

Mecanismos de resistencia a drogas en malignidades hematológicas

Julio Roberto Cáceres-Cortés*

La mejora en el tratamiento de las malignidades hematológicas es uno de los mejores éxitos en la quimioterapia. Sin embargo, muchos pacientes desarrollan enfermedad recurrente después de respuestas terapéuticas iniciales, y muchos de ellos no responden a la quimioterapia en la recaída, debido al desarrollo de la resistencia a drogas. Mucha atención se ha dado para dilucidar los mecanismos celulares responsables de la resistencia a drogas. Una vez habiendo identificado estos mecanismos, el siguiente objetivo es prevenir o contrarrestar esos mecanismos en células cancerosas.

Clásicamente los investigadores han examinado los sitios de acción de las drogas. Esto es ciertamente el caso de algunas drogas anticáncer tales como los antifolatos (por ejemplo, el metotrexate, el cual inhibe la enzima dihidrofolato reductasa) y los inhibidores de la topoisomerasa II, tales como la doxombicina y el etoposido. Sin embargo, recientemente se ha identificado que ciertos mecanismos celulares distintos puedan ser responsables de la resistencia a drogas diversas.

El fenómeno experimental más estudiado es la resistencia a multidrogas (MDR) que describe la resistencia cruzada entre numerosas drogas anticáncer, especialmente productos naturales (por ejemplo, vinca alcaloides, antraciclinas, taxanes, y epipodofilotoxinas). Las clínicas están familiarizadas con esta observación y notan que los pacientes se hacen resistentes a una gran cantidad de medicamentos de tal forma que el genotipo MDR es clínicamente importante. Los estudios para identificar estos mecanismos se han basado principalmente en líneas celulares cancerosas que han sido seleccionados por su resistencia específica a drogas anticáncer. Se asume que el mecanismo responsable de la resistencia de drogas se mantiene por alteraciones genéticas de las líneas celulares cance-

rosas. El análisis diferencial de la expresión génica en las líneas celulares MDR ha establecido la identificación de varios mecanismos de resistencia a drogas.

La sobreexpresión de la glicoproteína P es el principal mecanismo de MDR. gpP es una proteína integrada a la membrana que funciona como una bomba de eflujo de drogas selectivas dependientes de ATP. Las células que sobreexpresan a gpP muestra concentraciones intracelulares reducidas de drogas que son sustratos de gpP. Generalmente, mientras más alto es la expresión de gpP más alto es la resistencia a drogas por parte de la célula. Poco después de la donación del gen MDR-1 se desarrollaron sondas moleculares para identificar gpP en tejidos cancerosos. Existen estudios realizados principalmente en malignidades hematológicas y sugieren que el gpP juega un papel importante en el mecanismo de la MDR y que su combate puede mejorar el resultado de terapias. Agentes bloqueadores de la función de la gpP y que incrementan la concentración intracelular de drogas anticáncer, han sido identificadas y recibido el nombre de quimiosensibilizadores. Generalmente, estos agentes no tienen actividad anticáncer por sí mismas, pero son capaces de potenciar la actividad de ciertas drogas citotóxicas en células que sobreexpresan gpP. Por lo tanto, los agentes quimiosensibilizantes han sido introducidas en la práctica clínica para tratar de revertir el MDR. Reportes iniciales utilizando verapamil y ciclosporina A como quimiosensibilizadores en mieloma, linfoma y leucemia mieloblástica aguda fueron alentadores porque demostraron, al menos en algunos pacientes, que las células que sobreexpresaron gpP pudieron ser eliminadas y vencer la resistencia química. Sin embargo, la calidad de la respuesta y la duración de la misma fueron generalmente modestas, y se concluyó que se necesitaban desarrollar quimiosensibilizadores más efectivos y menos

* Julio Roberto Cáceres-Cortés, PhD. Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer. FES-Zaragoza, UNAM. Apdo Postal 9-020, México D.F., CP 15000, México. Tel: 5744-1459. FAX: 5773-0151.

tóxicos para revertir el MDR en pacientes. Se han diseñado agentes nuevos específicos para revertir la resistencia que está siendo aprobados ahora en la clínica. Están siendo conducidos proyectos en fase 3 para determinar la contribución de nuevos agentes quimiosensibilizantes.

Históricamente, el fenotipo MDR se creyó que era exclusivamente debido a la sobreexpresión de gpP. Sin embargo, los estudios clínicos han demostrado que no todos los tumores que exhiben el fenotipo MDR expresan gpP. Claramente existen mecanismos alterativos que pueden explicar el MDR en estos pacientes. Es posible que las células cancerosas puedan emplear múltiples mecanismos de resistencia a drogas. Esta es una importante consideración, debido a que la eliminación mediada por gpP no es suficiente para una mejora terapéutica en todos los pacientes. En otras palabras, para los pacientes con tumores con células gpP positivas, la eliminación de estas células, simplemente resulta en el surgimiento de una población de células resistente a drogas que utilizan un mecanismo diferente.

