales activadas que mantienen la FB aun cuando la cinasa BCR-ABL permanece completamente suprimida.

En lo que se refiere a los inhibidores de proteosomas podría comentarse que el proteosoma es un complejo catalítico abundante en las células eucariontes. Su función es procesar o degradar las proteínas intracelulares, algunas de las cuales son mediadores de la progresión y apoptosis del ciclo celular, tales como las ciclinas, caspasas, BCL2 y factor nuclear de kB (NF-kB).

Las células malignas son más susceptibles a ciertos inhibidores de proteosomas. Esto puede ser parcialmente explicado por el corto circuito de algunos efectos de las mutaciones en el ciclo celular y puntos apoptóticos que han conducido a la génesis de los tumores.

La inhibición del proteosoma tiene efectos directos apoptóticos y existe suficiente base biológica convincente de que su utilización aumenta la sensibilidad a la quimioterapia estándar y a la radioterapia, pudiendo ayudar a vencer la resistencia a drogas.

De acuerdo con estos progresos podemos esperar que en un futuro cercano se logren tratar en forma más adecuada las neoplasias hematológicas.

## REFERENCIAS •

---

1. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nature Reviews Cancer* 2004; 4: 349-360 •
2. Cortes J, Rousselot P, Kim D et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007; 109: 3207-3213 •
3. Goldman J. Unraveling CML phase by phase. *Blood* 2007; 109:3128 •