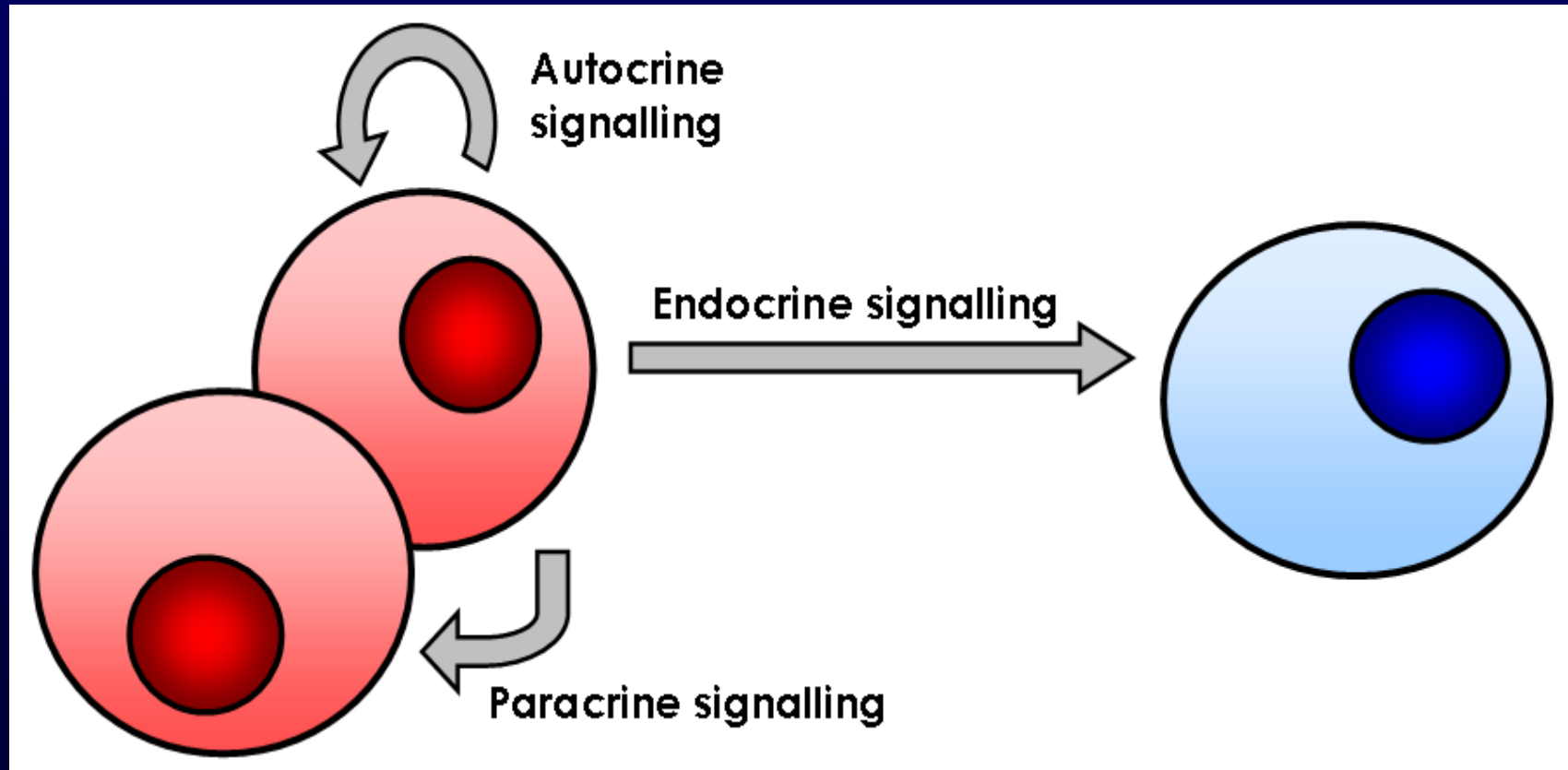


Inhibidores de tirosina quinasas

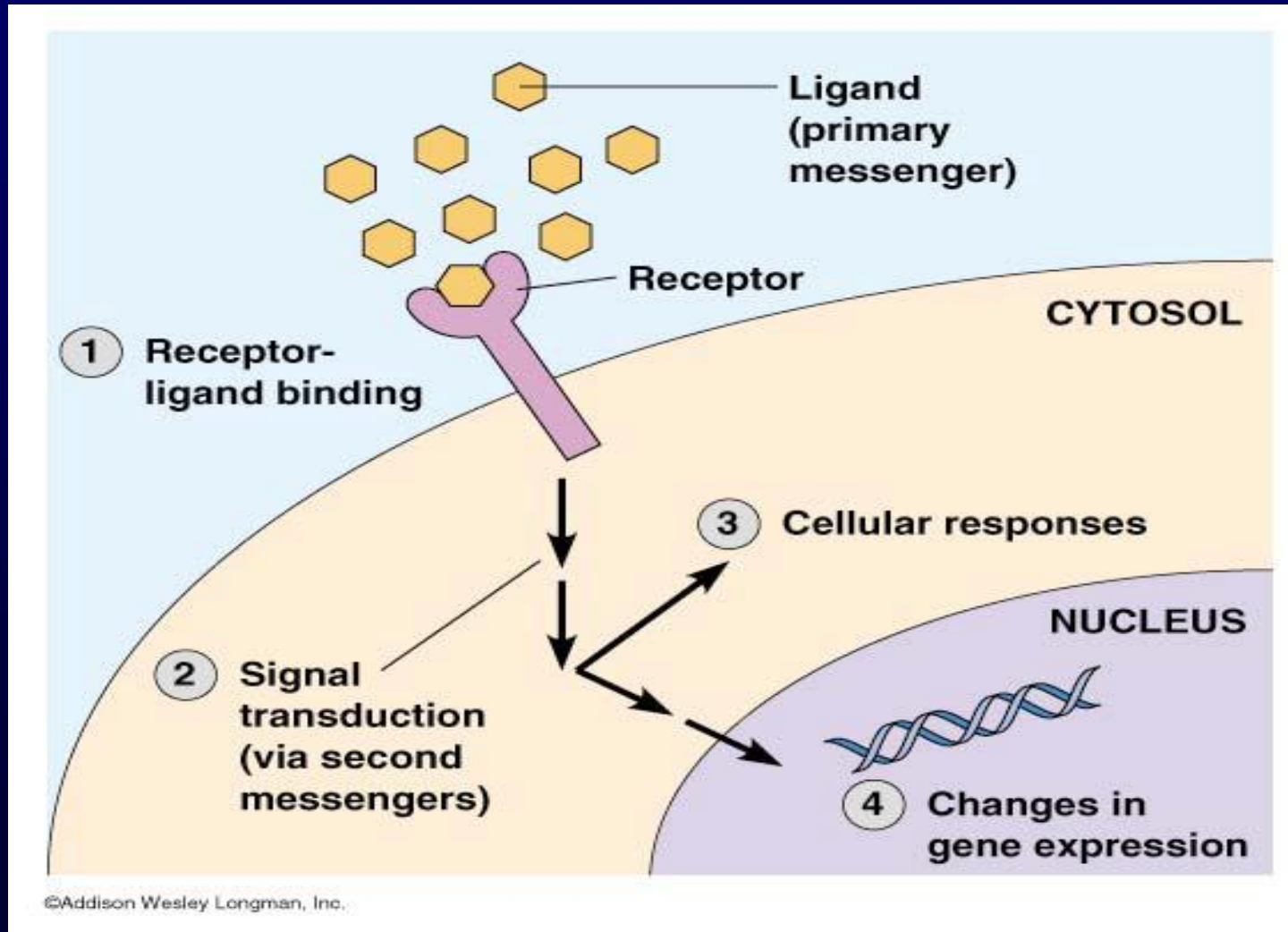
