

# Εναλλακτική Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας με τη Χρήση του Αναστολέα Μεταγωγής Μηνυμάτων STI-571

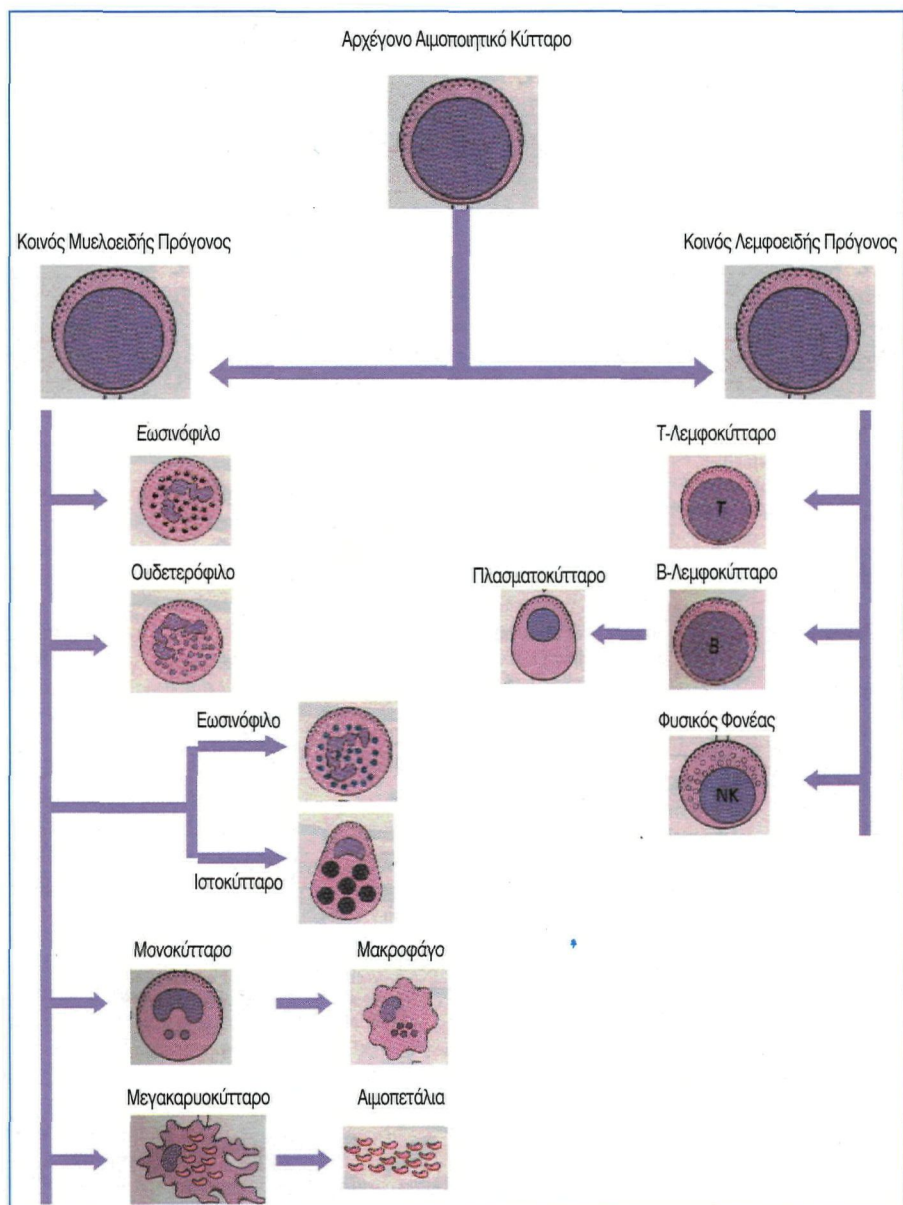
Βασίλειος Κ. Ζουμπουρλής, Δήμητρα Παπαευαγγελίου, Σύλβια Σολακίδη  
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας

**Η** προσπάθεια δημιουργίας συνθετικών αναστολέων των οδών μεταγωγής μηνυμάτων οδήγησε στην παραγωγή του αναστολέα STI-571 της κινάσης της τυροσίνης bcr-abl, η οποία εμπλέκεται στο πρωταρχικό κυτταρογενετικό γεγονός που προκαλεί τη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ). Ο αναστολέας STI-571 αποτελεί τη δραστική ουσία φαρμακευτικού σκευάσματος που βρίσκεται στην τρίτη φάση των κλινικών δοκιμών. Τα εξαιρετικά του αποτελέσματα σε ασθενείς με ΧΜΛ οδήγησαν στην ευρεία κυκλοφορία του σκευάσματος με την έγκριση του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων σε συντομότερο χρονικό διάστημα από ό,τι συνηθίζεται.

