**DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA AO MESILATO**

socepis1@gmail.com Sociedade Cearense de Pesquisa e Inovações em Saúde

**DE IMATINIBE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA**

**Barretto, L H K1; Band, T S**1**; Pinto, L N L**1**; Barbosa, K F**1

1 Acadêmicos de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques

(luisahaase@yahoo.com.br)

**Resumo:** O Imatinibe (IM) é um derivado do 2-fenil-amino-pirimidina que atua como um inibidor de diversas proteínas de sinalização. O mesilato de imatinibe é considerado como droga de primeira linha no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) em pacientes recém diagnosticados, uma vez que este é inibidor da enzima tirosino quinase ABL, responsável por induzir remissão hematológica e citogenética na LMC. No entanto a monoterapia com os TKI´s tem sido amplamente relacionada com o surgimento de resistências e, consequentemente, pior prognóstico e maior taxa de mortalidade nesses pacientes. Nesse sentido surgiram os inibidores de tirosina quinase (TKI´s) de segunda e de terceira geração. A resistência à terapia geralmente é multifatorial, e pode ser considerada primária, quando o paciente nunca apresentou resposta ao tratamento, ou secundária, quando ocorre perda da resposta adquirida. As causas de resistência secundária são mais conhecidas. A mais frequente é a perda de inibição do BCRABL, resultante da presença de mutações do gene ABL, presente em 50%-90% dos casos resistentes. O objetivo desse estudo foi analisar o desenvolvimento de resistência ao mesilato de Imatinibe em pacientes que apresentam LMC.

**Palavras-chave/Descritores:** Imatinibe. Resistência. Leucemia Mieloide Crônica.

**Área Temática:** Tema livre

1. **INTRODUÇÃO**

O Imatinibe (IM) é um derivado do 2-fenil-amino-pirimidina que atua como um inibidor de diversas proteínas de sinalização. Sua ação inibitória acomete o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), o receptor do fator de célula tronco (SCF), o receptor de tirosina-quinase (KIT), os receptores do domínio de discoidina (DDR1 e DDR2) e o receptor do fator estimulante de colônia (CSF-1R). Apesar disso, o IM não age em outras tirosinas quinases como as da família Src quinase, nem na mutação T315I de Abl.

A resistência à terapia geralmente é multifatorial, e pode ser considerada primária, quando o paciente nunca apresentou resposta ao tratamento, ou secundária, quando ocorre perda da resposta adquirida. Além disso, a resistência é mais frequente em fases avançadas da doença e pode ser classificada como hematológica citogenética e molecular.

As causas de resistência secundária são mais conhecidas. A mais frequente é a perda de inibição do BCRABL, resultante da presença de mutações do gene ABL, presente em 50%-90% dos casos resistentes. O IM se liga e estabiliza uma conformação inativa da quinase na qual a alça de ativação encontra-se em uma posição fechada, inibindo o BCRABL. (PAGNANO, 2008)

A concentração plasmática do fármaco depende da sua metabolização hepática pelo sistema do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP3A5) e pode ser exacerbada ou diminuída por certos medicamentos. Dexametasona, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína são indutores do sistema P450 logo, diminuem o nível plasmático de IM. Já outras drogas como eritromicina, cetoconazol, azitromicina, amiodarona e fluoxetina, são inibidores do sistema P450, portanto, aumentam o nível plasmático de IM. (ALVES, 2009)

Este medicamento possui indicação principalmente para uso em pacientes com LMC em fase aguda, em fase acelerada ou em fase crônica resistentes ou, ainda, para pacientes intensamente intolerantes a IFN-α. O uso do IM em outras fases da doença, como na fase blástica, possui resultados muito inferiores na evolução da doença e impacto reduzido na sobrevida dos pacientes.

A partir de diferentes estudos feitos com pacientes com LMC submetidos ao tratamento com o IM, notou-se uma melhora na taxa de sobrevida, particularmente no grupo fase acelerada, cujos pacientes obtiveram boa resposta hematológica e citogenética, sendo capazes de induzir respostas citogenéticas completas, eliminando as células Ph+ em pacientes com LMC em fase crônica e acelerada.

O IM costuma ser bem tolerado quando utilizado, no entanto, pode possuir efeitos adversos como retenção hídrica, diarreia, perda de apetite, distensão abdominal, náuseas e vômitos, cefaleia, rash, edema, tontura e cansaço. Mais raramente é possível haver efeitos adversos mais graves como insuficiência cardíaca, mielo-supressão e alterações da função hepática.

O objetivo desse estudo foi analisar o desenvolvimento de resistência ao mesilato de Imatinibe em pacientes que apresentam leucemia mieloide crônica.

1. **METODOLOGIA**

Este trabalho foi realizado através da pesquisa bibliográfica de publicações obtidas na internet, por meio dos sites Scielo e Pubmed, no mês de junho de 2019. Foram selecionados seis artigos para compor essa revisão literária.

