

Imetelstat (GRN163L) en el tratamiento del glioblastoma

El desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de diversas neoplasias se ha centrado en controlar las alteraciones fenotípicas más relevantes de las células tumorales; entre otras características, el crecimiento no controlado (inactivación de genes supresores, activación de oncogenes y evasión de la apoptosis), el potencial replicativo ilimitado, a través de la angiogénesis, y por medio de la invasión a otros tejidos y las metástasis (1).

Estudios pioneros realizados en las últimas dos décadas han demostrado que la capacidad para replicarse depende en parte del mantenimiento conformacional de los telómeros que corresponden con las secuencias repetitivas TTAGGG localizadas en las porciones terminales del ADN de los cromosomas humanos (2).

Las células normales acortan sus telómeros durante cada división celular debido a un problema al final de la replicación (end-replication problem), mientras que en los elementos tumorales la dimensión del telómero es estabilizada mediante la activación de su transcriptasa reversa (telomerasa) compuesta por una porción de RNA (hTR o hTERC) y una proteína catalítica (hTERT). La telomerasa también tiene relación con la regulación de la cromatina y en la respuesta al daño del ADN, particularmente, con la capacidad para reparar las rupturas de doble cadena y en el proceso de reestructuración de los cromosomas fragmentados (3).

Hasta la fecha se han encontrado seis proteínas relacionadas con el control de los telómeros llamadas shelterinas; de estas, la TRF1, TRF2 y la POT1 reconocen directamente la secuencia TTAGGG, y la TIN2, TPP1 y Rad1 forman una estructura que distingue los telómeros de los sitios dañados del ADN. El interés en los telómeros y en la telomerasa como objetivo terapéutico del cáncer se encuentra focalizado en dos observaciones dominantes; la primera, está sustentada en ensayos con PCR (protocolos para evaluar la amplificación telomérica) que han demostrado que la actividad de la telomerasa se encuentra elevada de forma significativa en el 85% de las neoplasias, en comparación con las células normales. La segunda, tienen relación con el tamaño de los telómeros en los cromosomas tumorales, que de forma regular suele ser menor (4). Las principales estrategias se han focalizado en el diseño de oligonucleótidos antisentido que inhiben la actividad de la hTR, de la hTERT y/o de las shelterinas, que resulta finalmente en la detención de la proliferación celular.

El Imetelstat (GRN163L, Geron Corp. Menlo Park, CA, USA) es un oligonucleótido (3-mer oligonucleotido N3'-P5' tiofosforamidato) que actúa como antagonista de la plantilla del RNA (hTR) de la telomerasa. Esta molécula antitelomérica de bajo peso molecular con un potente efecto inhibitorio de carácter enzimático activo a bajas concentraciones. Después de completar múltiples estudios preclínicos en 2005 se inició la fase de evaluación clínica con la promoción de seis estudios fase I/II en pacientes con leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de mama y gliomas de alto grado. Cuatro de estos experimentos completaron el reclutamiento en el segundo semestre de 2009, y permitieron confirmar en parte el efecto inhibitorio sobre el crecimiento de las células tumorales pluripotenciales con efecto clonogénico (5). En los pacientes con glioblastoma (GB) se ha encontrado un alargamiento alternativo de los telómeros asociado con mutaciones en el P53, hallazgo que condiciona un pronóstico más favorable. De igual forma, existe una actividad directa y proporcional entre la actividad de la telomerasa y la gradación tumoral. Recientemente, Marian y colaboradores reportaron los resultados de un estudio que valoró los efectos del Imetelstat en las células precursoras de los GB primarios (6). El medicamento demostró capacidad para inhibir la expresión de la telomerasa en el estudio in vitro siguiendo un patrón dependiente de dosis y de forma reversible 12 días después de la remoción del medicamento del medio de cultivo. Para probar el efecto del Imetelstat en la proliferación celular del GB se aplicó el medicamento sobre cultivos revisando su eficacia sobre la proliferación celular de forma regular. Después de 4 semanas de exposición no se encontraron diferencias respecto del control, no obstante,

la capacidad clonogénica de las células precursoras del GB disminuyó de forma significativa después de este momento. También se encontró una disminución objetiva en la posibilidad de formar neuroesferas, una de las formas adquiridas por las células primarias del tumor para promover la conformación de los nichos. Después de 24 semanas de exposición continua al agente antitelomérico se encontró una disociación de las células con mínima capacidad para agruparse y con una elevada positividad para el homodímero-1 de etidio (ethidium homodimer-1), hallazgo que indica la pérdida de la integridad de las membranas y la muerte celular (6).

El estudio también confirmó que los telómeros de las células del GB son más cortos que los de los controles normales, y que la administración del Imetelstat permitió la reducción del tamaño de estos de forma progresiva. Este efecto se potenció con la exposición concomitante a la temozolamida (TMZ) y a la radioterapia, que multiplicaron el efecto citotóxico reduciendo el tiempo del efecto positivo a 72 horas. Intentando estimar el efecto del Imetelstat (30 mg/kg) in vivo se diseñó un modelo murino posterior a la aplicación ortotópica de células tumorales de GB, entre las que se encontró una reducción del 60% a 70% en la actividad de la telomerasa después de 3 a 5 días. La enorme capacidad para inhibir la telomerasa tumoral dejó entrever la alta penetración de la molécula en la barrera hemato-encefálica. De forma similar, la administración del Imetelstat en los tumores subcutáneos disminuyó sus dimensiones respecto del grupo control, hallazgo confirmado por los datos del estudio de bioluminiscencia que demostró una diferencia en la intensidad de señal 10 veces menor entre los animales expuestos a la intervención activa 53 días después de iniciada (6). Los resultados de este estudio permitieron encontrar un efecto dosis-dependiente sobre las concentraciones de la telomerasa en el GB, evento que persistió durante el periodo de tratamiento favoreciendo su transposición a la práctica clínica. Sin embargo, se requiere mayor investigación que nos permita suponer un efecto intraclase consistente, en especial, si se considera cierta la hipótesis acerca del efecto limitante de los medicamentos antitelomerasa sobre la regeneración de las células pluripotenciales normales. En conclusión, estos resultados favorecen la ejecución de estudios con Imetelstat sólo o en combinación con TMZ y radioterapia en pacientes con gliomas de alto grado.

Referencias

1. Kelland L. Targeting the Limitless Replicative Potential of Cancer: the Telomerase/Telomere pathway. Clin Cancer Res. 2007;13(17):4960-4963.
2. Masutomi K, Yu EY, Khurts S, et al. Telomerase maintains telomere structure in normal human cells. Cell. 2003;114:241-53.
3. Masutomi K, Possemato R, Wong JMY, et al. The telomerase reverse transcriptase regulates chromatin state and DNA damage responses. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:8222-7.
4. Shay JW. Meeting report: the role of telomeres and telomerase in cancer. Cancer Res. 2005;65:3513-7.
5. Genom Cor, Imetelstat. URL: <http://www.geron.com/products/productinformation/cancerdrug.aspx> Visitado: 30 de Marzo de 2010.
6. Marian CO, Cho SK, McEllin BM. The telomerase antagonist, imetelstat, efficiently targets glioblastoma tumour-initiating cells leading to decreased proliferation and tumor growth. Clin Cancer Res. 2010;16(1):154-63.

From:

<https://neurosurgerywiki.com/wiki/> - **Neurosurgery Wiki**

Permanent link:

<https://neurosurgerywiki.com/wiki/doku.php?id=imettelstat>

Last update: **2025/03/10 15:15**