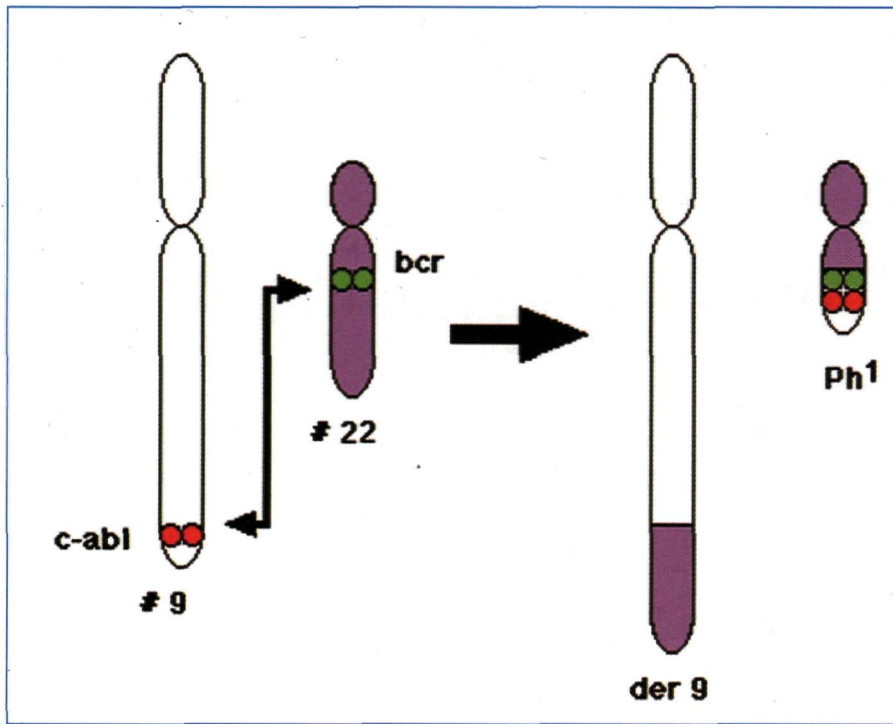
## Εισαγωγή

Ο όρος «λευχαιμία» αναφέρεται σε λευκοκύτταρα του αίματος που πολλαπλασιάζονται χωρίς να υπόκεινται στον έλεγχο ρυθμιστικών μηχανισμών. Από τους διαφορετικούς τύπους λευκοκυττάρων, που διέρχονται ποικίλα στάδια ωρίμανσης, προκύπτουν οι δύο κύριες μορφές χρόνιας ή οξείας λευχαιμίας, η μυελογενής και η λεμφογενής (Εικόνα 1).

Οι χρόνιες λευχαιμίες παρουσιάζονται κυρίως στη μέση ηλικία, χαρακτηρίζονται από αυξημένη λευκοκυττάρωση και καλά διαφοροποιημένα κύτταρα του αίματος. Κλινικά, ο ασθενής παρουσιάζει αύξηση του όγκου του σπλήνα και του ήπατος, κόπωση, ανορεξία και απώλεια βάρους. Συνήθως, οι ασθενείς καταλήγουν σε 4 έως 6 έτη, λόγω αναιμίας και δευτερογενών λοιμώξεων. Η πιο συνηθισμένη μορφή είναι η *Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία*. Η ασθένεια αναπτύσσεται σε αρχέγονο κύτταρο του μυελού των οστών, που είναι πρόγονος των κοκκιοκυττάρων και των μεγακαρυοκυττάρων. Γι' αυτό οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων και κοκκιοκυττάρων, ιδιαίτερα βασεοφίλων και ουδετεροφίλων. Η ΧΜΛ αποτελεί διφασική ή τριφασική ασθένεια. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ένα αρχικό στάδιο, κατά το οποίο η κατάσταση τους παραμένει



Εικόνα 1. Πορεία ωρίμανσης των κυττάρων που συμμετέχουν στην ανοσολογική αντίδραση. Τα αιμοποιητικά κύτταρα προέρχονται από πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών. Τα εωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, βασεόφιλα και ιστοκύτταρα είναι γνωστά ως κοκκιοκύτταρα.



Εικόνα 2. Αμοιβαία μετατόπιση ανάμεσα στα χρωμοσώματα 9 και 22 οδηγεί στη δημιουργία του χρωμοσώματος της Φιλαδέλφειας που περιέχει το υβριδικό γονίδιο *abl-bcr*.

