

## Terapias dirigidas a dianas moleculares: perspectiva actual en la leucemia promielocítica

### Molecular targeted therapies: current perspectives in acute promyelocytic leukemia

Gustavo Barroso Sánchez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9571-2729>

Carlos Hernández Padrón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@ifomed.sld.cu](mailto:rchematologia@ifomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La leucemia promielocítica presenta particularidades biológicas y clínicas con respecto al resto de las leucemias mieloides agudas. El descubrimiento de los detalles moleculares de su patogénesis, posibilitó que su tratamiento, constituya una de las mejores representaciones de la investigación traslacional y esto hace que establezca un modelo para el desarrollo de terapias dirigidas a dianas moleculares con enfoque curativo en pacientes con cáncer.

**Objetivo:** Abordar los principales avances en la terapia de la LPM desde el descubrimiento de los agentes diferenciadores hasta su estado actual.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Scielo, Pubmed, ScienceDirect, Redalyc y se utilizaron como referencias los artículos actualizados publicados principalmente en los últimos cinco años.

**Análisis y síntesis de la información:** Se abordaron los principales avances en la terapia de este tipo de leucemia, desde el descubrimiento de los agentes diferenciadores hasta su estado actual, haciendo énfasis en su mecanismo de acción y nuevas opciones terapéuticas.

**Conclusiones:** Los aportes realizados en el estudio etiopatogénico y molecular de la leucemia promielocítica y su impacto objetivo en la investigación clínica, constituyen uno de los mejores ejemplos de tratamiento dirigido a alteraciones moleculares

específicas y representa un modelo de integración biológica, clínica y terapéutica en beneficio de los pacientes afectados con esta enfermedad.

**Palabras clave:** leucemia promielocítica-tratamiento; dianas moleculares; leucemias agudas.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Acute promyelocytic leukemia is a biologically and clinically different type from other acute myeloid leukemias. The discovery of molecular details in its pathogenesis enabled its treatment to constitute one of the best examples of translational research and makes a model for the development of targeted therapies with a curative approach in cancer patients.

**Objective:** To analyze the main advances in PML therapy from the discovery of differentiating agents to their current state.

**Methods:** An exhaustive search was carried out in the databases as Scielo, Pubmed, ScienceDirect, Redalyc, and updated articles published mainly in the last five years were used as references.

**Analysis and synthesis of the information:** The article addressed the main advances in the therapy of this type of leukemia, from the discovery of differentiating agents to its current state, emphasizing its mechanism of action and new therapeutic options.

**Conclusions:** The contributions made in the etiopathogenic and molecular study of promyelocytic leukemia and its objective impact on clinical research constitute one of the best examples of treatment aimed at specific molecular alterations and represents a model of biological, clinical and therapeutic integration in benefit of patients affected with this disease.

**Keywords:** promyelocytic leukemia-treatment; targeted therapies; acute leukemia.

Recibido: 11/05/21

Aceptado: 05/07/21

## Introducción

La leucemia promielocítica (LPM) presenta particularidades biológicas y clínicas respecto al resto de las leucemias mieloides agudas (LMA) debido a su patogénesis molecular, manifestaciones clínicas y tratamiento específico. Desde el punto de vista citogenético se caracteriza por una translocación equilibrada t (15; 17) (q24; q21), que involucra el gen del receptor alfa del ácido retinoico (RAR $\alpha$ ) en el cromosoma 17 y el gen de la leucemia promielocítica en el cromosoma 15 que da como resultado el gen de fusión PML-RAR $\alpha$  y la proteína con actividad tirosincinasa del mismo nombre.<sup>(1)</sup>

El descubrimiento de los detalles moleculares en su patogénesis posibilitó que en las últimas dos décadas su tratamiento constituya una de las mejores representaciones de la importancia de la investigación traslacional.<sup>(2)</sup>

Los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos que involucran la combinación de varios fármacos con acción sobre la oncoproteína PML-RAR $\alpha$  transformaron su pronóstico a partir de la obtención de tasas de remisión a largo plazo que superan el 90 %.<sup>(1,2,3)</sup> Esto hace que constituya un modelo para el desarrollo de terapias dirigidas a dianas moleculares con enfoque curativo en pacientes con cáncer y representa el primer ejemplo de curación de leucemia aguda sin quimioterapia, en varias series con tratamiento adaptado al riesgo.