Juan Carlos Hernández Boluda
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Madrid, Octubre 2014

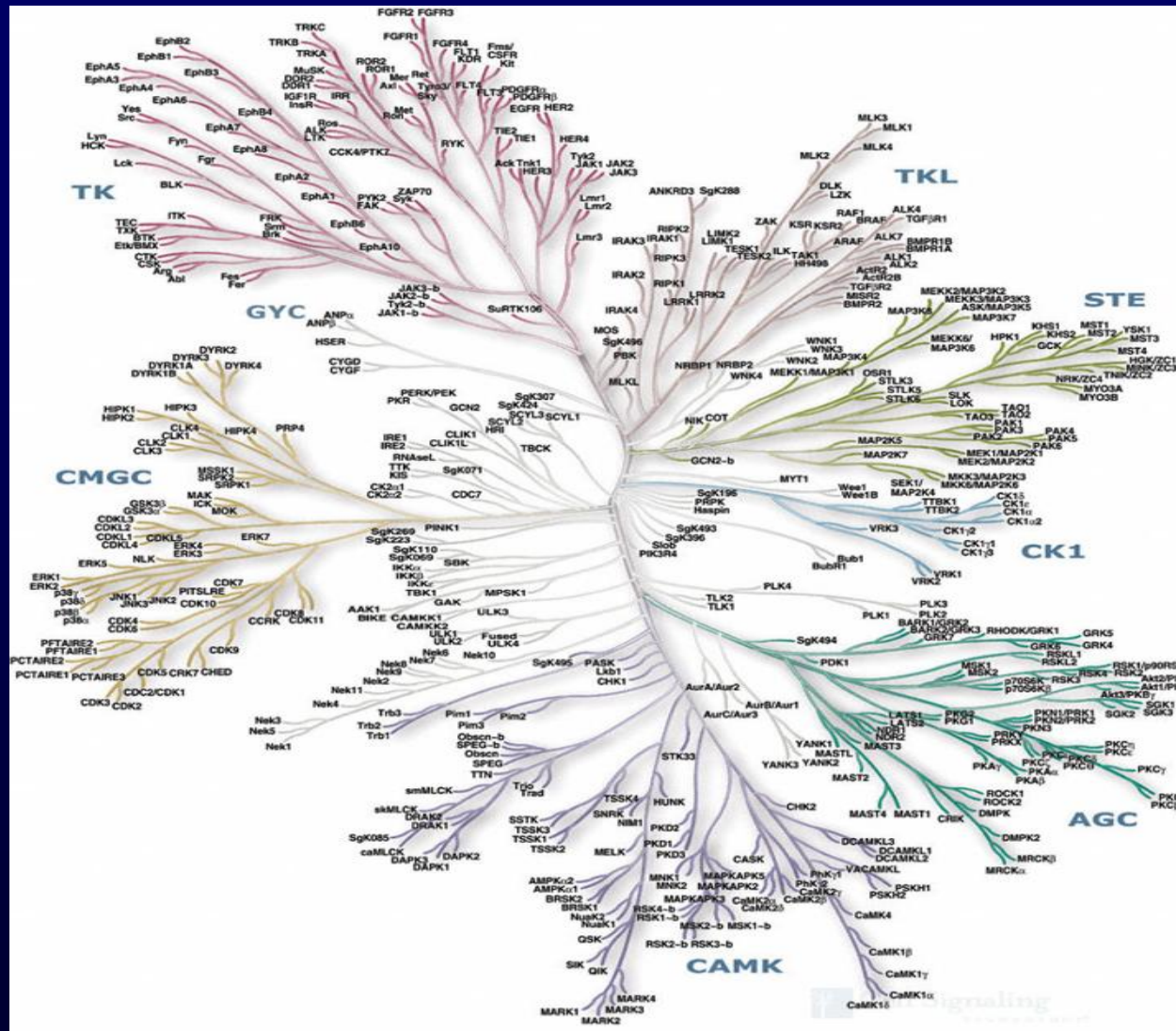
Comunicación en organismos pluricelulares