σταθερή. Πρόκειται για τη χρόνια φάση, που διαρκεί συνήθως από 3 έως 6 έτη και έχει ως κύρια συμπτώματα έντονη κόπωση και μικρή αύξηση του αριθμού των λευχαιμικών κυττάρων. Στη συνέχεια, η νόσος εξελίσσεται προς την επιταχυνόμενη φάση και τη βλαστική κρίση, κατά την οποία τα λευχαιμικά κύτταρα παράγονται σε μεγάλες ποσότητες. Στα προχωρημένα στάδια της ασθένειας, τα λευχαιμικά κύτταρα δεν φτάνουν στο στάδιο της ωρίμανσης, με αποτέλεσμα κατά τη βλαστική κρίση να απαντώνται στον μυελό και στην κυκλοφορία του αίματος κυρίως μυελοβλάστες ή λεμφοβλάστες, όπως συμβαίνει στην Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία. Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς περνούν απευθείας από τη χρόνια φάση στη βλαστική κρίση. Από ΧΜΛ προσβάλλονται κάθε χρόνο 1-2 άτομα ανά 100.000 κατοίκους.

### Μοριακή βιολογία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας

Παρ' ότι η ασθένεια περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1845, το πρώτο σημαντικό βήμα για την κατανόησή της έγινε το 1960, όταν οι Nowell και Hungerford ανίχνευσαν στα λευχαιμικά κύτταρα μια σημαντική κυτταρογενετική ανωμαλία, που ονομάστηκε «Χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας» (Ph). Το χρωμόσωμα συνδέθηκε με γενετικά γεγονότα που προκαλούν τη ΧΜΛ, η οποία έγινε ο πρώτος τύπος καρκίνου του ανθρώπου στον οποίο έγινε δυνατή η συσχέτιση συγκεκριμένης χρωμοσωμικής ανωμαλίας με την παθογένεση της νόσου. Μετά από αυτή την αποκάλυψη έγιναν σημαντικά βήματα για την κατανόηση της μοριακής βιολογίας της ΧΜΛ, με αποτέλεσμα να γνωρίζουμε σήμερα με σαφήνεια πολλές από τις γονιδιακές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα<sup>1</sup>.

Το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας εντοπιζε-

ται αποκλειστικά στα λευχαιμικά κύτταρα. Πρόκειται για μια αμοιβαία μετατόπιση ανάμεσα στα χρωμοσώματα 9 και 22 [t(9;22)], η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους του χρωμοσώματος 9 και αντίστοιχη μείωση του χρωμοσώματος 22. Το DNA που αποκόπεται από το χρωμόσωμα 9, περιέχει το πρωτοογκογονίδιο *bcr-abl* (Abelson gene), το οποίο κωδικοεύει για μία κινάση της τυροσίνης. Η θραύση στο χρωμόσωμα 22 εντοπίζεται στο μέσο του γονιδίου *bcr* (breakpoint cluster region). Η ένωση των *bcr* και *abl* δημιουργεί το υβριδικό γονίδιο *bcr-abl* και μετατρέπει το χρωμόσωμα 22 σε χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας (Εικόνα 2). Το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας ανιχνεύεται στο 85% των ασθενών με ΧΜΛ, στο 5% η μετατόπιση περιπλέκεται και συχνά περιλαμβάνει και άλλα χρωμοσώματα, ενώ απουσιάζει από το 10% των ασθενών. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, οι ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάσουν επιπρόσθετες χρωμοσωμικές αλλοιώσεις, όπως διπλασιασμό του χρωμοσώματος Ph και τριωμία του χρωμοσώματος 8. Σημειακές μεταλλαγές και ελλείψεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια *p53* και *p16* επίσης συμβάλλουν στην εξέλιξη της ασθένειας<sup>1</sup>.

Το υβριδικό γονίδιο *bcr-abl* κωδικοεύει για τη μη φυσιολογική πρωτεΐνη p210. Τουλάχιστον δύο επιπλέον ισομορφές της πρωτεΐνης μπορούν να προκύψουν ανάλογα με τη θέση της θραύσης του χρωμοσώματος 22. Πρόκειται για τις *p190* και *p230*, που συνήθως παρατηρούνται στην Οξεία Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία και στη Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία, αντίστοιχος. Η *p210* είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που προκαλεί συνεχή ενεργοποίηση κυτταρικών λειτουργιών, οι οποίες φυσιολογικά ενεργοποιούνται μόνο παρουσία κυτταροκινών. Η *p210* φέρει ενεργότητα της κινάσης *abl*, η

οποία παραμένει συνεχώς στην ενεργό μορφή και ενοχοποιείται για τον αυξημένο αριθμό μτώσεων, τη μειωμένη πρόσφυση των κυττάρων στο στρώμα και την εξοκκτώρια ουσία, καθώς και για την απενεργοποίηση των μηχανισμών απόπτωσης στα λευχαιμικά κύτταρα<sup>2</sup>. Οι δράσεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των κυττάρων που φέρουν το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας, καθώς και των άωρων μυελοειδών προγόνων τους. Κατά τη διάρκεια της χρόνιας φάσης της ΧΜΛ τα κύτταρα μπορούν ακόμη να βγουν από τον κυτταρικό κύκλο και να διαφοροποιηθούν προς ώριμα κύτταρα με φυσιολογικές λειτουργίες.