En este artículo se propone analizar los principales avances en la terapia de la LPM desde el descubrimiento de los agentes diferenciadores hasta su estado actual.

## Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Scielo, Pubmed, ScienceDirect, Redalyc, Google académico, y se utilizaron como referencias los artículos actualizados publicados en los últimos 5 años en idioma inglés y español. Se utilizaron como términos de búsqueda las palabras: leucemia promielocítica, tratamiento. Se efectuó un análisis y resumen de la bibliografía y se tomaron los aspectos más importantes referidos al tema.

## Análisis y síntesis de la información

La primera descripción de la enfermedad fue publicada en 1957 por *Leif Hillestad*, quien señaló que podría tratarse de la forma más maligna de leucemia.<sup>(4,5)</sup>

En 1976, el Comité Franco-Americano-Británico (FAB, por sus siglas en inglés) la categorizó como el subtipo M3 de las LMA y describió las características morfológicas distintivas de la forma hipergranular, pues hasta 1980 no se reconoció la forma microgranular como una variante, que se identificó en el 20 % de las series de casos.<sup>(6,7)</sup>

Los tratamientos iniciales de inducción incluyeron agentes quimioterápicos como 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con esteroides, metil-glioxalguanil hidracina, metotrexato y posteriormente arabinósido de citosina y antraciclinas, que, si bien en algunos casos fueron efectivos, sobre todo estas últimas, condujeron de forma general a resultados desfavorables de manera específica en las respuestas a largo plazo.<sup>(1,2,8)</sup>

Un gran avance en el conocimiento de la enfermedad ocurrió en 1978, cuando se descubrió que las células leucémicas podrían sufrir diferenciación bajo la influencia de varios agentes. A principios de 1980 se experimentó con una amplia variedad de compuestos que incluyeron ácido retinoico y se demostró que inducía maduración morfológica y funcional en cultivos celulares con detención en su diferenciación y una respuesta específica de las muestras de LPM.<sup>(2,4)</sup>

En 1985, se realizó en París, una reunión entre profesionales del Instituto de Hematología de Shanghai y el Hospital Saint-Louis de París, sobre los agentes diferenciadores y abordaron la actividad específica del ácido retinoico en la LPM. Se consideró utilizar el ATRA (ácido transretinoico), un isómero del ácido retinoico, fabricado en Shanghai, que demostró ser superior a otros isómeros como el ácido 13-cis-retinoico, tanto en entornos *in vitro* como *in vivo*, para inducir la diferenciación terminal en células LPM frescas. Así el ATRA se utilizó por primera vez para tratar a los pacientes con LPM en 1985 en el Hospital *Rui Jin* en una paciente pediátrica. Posteriormente se extendió su administración en París, Cuba y EE. UU. con resultados alentadores en cuanto a tasas de respuesta completa (RC).<sup>(1,2,3)</sup>

Sin embargo, el ATRA por sí solo no fue capaz de inducir una remisión prolongada. A pesar de estar asociado con una alta tasa de RC, el uso del ATRA en monoterapia causó una resistencia progresiva al fármaco con recaídas reportadas entre tres y seis meses de iniciado el tratamiento.<sup>(8,9)</sup>

En Cuba, se comenzó a utilizar este medicamento como droga de primera línea para lograr la remisión hematológica (RH) desde el año 1991, y con un primer protocolo de tratamiento, se logró la RH en el 71,4 % de los pacientes, con posterioridad se obtuvieron RH por encima del 80 % con diferentes esquemas de tratamiento, en estudios en los que se incluyó un número mayor de pacientes.<sup>(10)</sup>