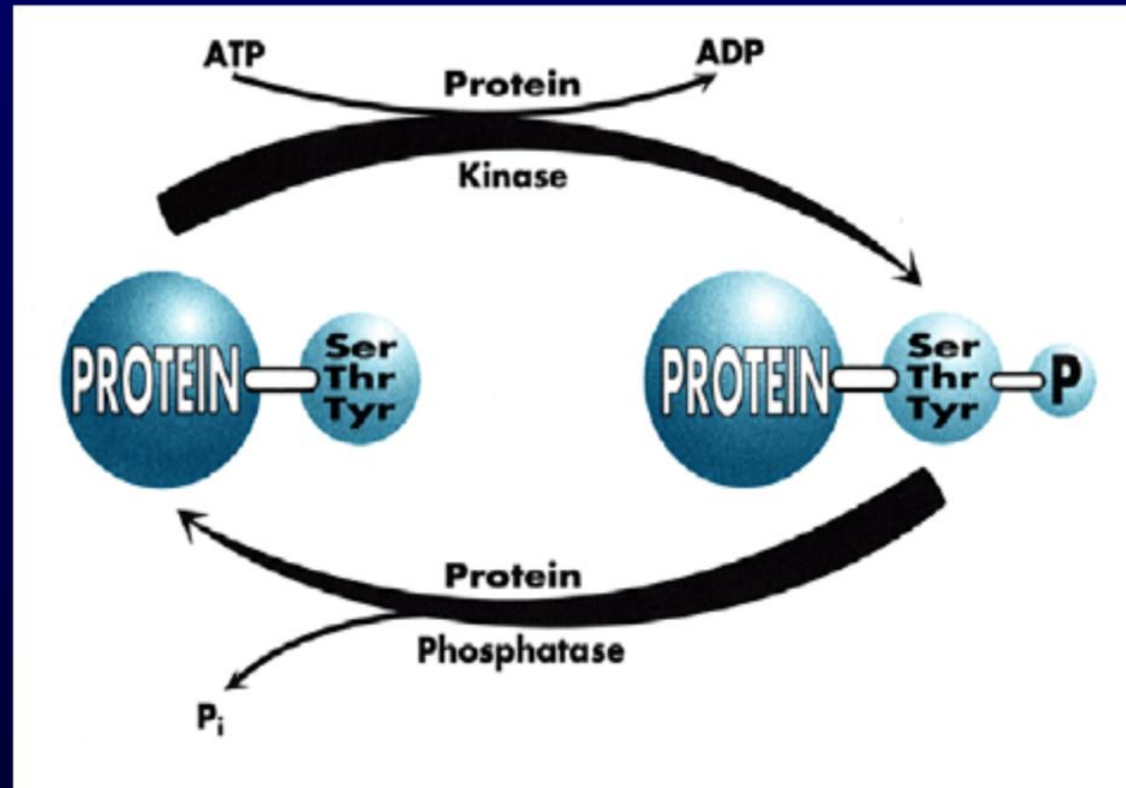
Vías de transmisión de señales intracelulares