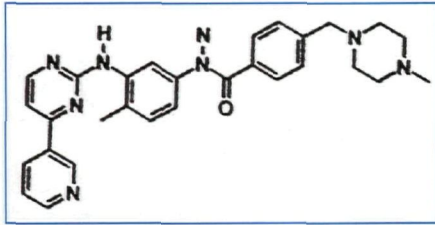
Η παρατεταμένη επιβίωση των λευχαιμικών κυττάρων είναι δυνατόν να οδηγήσει σε περαιτέρω μεταλλαγές σε πρωτο-ογκογονίδια (π.χ. *ras*) ή σε ογκοκατασταλτικά γονίδια (π.χ. *p53*). Οι μεταλλαγές αυτές προκαλούν απότομη αύξηση των μτώσεων του πατρικού κυττάρου και των απογόνων του. Τα θυγατρικά κύτταρα δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν, αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία και ο ασθενής εισάγεται στην κρίσιμη βλαστική φάση της ασθένειας. Τόσο η Χρόνια, όσο και η Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, συνδέονται με την έκφραση της πρωτεΐνης *bcr-abl*.

### Θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας

Η υδροξυουρία είναι το χημειοθεραπευτικό φάρμακο που συνήθως χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χρόνιας φάσης της νόσου. Πρόκειται για ένα κυκλοειδικό αναστολέα της σύνθεσης του DNA με βιολογική δράση στη ΧΜΛ. Οι παρενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν ναυτία, ανορεξία, ατροφία του δέρματος, αλωπεκία, μεγαλοβλαστικές αλλαγές στον μυελό και, σπανιότερα, δερματικά και βλεννώδη έλκη. Σπάνια οδηγεί σε πλήρεις κυτταρολογικές ανταποκρίσεις, αυξάνει όμως σημαντικά τον μέσο όρο επιβίωσης και τη διάρκεια της χρόνιας φάσης της ασθένειας<sup>2</sup>.

Ανοσοθεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΧΜΛ είναι δυνατή με τη χορήγηση ιντερφερόνης Α, μιας γλυκοπρωτεΐνης βιολογικής προέλευσης με αντι-ικικές και αντιβλαστικές ιδιότητες. Οδηγεί σε πλήρη αιματολογική ανταπόκριση το 70-80% περίπου των ασθενών και σε αξιοσημείωτη κυτταρολογική ανταπόκριση το 20-38% εξ αυτών<sup>1</sup>. Παρουσιάζει ήπια τοξικότητα, με τη μορφή συμπτωμάτων γρίπης, που είναι όμως αναστρέψιμα. Σπανιότερα οδηγεί σε κατάθλιψη, απώλεια βάρους και αυτοάνοσες επιπλοκές, όπως υποθυρεοειδισμό. Η συνδυασμένη χορήγηση ιντερφερόνης Α και κυτταραβίνης σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΧΜΛ μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη Α, καθώς όμως και μεγαλύτερη τοξικότητα<sup>3</sup>.

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, από αδελφούς ή μη αδελφούς δότες, αποτελεί σήμερα τη μόνη τεκμηριωμένη θεραπεία της ΧΜΛ. Ασθενείς στους οποίους γίνεται η μεταμόσχευση κατά τη διάρκεια της χρόνιας φάσης ή στον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση, παρουσιάζουν τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης (50-80%) και τα μικρότερα πο-



Εικόνα 3. Χημική δομή του αναστολέα STI-571.

σοστά υποτροπών (10%). Αντιθέτως, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους οποίους η μεταμόσχευση πραγματοποιήθηκε κατά την επιταχυνόμενη φάση ή τη βλαστική κρίση, δεν υπερβαίνουν το 40% και 15% αντιστοίχως, ενώ τα ποσοστά υποτροπών ανέρχονται στο 60%. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση υποτροπών, είναι η ηλικία του ασθενούς και η διάρκεια του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μεταξύ διάγνωσης και μεταμόσχευσης<sup>2</sup>.

Η αυτογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων βασίζεται στη διαπίστωση, ότι στον μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα ενός μικρού αριθμού ασθενών με ΧΜΛ συνυπάρχουν καλοήθεις και κακοήθεις αιμοποιητικοί προγονικοί πληθυσμοί. Με την αυτογενή μεταμόσχευση μπορεί να επιτευχθούν μερική ή πλήρης κυτταρολογική ύφεση και παράταση της επιβίωσης, ενώ οι επιπλοκές και η θνησιμότητα μειώνονται σε σύγκριση με τις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις. Η ωφέλεια για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση, δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί. Πιστεύεται ότι δεν είναι η ίαση, αλλά η προπαρασκευασία των ασθενών για μετέπειτα χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία<sup>2</sup>.