La base molecular de la respuesta al ATRA fue dilucidada a principios de la década de 1990. El punto de ruptura 17q21 se ubicó dentro del locus del gen del receptor alfa del ácido retinoico y el punto de ruptura del cromosoma 15q22 en el gen de la leucemia promielocítica (originalmente llamado MYL).<sup>(11)</sup> Luego se demostró que este gen se involucra en el control de la proliferación celular, apoptosis y senescencia. En tanto, la clonación de la translocación t (15;17) a partir de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR; por sus siglas en inglés) constituyó el inicio de estrategias para el diagnóstico rápido y detección sensible de la enfermedad mínima residual. Así, la persistencia o reaparición de positividad de RT-PCR para PML-RAR $\alpha$  en pacientes con remisión morfológica fue correlacionado con la inminente recaída hematológica. Esto permitió la identificación de pacientes que requieren la intensificación del tratamiento, así como un mayor conocimiento de la cinética de respuesta y recaída de la enfermedad; lo cual sentó las bases para con el desarrollo de PCR cuantitativa en tiempo real detectar los transcritos de fusión de PML-RAR $\alpha$ .<sup>(12)</sup>

Además de los elementos anteriores, se reportaron variantes de translocaciones con sus respectivos genes quiméricos como productos. Estos genes variantes de fusión son significativos desde el punto de vista clínico debido a su respuesta variable al ATRA. Algunas de estas variantes son resistentes a ATRA tanto de forma completa como relativa, tal como t (11;17) (q23; q21) (que conduce al gen de fusión PLZF-RAR $\alpha$ ); y en conjunto no representan más del 2 % de todos los casos de LPM.<sup>(11,13)</sup>

A concentraciones farmacológicas de  $10^{-6}$  a  $10^{-7}$  M el ATRA produce un cambio conformacional en la proteína quimérica PML/ RAR $\alpha$ , lo que da lugar a la reactivación de la transcripción génica inicialmente reprimida por el reclutamiento de factores correpresores y la hipermetilación de genes promotores, lo que ocasiona un control epigenético aberrante de la conformación cromatínica.<sup>(1,2,12,13)</sup> Al administrar el ATRA, los elementos correpresores se disocian del receptor, se reclutan factores coactivadores con el subsecuente efecto sobre la estructura de la cromatina y la reiniciación de la transcripción a partir de la modulación de un gran número de genes que se implican en la diferenciación granulopoyética. Otro efecto atribuido al ATRA es la inducción de la degradación de la oncoproteína PML/RAR $\alpha$  a partir de la activación de la escisión mediada por caspasas y el sistema ubiquitina-proteasoma.<sup>(11)</sup>

Por otra parte, el arsénico fue uno de los primeros agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de la leucemia.<sup>(12)</sup> En 1992, Sun informó que la RC se logró en 21 de 32 pacientes con LPM tratados con una solución de trióxido de arsénico (TOA). Según esos resultados, el TOA fue introducido por muchos grupos en todo el mundo para el tratamiento de la LPM recidivante en los que se obtuvieron tasas de RC de hasta 91 % con una sobrevida global a los cinco años de 92 %.<sup>(13)</sup>

En el año 2000, en el Instituto de Hematología e Inmunología, (IHI) se comenzó a utilizar el TOA de producción nacional en pacientes con recaída y con ello se logró una nueva RH en 80 % de los pacientes. Actualmente constituye el protocolo de referencia tanto en la inducción como en la recaída. Los resultados evidenciaron cifras de sobrevida libre de eventos (SLEv) a los cinco años del diagnóstico y de curación comparables con las de los países más desarrollados a nivel mundial.<sup>(10)</sup>

Después de la introducción de estos resultados, varios grupos de estudio lo incluyeron en el tratamiento de primera línea al diagnóstico y en la consolidación y, a partir de estas novedosas alternativas terapéuticas se obtuvieron resultados alentadores con investigaciones dedicadas a dilucidar la acción de este fármaco en la posible reducción o eliminación de la administración del tratamiento citotóxico.<sup>(12,13)</sup>

La eficacia terapéutica del TOA se debe a sus efectos sobre el segmento PML de la oncoproteína PML-RAR $\alpha$ , elemento importante en la formación de los cuerpos nucleares que dan lugar al reclutamiento e interacción de las proteínas esenciales en los procesos de ubiquitinación y sumoilación. La expresión de esta proteína da lugar a la disrupción de los cuerpos nucleares, esto produce una pérdida de la actividad supresora de tumor lo que contribuye a la leucemogénesis. La unión del arsénico al PML a través de 2 residuos de cisteína induce su oxidación y la formación de un residuo disulfito.<sup>(14)</sup>