Recientemente las técnicas de citometría de flujo se han desarrollado para detectar gpP en células malignas. Un ejemplo de detección de gpP en un paciente con mieloma se muestra en la figura 1A. En este caso, se identifican 3 diferentes poblaciones CD38+ basándose en su nivel de expresión de gpP (por ejemplo bajo, intermedio y alto), los cuales se correlacionan bien con las tres distintas poblaciones celulares detectadas por la concentración de daunorubicina intracelular (Figura B).

Dado que estas células de mieloma fueron obtenidas cuando el paciente era clínicamente resistente a drogas, se asumió que todas las células eran resistentes. Las células conteniendo bajos niveles de gpP probablemente expresaban otro mecanismo alternativo de resistencia a drogas. Por lo tanto, el tratamiento de este paciente en particular con un quimiosensibilizador, pudo haber eliminado las células gpP positivas, pero también seleccionado el crecimiento de células gpP negativas de mieloma resistentes a drogas. Estudios en pacientes con AML resistente tratados con ciclosporina A en combinación con daunorubicina y citarabina demuestran

Cuadro I. Categorías en la resistencia a drogas

- Proteínas asociadas con la reducción de la acumulación de drogas.
MDR-1/gpP
Proteína asociada con la resistencia a multidrogas (MRP).
Proteína de resistencia de pulmón (LRP).
CMOAT.
- Alteraciones en los blancos de las drogas.
Topoisomerasa I y II.
Dihidroforato reductasa (DHFR).
Tubulina.
- Alteración en la reparación del ADN.
Ruta de reparación en la correspondencia de nucleótidos.
Ruta de reparación de la escisión.
Ruta de reparación del rompimiento de la doble hebra del ADN.
Acilguanina metil transferasa.
- Inhibición de las rutas de la muerte celular programada.
Alteraciones en la ruta de FAS/ligando de FAS.
Inhibición de Bcl-2/Bax en la apoptosis.
P53 mutante.

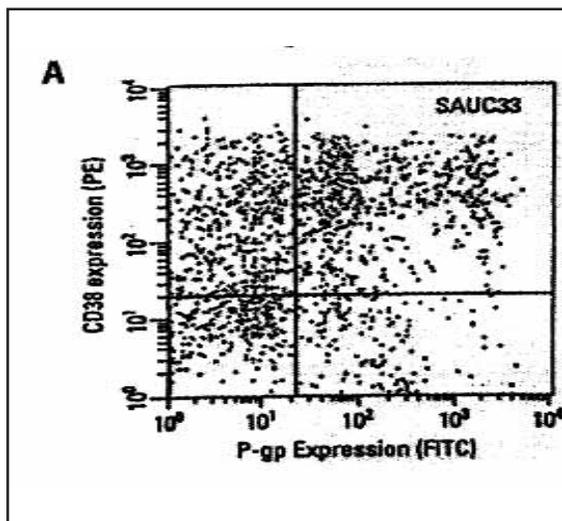


Figura. 1a.

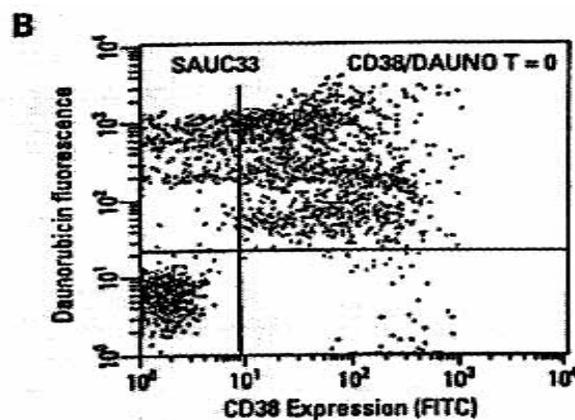


Figura. 1b.

ron que las células gpP positivas podían ser eliminadas de la población leucémica, pero los pacientes frecuentemente recaían con AML gpP negativo. El entendimiento de los mecanismos alternativos que emergen después del tratamiento con quimiosensibilizadores será un paso importante en la mejora de la terapéutica.

Los estudios preclínicos utilizando líneas celulares cancerosas han identificado varios mecanismos alternativos de resistencia hacia los productos naturales. Cuatro mecanismos generales son: (1) reducción en la concentración intracelular de las drogas anticáncer similar a gpP; (2) alteracio-

nes en los blancos de las drogas intracelulares; (3) reparación del ADN alterado; y (4) mecanismos que previenen la muerte celular programada.

Se desconoce si estos mecanismos ocurren en forma secuencial o concurrentemente. Es posible que una sola célula maligna pueda poseer múltiples mecanismos de resistencia simultáneamente; o que diferentes poblaciones celulares puedan emerger expresando preferencialmente algún mecanismo sobre otros, y que múltiples clones con diferentes mecanismos de resistencia existan simultáneamente en la población tumoral (como se muestra en la figura 1).