Η αναφορά στις θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με ΧΜΛ οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι είναι επιτακτική η ανάγκη εύρεσης νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων, που θα μπο-

ρούσαν να χρησιμοποιηθούν είτε ως μονοθεραπεία είτε για την προπαρασκευασία των ασθενών, με στόχο μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της μετέπειτα αλλογενούς μεταμόσχευσης. Μελέτες Μοριακής Βιολογίας έχουν οδηγήσει στην ταυτοποίηση μορίων-θεραπευτικών στόχων. Η κινάση της τυροσίνης bcr-abl, η οποία εντοπίζεται στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών και έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου, αποτελεί δυνητικό θεραπευτικό στόχο. Έχουν σχεδιαστεί, λοιπόν, συνθετικοί αναστολείς έναντι αυτής της κινάσης της τυροσίνης, οι οποίοι φιλοδοξούν να αποτελέσουν εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις για τη ΧΜΛ, αλλά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και σε άλλες νόσους όπου εντοπίζεται η μετατόπιση t(9;22). Για παράδειγμα, οι αναστολείς Targeva και Iressa είναι πιθανόν να έχουν δράση σε ασθενείς με καρκίνο των πνευμόνων ή καρκίνο του στομάχου και του προστάτη, αντιστοίχως. Οσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΜΛ, ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει για τον αναστολέα STI-571.

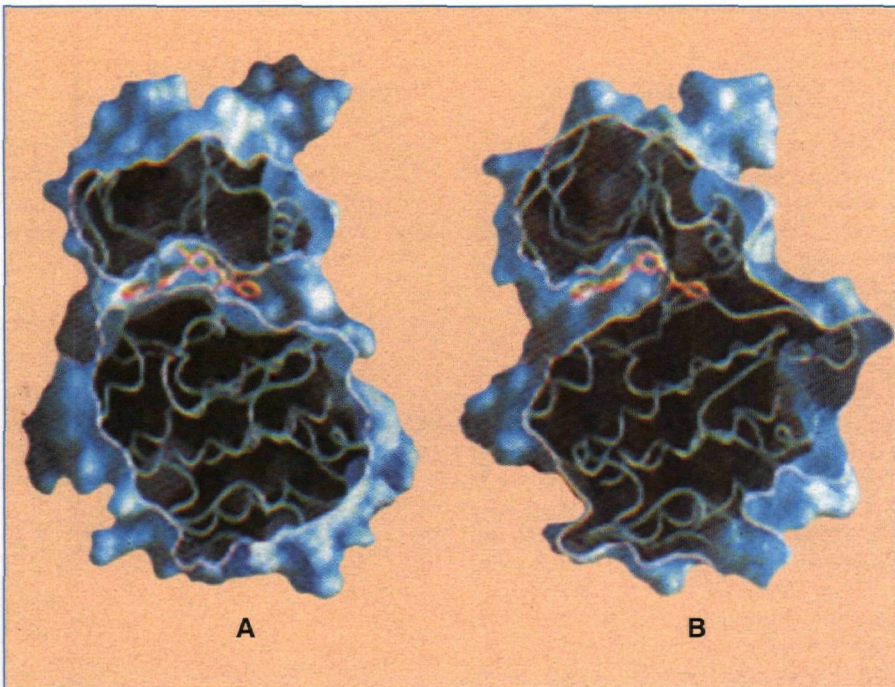
### STI-571: Ένας συνθετικός αναστολέας της κινάσης abl

Ο Καθηγητής Β. Druker του Πανεπιστημίου του Oregon απέδειξε το 1993, ότι το μικρό μόριο STI-571, μία 2-φαινυλαμινο-πυριμιδίνη, είναι αναστολέας μεταγωγής μηνυμάτων, που δρα επιλεκτικά και αποτελεσματικά έναντι της πρωτεΐνης bcr-abl (Εικόνα 3). Οι αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών προσδένονται στη θέση δέσμευσης ATP της καταλυτικής περιοχής. Άλλοι αναστολείς χρησιμοποιούν την περιορισμένη ποικιλία αλληλουχιών γύρω από τη θέση πρόσδεσης του ATP, καθώς και τις διαφορές χωροδιάταξης μεταξύ των ενεργών και των ανενεργών μορφών των κινασών. Ο αναστολέας STI-571 παρουσιάζει υψηλή συγγένεια προς την