Además, el TOA exhibe efectos dosis dependientes sobre las células leucémicas en la LPM. En altas concentraciones (0,5 a 2,0  $\mu\text{mol/L}$ ), induce la apoptosis, principalmente mediante la activación de la vía apoptótica intrínseca mediada por mitocondrias. A concentraciones más bajas (0,1 a 0,5  $\mu\text{mol/L}$ ), el TOA promueve la diferenciación celular. En las etapas finales, el TOA media el reclutamiento del proteasoma 11S, un proceso esencial para la degradación del PML y de la proteína PML-RAR $\alpha$ .<sup>(15)</sup>

Asimismo, el arsénico induce la degradación del PML / PML- RAR $\alpha$  a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (del inglés, ROS). La destrucción también aboga la autorrenovación a través de la reformación de los cuerpos nucleares que fueron desmontados al inicio por el PML- RAR $\alpha$  y la activación posterior de la proteína p53. La producción de las respuestas prosenescentes explica por qué el arsénico como agente único es definitivamente curativo en el 70 % de los pacientes, mientras que el ATRA solo produce respuestas transitorias.<sup>(16)</sup>

Estudios recientes, basados en modelos murinos, demostraron que la combinación de los dos agentes diferenciadores prolonga la supervivencia y erradican la enfermedad, a partir del sinergismo de sus efectos terapéuticos. El grupo del Instituto de Hematología de Shanghai fue el primero en reportar el uso de esta combinación en ensayo clínico con pacientes de LPM de reciente diagnóstico. Luego varios grupos terapéuticos reportaron el uso de esta combinación con tasas de sobrevida a los cuatro años entre 89 % y 99 % de los casos.<sup>(14,17)</sup>

Esta combinación se utilizó sin adición de antraciclinas en varios ensayos terapéuticos en los que se obtuvieron múltiples beneficios para los pacientes con bajo riesgo de recaídas. Sin embargo, no fue suficiente para los pacientes de alto riesgo en los que fue necesario incluir quimioterapia o el uso de Gemtuzumab Ozogamicin (GO).<sup>(17,18)</sup>

Este enfoque de tratamiento demostró la posible curación de los pacientes sin quimioterapia, así como, cuestionó la terapia de mantenimiento en pacientes de riesgo bajo e intermedio de recaídas.<sup>(19)</sup>

Sin embargo, los esfuerzos de la comunidad científica mundial no se detuvieron en estos descubrimientos. Otros agentes como el GO, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD-33 demostró actividad antileucémica importante en varios ensayos clínicos. La combinación de este anticuerpo junto a la terapia combinada TOA-ATRA fue objeto de estudio en el MD Anderson Cancer Center. Otro anti-CD33: HuM195 demostró eficacia en la reducción de la enfermedad mínima residual.<sup>(2,20)</sup>

Tamibarotene, un derivado del ácido retinoico sintético, demostró actividad antileucémica más potente *in vitro*, con un perfil farmacocinético favorable sin declinación de los niveles plasmáticos tras varios días de tratamiento. Este fármaco, parece prometer mejores resultados en términos de sobrevida libre de recaída.<sup>(19,20)</sup>

Por otra parte, una formulación oral de arsénico, representa una ruta más conveniente de administración, con biodisponibilidad similar al fármaco intravenoso. Al inicio se administró en pacientes en recaída, en los cuales se demostró alta eficacia sin prolongación del segmento QT ni la presentación de arritmias ventriculares. Su importancia en consolidación y mantenimiento aún no se ha determinado.<sup>(16)</sup>

En la actualidad, se evalúa el impacto de los inhibidores de FLT3 (FMS-like FLT3 por sus siglas en inglés), mutación presente en el 25-45 % de los pacientes. SU11657 se probó en combinación con el ATRA en modelos animales en los que se logró rápida regresión de la leucemia.<sup>(16,20)</sup>



De esta manera, las investigaciones prometen mejores resultados en la supervivencia de los pacientes con LPM, transformada en la leucemia aguda con mayores tasas de curación luego de ser por muchos años la más fatal.