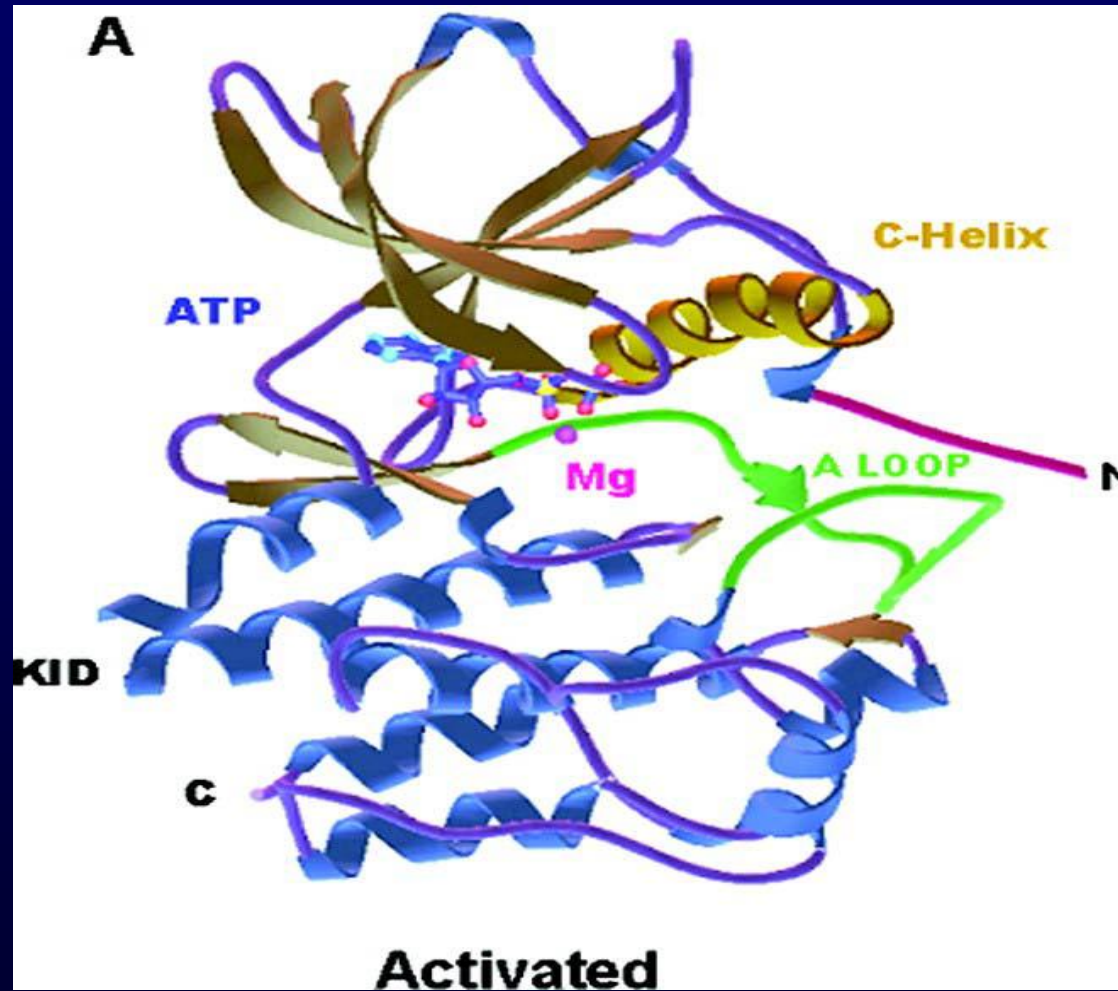
Proteínas quininasas humanas



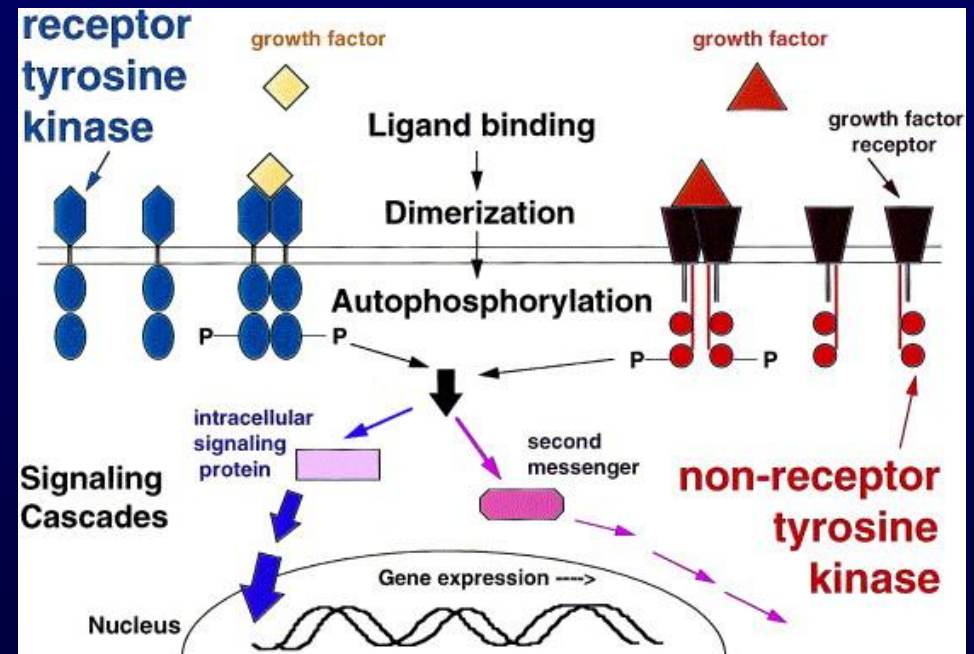