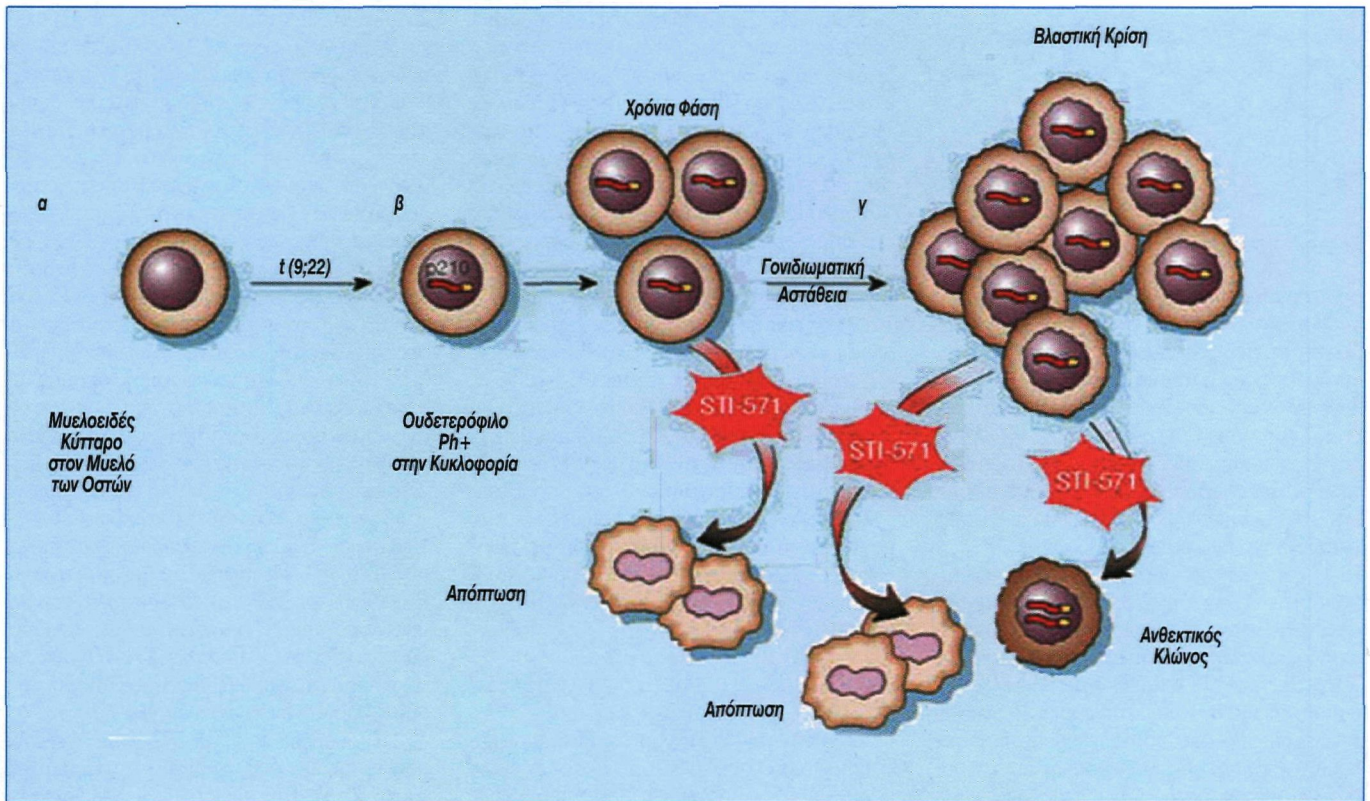
κινάση abl. Μελέτες με κρυσταλλογραφία ακτίνων X αποκάλυψαν την τρισδιάστατη δομή του συμπλόκου αναστολέα-πρωτεΐνης. Η κινάση abl διαθέτει ένα βρόχο ενεργοποίησης, στον οποίο προσδένεται μία φωσφορική ομάδα, με αποτέλεσμα την αλλαγή της χωροδιάταξης του ενζύμου, ώστε αυτό να ενεργοποιείται και να φωσφορυλιώνει τις πρωτεΐνες-στόχους του, μεταφέροντας μία φωσφορική ομάδα από το ATP. Η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου αναστολέα-πρωτεΐνης αποκάλυψε, ότι ο STI-571 προσδένεται στην ανενεργό χωροδιάταξη της κινάσης abl. Το γεγονός αυτό είναι πιθανόν να εμποδίσει την πρόσδεση φωσφορικής ομάδας, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της κινάσης στην ανενεργό μορφή. Ο αναστολέας καταλαμβάνει τη θέση πρόσδεσης της αδενίνης του ATP, επεκτείνεται μέσα στην καταλυτική περιοχή και ένα τμήμα του τοποθετείται κάτω από το αμινοτελικό άκρο του βρόχου ενεργοποίησης της κινάσης, με το οποίο αλληλεπιδρά άμεσα. Στη θέση πρόσδεσης του ATP και στον βρόχο ενεργοποίησης της κινάσης abl εντοπίζονται αμινοξέα απαραίτητα για την πρόσδεση του STI-571, όπως είναι η θρεονίνη, η οποία δημιουργεί ισχυρούς δεσμούς υδρογόνου με τον αναστολέα<sup>2</sup>.