Los aportes realizados en el estudio etiopatogénico y molecular de la LPM y su impacto objetivo en la investigación clínica, constituyen uno de los mejores ejemplos de tratamiento dirigido a alteraciones moleculares específicas y representa un modelo de integración biológica, clínica y terapéutica en beneficio de los pacientes con esta enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, Schally AV. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. *Oncotarget*. 2020;11(11):992-1003. DOI: <https://10.18632/oncotarget.27513>
2. Xavier Thomas Acute Promyelocytic Leukemia: A History over 60 Years—From the Most Malignant to the most Curable Form of Acute Leukemia *Oncol Ther*.2019;7:33-65 DOI: <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0091-5>
3. Ng CH, Chng WJ. Recent advances in acute promyelocytic leukaemia. *F1000Res*. 2017;6:1273. DOI: <https://10.12688/f1000research.10736.1>
4. Ryan MM. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. *J Adv Pract Oncol*. 2018 Mar;9(2):178-87
5. de Thé H, Pandolfi PP, Chen Z. Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure. *Cancer cell*. 2017;32(5):552-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.10.002>
6. Hillestad LK. Acute Promyelocytic Leukemia. *Acta Med Scan*. 1957;159(3):189-94.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. *Br J Haematology*. 1976;33:451-8.
8. Cingam SR, Koshy NV. Acute Promyelocytic Leukemia (APL, APML). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
9. Walasek A. The new perspectives of targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(2):271-6. DOI: <https://10.17219/acem/81610>

10. Hernández Padrón C. Tratamiento de la leucemia promielocítica con trióxido de arsénico y acidotrans-retinoico. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [acceso 24/10/2018];33(1):1-13. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892017000100008&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000100008&nrm=iso).
11. Noguera NI, Catalano G, Banella C, Divona M, Faraoni I, Ottone T, et al. Acute Promyelocytic Leukemia: Update on the Mechanisms of Leukemogenesis, Resistance and on Innovative Treatment Strategies. Cancers (Basel). 2019 Oct 18;11(10):1591. DOI: <https://10.3390/cancers11101591>
12. Liquori A, Ibañez M, Sargas C, Sanz MÁ, Barragán E, Cervera J. Acute Promyelocytic Leukemia: A Constellation of Molecular Events around a Single *PML-RARA* Fusion Gene. Cancers (Basel). 2020;12(3):624. DOI: <https://10.3390/cancers12030624>
13. McCulloch D, Brown C, Iland H. Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: current perspectives. Onco Targets Ther. 2017;10:1585-601.
14. Gurnari C, De Bellis E, Divona M, Ottone T, Lavorgna S, Voso MT. When Poisons Cure: The Case of Arsenic in Acute Promyelocytic Leukemia. Chemotherapy. 2019;64(5-6):238-47. DOI: <https://10.1159/000507805>
15. Zhang P. On arsenic trioxide in the clinical treatment of acute promyelocytic leukemia. Leuk Res Rep. 2017;7:29-32. DOI: <https://10.1016/j.lrr.2017.03.001>
16. Falchi L, Verstovsek S, Ravandi-Kashani F, Kantarjian HM. The evolution of arsenic in the treatment of acute promyelocytic leukemia and other myeloid neoplasms: Moving toward an effective oral, outpatient therapy. Cancer. 2016;122(8):1160-8. DOI: <https://10.1002/cncr.29852>
17. Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. Oncotarget. 2017;8(14):23905-26. DOI: <https://10.18632/oncotarget.14733>
18. Ramaekers BLT, Riemsma R, Grimm S. Arsenic Trioxide for Treating Acute Promyelocytic Leukaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2019;37(7):887-94. DOI: <https://10.1007/s40273-018-0738-y>

19. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net. *Blood*. 2019;133(15):1630-43. DOI: <https://10.1182/blood-2019-01-894980>
20. Mi JQ, Chen SJ, Zhou GB, Yan XJ, Chen Z. Synergistic targeted therapy for acute promyelocyticleukaemia: a model of translational research in human cancer. *J Intern Med*. 2015;278(6):627-42. DOI: <https://10.1111/joim.12376>

### **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Gustavo Barroso Sánchez:* Realizó recopilación y selección de las referencias bibliográficas relevantes para la revisión. Contribuyó en la confección y redacción del artículo, en el análisis científico de su contenido y en la revisión y aprobación de la versión final a publicar.

*Carlos Hernández Padrón:* Realizó aportes importantes en el análisis científico del contenido y en la revisión crítica y aprobación de la versión final a publicar.