

NUEVAS OPCIONES TERAPEÚTICAS PARA GIST

La inhibición farmacológica de la proteína kit activa la señalización de met en los tumores del estroma gastrointestinal.

Jerry Call
Director Científico
The Life Raft Group

Traducción: Adriana De Groot
Fundación GIST Chile

El doctor Ronald DeMatteo, en colaboración con otros médicos del Hospital Memorial Sloan Kettering de Estados Unidos, ha publicado un nuevo y potencialmente IMPORTANTE estudio titulado: “*Pharmacological inhibition of KIT activates MET signaling in gastrointestinal stromal tumors*” (La inhibición farmacológica de la proteína KIT activa la señalización de MET en los tumores del estroma gastrointestinal). Puede consultar el artículo completo en inglés en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25836719>

El grupo del doctor DeMatteo encontró que el tratamiento con imatinib (Glivec) activa otro receptor llamado MET (también conocido como c-MET). Encontraron que el receptor MET se activa en una línea celular resistente al imatinib y luego verificaron que lo mismo sucedía en múltiples muestras de tejidos humanos con GIST avanzados. Encontraron que el imatinib aumentaba la expresión de receptores MET activados en líneas celulares humanas con GIST sensible al imatinib y también en modelos de GIST en ratones genéticamente modificados.

El grupo encontró que la inhibición del MET, ya sea con siRNA (*knockdown* de genes o atenuación génica) o un inhibidor del MET, crizotinib (que se utiliza en algunos tipos de cáncer al pulmón), resultaba tóxica para las líneas celulares resistentes al imatinib y que la combinación de imatinib más crizotinib era más efectiva que solo el imatinib en múltiples modelos preclínicos de GIST. Su conclusión fue que: “...la activación del receptor MET ocurre en los tumores GIST y la regulación al alza de los receptores MET puede contribuir a la resistencia al imatinib in vivo. Es más, apuntar hacia los receptores MET es una estrategia prometedora tanto para el tratamiento de los GIST sensibles como para los resistentes al imatinib”.

En sus conclusiones, los autores acotan: “...Dado que la mayoría de los pacientes que desarrollan resistencia al imatinib con el tiempo también experimentan la progresión de la enfermedad con los tres inhibidores de la tirosina quinasa que han sido aprobados hasta el momento: imatinib, sunitinib y regorafenib, es urgente contar con opciones terapéuticas adicionales y nuestros hallazgos tienen una RELEVANCIA CLÍNICA INMEDIATA” (he agregado las mayúsculas para enfatizar el punto). ¿Por qué es de relevancia inmediata? Porque después de que los medicamentos aprobados dejan de funcionar, se continúa tratando a muchos pacientes GIST con medicamentos cuyo uso no ha sido aprobado para ese propósito. Además del inhibidor selectivo del receptor MET, el crizotinib, el grupo del Hospital Memorial Sloan Kettering también experimentó con otra droga, el cabozantinib. El cabozantinib no solo inhibe los receptores MET, sino que también es un POTENTE inhibidor de la proteína KIT y ya ha sido aprobado por la FDA de Estados Unidos para su uso en otro cáncer, el cáncer medular tiroideo. En los experimentos realizados por el grupo, el

cabozantinib (su nombre comercial es Cometriq) ha demostrado tener profundos efectos antitumorales en múltiples modelos preclínicos, incluyendo tanto GIST sensibles como resistentes al imatinib. Es importante destacar que este es el segundo grupo de investigación GIST de primera línea en publicar resultados similares con cabozantinib (María Debiec-Rychter, miembro del equipo de investigación de LRG, publicó resultados similares en un poster presentado ante el Congreso 2013 de la Sociedad de Oncología del Tejido Conectivo).

Mientras se desarrolla el estudio clínico (en Europa) sobre GIST que está programado realizarse con cabozantinib, me gustaría agregar que, en teoría, se podría recetar para pacientes que son resistentes a las drogas aprobadas. Si los seguros médicos pagarían o no por su uso es otro cantar, pero...

Si yo fuera un paciente GIST (limitémonos por ahora a las mutaciones en la proteína KIT) y tuviera resistencia al Glivec, Sutent, Stivarga y quizá también al ponatinib, el cabozantinib sería mi siguiente elección, aunque hasta donde yo sé, todavía no ha sido estudiado en pacientes con GIST. Advierto que no estoy muy familiarizado con los efectos secundarios; los problemas existentes aunados a los efectos secundarios esperados podrían sugerir un medicamento distinto para algunos pacientes.

Jerry Call

Director Científico

The Life Raft Group

Teléfono: (303) 835-1745

Correo electrónico: jcall@liferaftgroup.org<mailto:jcall@liferaftgroup.org>