Η πρόσδεση του STI-571 στην ανενεργό μορφή της κινάσης ερμηνεύει την ειδικότητα του αναστολέα ως προς την abl, αφού αξιοσημείωτες χωροδιαταξικές διαφορές εντοπίζονται μόνο μεταξύ των ανενεργών μορφών των κινασών. Ο STI-571 αναστέλλει, εκτός από την κινάση abl, μικρό αριθμό άλλων κινασών, όπως είναι η c-Kit και η κινάση της τυροσίνης για τον PDGF (Platelet-Derived Growth Factor - Αυξητικός Παράγοντας των Αιμοπεταλίων). Αντίθετα, αδυνατεί να προσδεθεί στην ενεργό μορφή της κινάσης Src, η οποία επίσης έχει ογκογόνιο δράση (Εικόνα 4).

Το 1999 ολοκληρώθηκε η πρώτη φάση των κλινικών δοκιμών του αναστολέα STI-571, σε ασθενείς που βρίσκονταν τόσο στη χρόνια φάση της ΧΜΛ, όσο και στη βλαστική κρίση. Παρατηρήθηκε πλήρης αιματολογική ανταπόκριση στο 98% των ασθενών που έλαβαν per os ημερήσια δόση αναστολέα >300mg. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογικούς αριθμούς των κυττάρων του αίματος, γεγονός που υποδεικνύει ύφεση της λευκαϊμίας<sup>2</sup>. Αντίθετα από την παραδοσιακή χημειοθεραπεία, που είναι τοξική και για τα υγιή κύτταρα, ο STI-571 δρα μόνο έναντι των λευκαϊμικών κυττάρων και προκαλεί ελάχιστες παρενέργειες, όπως ναυτία, μυϊκές κράμπες, εξανθήματα και διάρροια. Ενώ όμως η ανταπόκριση στη χρόνια φάση ήταν συνεχής, η ύφεση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που βρίσκονταν στη φάση της βλαστικής κρίσης, διήρκεσε από 2 έως 6 μήνες, παρά τη συνεχιζόμενη χορήγηση του αναστολέα (Εικόνα 5). Η δεύτερη φάση των κλινικών δοκιμών (2001) επιβεβαίωσε τα ευρήματα της πρώτης φάσης, καθώς όλοι οι ασθενείς με ΧΜΛ παρουσίασαν αιματολογική ύφεση, και κάποιιοι από αυτούς και κυτταρολογική ύφεση. Στην τρίτη φάση των κλινικών δοκιμών, που βρίσκεται σε εξέλιξη, συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα του STI-571 με τις θεραπευτικές επιδόσεις του συνδυασμού ιντερφερόνης Α-κυτταραβίνης<sup>2</sup>. Αν και τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα υστερούν σε σχε-



Εικόνα 4. Πρόσδεση του αναστολέα STI-571 (κίτρινο) στην ανενεργό μορφή της πρωτεΐνης Abl (Α). Αδυναμία πρόσδεσης στην ογκογόνιο κινάση Src (Β).



Εικόνα 5. Παρέμβαση του αναστολέα STI-571 στην εξέλιξη της ΧΜΛ. Ασθενείς που βρίσκονται στη χρόνια φάση της νόσου, ανταποκρίνονται στη χορήγηση του αναστολέα (που προσδένεται και απενεργοποιεί την p210), ενώ ασθενείς που βρίσκονται στη βλαστική κρίση, υποτροπιάζουν μετά από μία αρχική περίοδο ανταπόκρισης.

ση με τα αντίστοιχα της πρώτης φάσης, εντούτοις παραμένουν εντυπωσιακά, αφού στο 93% των ασθενών, σύμφωνα με πρόσφατα αποτελέσματα, ο αριθμός των λευκοκυττάρων επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Πρόσφατα αναζητήθηκε ο μηχανισμός που οδηγεί σε υποτροπή τους ασθενείς που αρχικά ανταποκρίνονται σε θεραπεία με STI-571. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές και μοριακές αναλύσεις σε κλινικό υλικό ασθενών που υποτροπίασαν. Η ανθεκτικότητα στον αναστολέα συνδέθηκε, σε όλες τις περιπτώσεις που ελέγχθηκαν, με την επανενεργοποίηση της πρωτεΐνης bcr-abl, δηλ. με την αποκατάσταση της οδού μεταγωγής μηνυμάτων στην οποία αυτή συμμετέχει. Διαπιστώθηκε ότι η πρωτεΐνη Crkl φωσφορυλιώνεται από την bcr-abl, προσδένεται απευθείας σε αυτή και δραματίζει σημαντικό ρόλο στον μετασχηματισμό των λευκοκυττάρων, συνδέοντας λειτουργικά την κινάση με μόρια-τελεστές που ακολουθούν στην οδό μεταγωγής μηνυμάτων. Η φωσφορυλίωση της Crkl ελαττώνεται όσο χρόνο ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία με STI-571, όμως αυξάνεται σε περίπτωση υποτροπής. Επομένως, η εξέλιξη της ΧΜΛ σε ασθενείς που αρχικά ανταποκρίνονται στον αναστολέα, σχετίζεται με την ανάπτυξη κλώνων μη ευαίσθητων στο STI-571 όπου δεν αναστέλλεται η κινάση bcr-abl. Περαιτέρω μελέτες απέδειξαν ότι μία σημειακή μεταλλαγή οδηγεί στην αντικατάσταση της θρεονίνης από ισολευκίνη στη θέση 315 της abl. Η μεταλλαγή ανιχνεύθηκε στους 6 από τους 9 ασθενείς που εξετάστηκαν, και πιστεύεται ότι είναι ικανή να προσδώσει ανθεκτικότητα των λευχαιμικών κυττάρων στον αναστολέα.