Os descritores utilizados no Scielo foram “Imatinibe” “and” “Leucemia Mieloide Crônica” e apareceram 37 resultados. Em seguida, foram adicionados os critérios de seleção de idioma “português”, “or”, “inglês”, área temática “ciências da saúde”, tipo de literatura “artigos” “and” “citável” e coleção “Brasil”. Com isso, a busca foi restringida a 33 resultados. Dentre esses, selecionei de forma aleatória três artigos para compor o desenvolvimento deste trabalho.

No banco de dados da Pubmed usamos os descritores “Imatinib” “and” “chronic myeloid leucemia” e foram encontrados 6.847 resultados. Estabelecemos como critério de exclusão os trabalhos realizados antes de 2010, restando 3.978 resultados. Dentre esses, selecionei de forma aleatória outros três artigos para compor o desenvolvimento deste trabalho.

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Para fundamentar o desenvolvimento desse tema foi realizada uma contextualização sobre o IM, sua função e mecanismo de atuação, para então poder analisar as diversas obras literárias que mencionam o desenvolvimento de resistência e seu papel na terapia farmacológica combinada. O IM é um inibidor da enzima tirosino quinase ABL responsável por induzir remissão hematológica e citogenética na LMC. O medicamento em questão possui alto potencial inibitório do gene BCR-ABL, pois liga-se próximo ao sítio de ligação do ATP na enzima, mudando sua conformação e impedindo a utilização do ATP. Essa inibição leva a uma diminuição das cascatas de sinalização que levariam à proliferação celular e, portanto, à gênese da leucemia. Além disso, induz à apoptose tanto em linhagens celulares BCR-ABL, quanto em células leucêmicas novas de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia (Ph) positivo.

A inibição da tirosino quinase BCR-ABL também leva à uma internalização desse receptor para dentro do núcleo, onde é incapaz de realizar sua função antiapoptótica. Somado a isso, o medicamento também inibe as proteínas ABL de células não cancerosas. Essas células, no entanto, possuem outros tipos de proteínas tirosino quinase capazes de manter seu funcionamento, mesmo com a inibição das ABL, diferentemente de algumas células cancerosas, que dependem apenas da ação da tirosino quinase ABL.

Estudos realizados desde 2010 apontam que o mesilato de imatinibe é considerado droga de primeira linha no tratamento da LMC em pacientes recém diagnosticados, no entanto, a monoterapia com os TKI´s tem sido amplamente relacionada com o surgimento de resistências e, consequentemente, pior prognóstico e maior taxa de mortalidade nesses pacientes. Dessa forma, a terapêutica combinada surgiu como uma estratégia visando superar essa resistência e possibilitar o tratamento da LMC. (ZHANG, 2010) (KAYASTHA, 2017)

Souza (2008) e Azevedo et al. (2017) realizaram trabalhos científicos mencionando os inibidores de tirosina quinase (TKI´s) de segunda e de terceira geração. Os TKI´s de segunda geração aprovados para o tratamento da LMC até o momento são o nilotinibe e o dasatinibe. O nilotinibe liga-se à proteína ABL na conformação inativa, demonstrando, potência e seletividade cerca de 20 a 50 vezes maior que o IM. O dasatinibe por sua vez é um potente inibidor capaz de se ligar tanto à conformação ativa quanto à inativa de BCR- ABL. Estudos recentes têm demonstrado que tanto o nilotinibe quanto o dasatinibe parecem ser igualmente ativas contra todas as mutações conhecidas que promovem resistência ao IM, exceto a T315I, logo, nenhum desses inibidores de segunda geração apresentam eficácia no combate à resistência resultante desse mutante. Visando superar a resistência advinda do mutante T315I surgem então os inibidores de terceira geração como o bosutinibe e ponatinibe.

No entanto, Pagnano (2008) afirma que a mutação T315I é resistente a outros inibidores de segunda e terceira geração, além de ser frequentemente identificada em pacientes não responsivos ou com perda de resposta aos novos inibidores, devido à seleção de clones resistentes. Esses pacientes seriam candidatos a uma indicação mais precoce de transplante de medula ou em estudos clínicos de novas drogas sensíveis a essa mutação.

O estudo de Zhang et al. (2010) demonstrou que a terapia combinada do IFN- α com o IM tem alcançado respostas mais satisfatórias em pacientes resistentes do que com o uso do mesmo isoladamente levando a uma resposta molecular melhorada. Temos também estudos sugerindo que a combinação do IM com um inibidor da Histona Desacetilase (HDACi) induz apoptose nas células progenitoras quiescentes da LMC resistentes à monoterapia com o IM. O Panobinostat (LBH-589) é um exemplo de inibidor da HDACi e age por meio da degradação de BCR-ABL, inibindo sua proliferação em doentes com LMC. Portanto, a associação deste fármaco ao IM potencializa a sua ação no tratamento da LMC e visa tratar pacientes com relatos de resistência.

Vale ressaltar que os mecanismos dessa resistência diferem entre si. Ramachandran et al. (2017) afirmam que a expressão aumentada de UCA1 também aumenta a expressão de MDR1 (Proteína de resistência a múltiplos fármacos) promovendo a resistência ao IM. Além disso, a presença de cromossomo 22 formado por 2 cromossomos Ph idênticos também é um fator causador de resistência à terapia com IM.