Στους υπόλοιπους 3 ασθενείς η ανθεκτικότητα στον αναστολέα συσχετίστηκε με σταδιακή ενίσχυση του γονιδίου bcr-abl. Διαπιστώθηκε ότι τα επιπλέον αντίγραφα του γονιδίου έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή ποσότητας πρωτεΐνης, για την αναστολή της οποίας δεν επαρκεί το ποσό του STI-571 που χορηγείται. Τα ευρήματα αυτά αποκαλύπτουν ότι η ΧΜΛ, ένας γενετικά πολύπλοκος καρκίνος του ανθρώπου, εξαρτάται από ένα αρχικό ογκογόνο γεγονός, τη μετατόπιση t(9;22).

### Φαρμακευτική χορήγηση του αναστολέα STI-571

Ο αναστολέας STI-571 είναι η δραστική ουσία φαρμακευτικού σκευάσματος που κυκλοφορεί με την έγκριση του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων. Η θεραπεία με το φαρμακευτικό αυτό σκεύασμα ενδείκνυται για ασθενείς με ΧΜΛ των οποίων τα λευχαιμικά κύτταρα είναι θετικά για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας. Από τη θεραπεία είναι δυνατόν να ωφεληθούν ασθενείς που διανύουν τη χρόνια φάση της νόσου και στους οποίους έχει αποτύχει η θεραπεία με ιντερφερόνη Α, καθώς και ασθενείς στη φάση της επιτάχυνσης ή στη βλαστική κρίση. Περίπου 5.000 ασθενείς με ΧΜΛ λαμβάνουν σήμερα, πειραματικά, το σκεύασμα. Παράλληλα γίνονται έρευνες για τις επιδράσεις του αναστολέα σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, των πνευμόνων, του εγκεφάλου και του στομάχου. Ειδικότερα, η δεύτερη φάση των κλινικών δοκιμών σε 30 ασθενείς με στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος (στους οποίους εντοπίζεται η κινάση c-Kit) έδειξε βελτίωση στο 89% εξ αυτών.

Από όσα αναφέρθηκαν, πιστεύουμε ότι γίνονται σαφή τα θεραπευτικά πλεονεκτήματα του STI-571, ο οποίος πιστεύεται ότι θα μπορούσε να βοηθήσει τους ασθενείς με ΧΜΛ. Εντούτοις, η διαπίστωση ανάπτυξης ανθεκτικότητας στον αναστολέα καθιστά επιθυμητή τη σύνθεση και άλλων αναστολέων μεταγωγής μηνυμάτων, που πιθανόν θα χορηγούνται παράλληλα προς τον STI-571. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί, ότι ο συγκεκριμένος αναστολέας ανοίγει νέους δρόμους όχι μόνο στην αντιμετώπιση της ΧΜΛ, αλλά και άλλων τύπων καρκίνου, αφού αποτελεί παράδειγμα επιτυχούς θεραπευτικής χορήγησης συνθετικού αναστολέα που στοχεύει ειδικά σε μέλος οδού μεταγωγής μηνυμάτων στο κύτταρο. Αντίστοιχοι αναστολείς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά προς τις καθιερωμένες αντινεοπλασματικές θεραπείες.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. T.I. Mughal, J.M. Goldman: Chronic myeloid leukaemia. STI-571 magnifies the therapeutic dilemma. *European Journal of Cancer* 2001, 37: 561-568.
2. C.G. Brunstein, P.B. McClave: The biology and treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncology* 2001, 15: 23-31.
3. R. Hehlmann, A. Hochhaus, U. Berger, A. Reiter: Current trends in the management of chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 2000, 79: 345-354.
4. T. Schindler, W. Bornmann, P. Pellicena, W.T. Miller, B. Clarkson, J. Kuriyan: Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson Tyrosine Kinase. *Science* 2000, 289: 1938-1942.
5. M.E. Gorre, M. Mohammed, K. Ellwood, N. Hsu, R. Paquette, P.N. Rao, C.L. Sawyers: Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by bcr-abl gene mutation or amplification. *Science* 2001, 293: 876-880.