 Chhikara et al. (2016) trouxe ainda outro mecanismo de resistência. A entrada do fármaco no interior das células é mediada por uma proteína denominada human organic cation transporter 1 (hOCT1), cujos níveis variam de paciente para paciente. A atividade de influxo da OCT-1 e a capacidade de retenção do IM têm impacto nos níveis séricos e na resposta terapêutica, logo sua baixa expressão também caracteriza uma forma de resistência.

Em 2008, Pagnano afirmou que as mutações podem ocorrer em diversos domínios da quinase, como na alça do fosfato, alça de ativação e domínio catalítico. Mutações que ocorrem em sítios de contato com o fármaco eliminam pontes de hidrogênio críticas para a ligação. As que ocorrem na alça de fosfato impedem que a quinase assuma uma conformação adequada para a ligação do fármaco e, por fim, aquelas da alça de ativação estabilizam uma forma ativa, inacessível para ao IM.

Contudo, Khorashad et al. (2006) observaram que nem sempre a presença de uma mutação explica a resistência. Há casos onde há discordância entre a presença de determinada mutação e os níveis de transcritos BCR-ABL. Alguns pacientes mostraram elevados índices de clones mutantes e boa resposta ao tratamento, com níveis baixos de transcritos BCR-ABL. Por outro lado, houve casos com níveis altos de BCR-ABL e com baixa porcentagem do clone mutante, levando a crer que outros mecanismos estão envolvidos.

Pagnano (2008) concluiu em seu estudo que mutações com baixo grau de insensibilidade ao IM podem responder ao aumento de dose e mutações com alto grau de insensibilidade necessitam mudança no tratamento. Isso ocorre, pois quanto maior a concentração inibitória (IC 50 - índice que avalia o quanto a droga é capaz de inibir a linhagem mutante), mais medicamento é necessário para inibir e, portanto, mais resistente é a mutação.

1. **CONCLUSÃO**

O IM atua inibindo proteínas de sinalização e, com isso, inibe os receptores de tirosina quinase ABL responsáveis por induzir remissão hematológica e citogenética na LMC. Dessa forma, podemos concluir a partir dessa revisão de literatura que ele é uma boa opção no tratamento dessa patologia. No entanto, sua ação não abrange algumas tirosinas quinases, como as da família Src, e nem a mutação T315I da tirosina quinase ABL. Com isso, o IM não consegue tratar todos pacientes que apresentam LMC e pode perder sua ação benéfica com o desenvolvimento de resistência pelo organismo do paciente.

Pode-se concluir que apesar de um fármaco eficaz em muitos casos, sua eficácia aumenta quando associados a tirosinas quinases de segunda e terceira geração, IFN- α ou inibidor da Histona Desacetilase (HDACi). Diversas literaturas puderam auxiliar no desenvolvimento de terapias combinadas para buscar um tratamento mais direcionado à LMC e evitar uma indicação mais precoce de transplante de medula, porém permanece ainda a necessidade de novos estudos a respeito do desenvolvimento de resistência ao IM e como contorná-la.

1. **REFERÊNCIAS**
2. LOPES, Nei R.; ABREU, Maria Theresa C. L. **Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica**. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000600014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em:  06 jun. 2019.
3. IQBAL, Nida; IQBAL, Naaved. **Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963404/>. Acesso em: 19 mai. 2019
4. AZEVEDO, Liviane D. de *et al*. **Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase bcr-abl, utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica**.Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0100-40422017000700791&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 08 jun. 2019.
5. SOUZA, Cármino A. de. **Leucemia Mielóide Crônica: novas drogas em desenvolvimento.** Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1516-84842008000700009&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 06 jun. 2019.
6. ZHANG, Bin *et al.* **Effective targeting of quiescent chronic myelogenous leukemia stem cells by histone deacetylase inhibitors in combination with imatinib mesylate.** Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478526/>. Acesso em: 06 jun. 2019.
7. ALVES, Rita de Cássia S. **Análise de pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência primária ou secundária ao mesilato de imatinibe.** Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000300012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 jun. 2019.
8. KAYASTHA, Gyan K *et al.* **The use of Imatinib resistance mutation analysis to direct therapy in Philadelphia chromosome/BCR-ABL1 positive chronic myeloid leukaemia patients failing Imatinib treatment, in Patan Hospital, Nepal.** Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467002/>. Acesso em: 07 jun. 2019.
9. PAGNANO, Katia B. B. **Leucemia Mielóide Crônica: causas de falha do tratamento com mesilato de imatinibe.**Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1516-84842008000700007&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 08 jun. 2019.
10. APPERLEY, Jane F. **Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17976612/>. Acesso em: 08 jun. 2019.
11. RAMACHANDRAN, Krishna C *et al.* **Isodicentric Philadelphia Chromosome: A Rare Chromosomal Aberration in Imatinib-Resistant Chronic Myelogenous Leukemia Patients - Case Report with Review of the Literature.** Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253493/>. Acesso em: 08 jun. 2019.