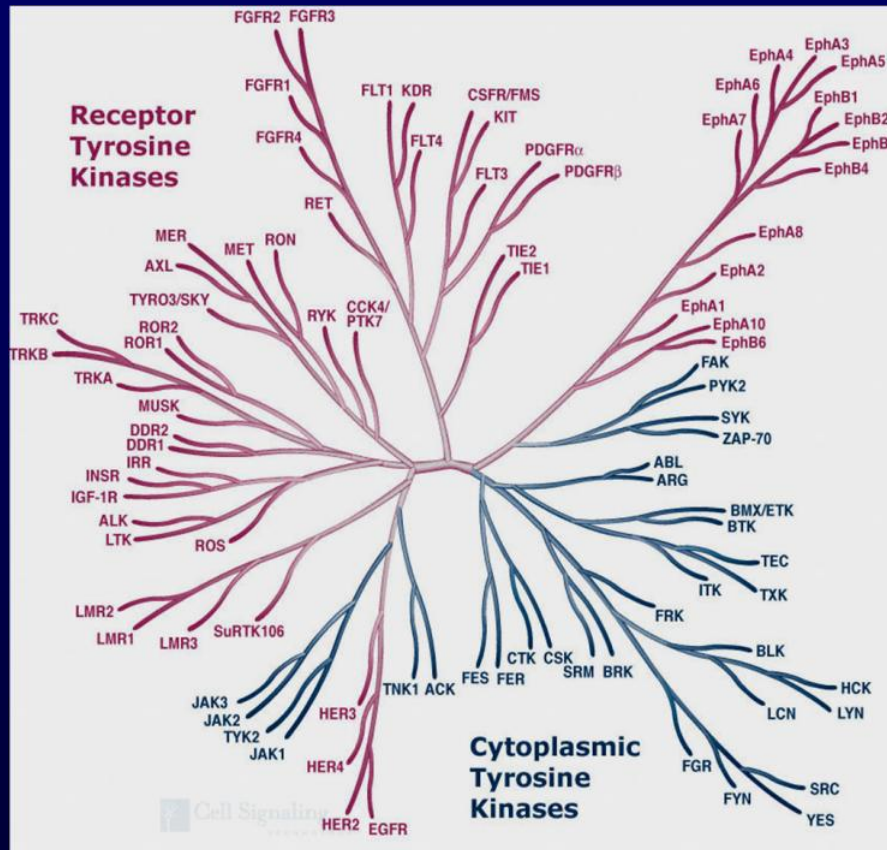
Fosforilación reversible para la transmisión de señales



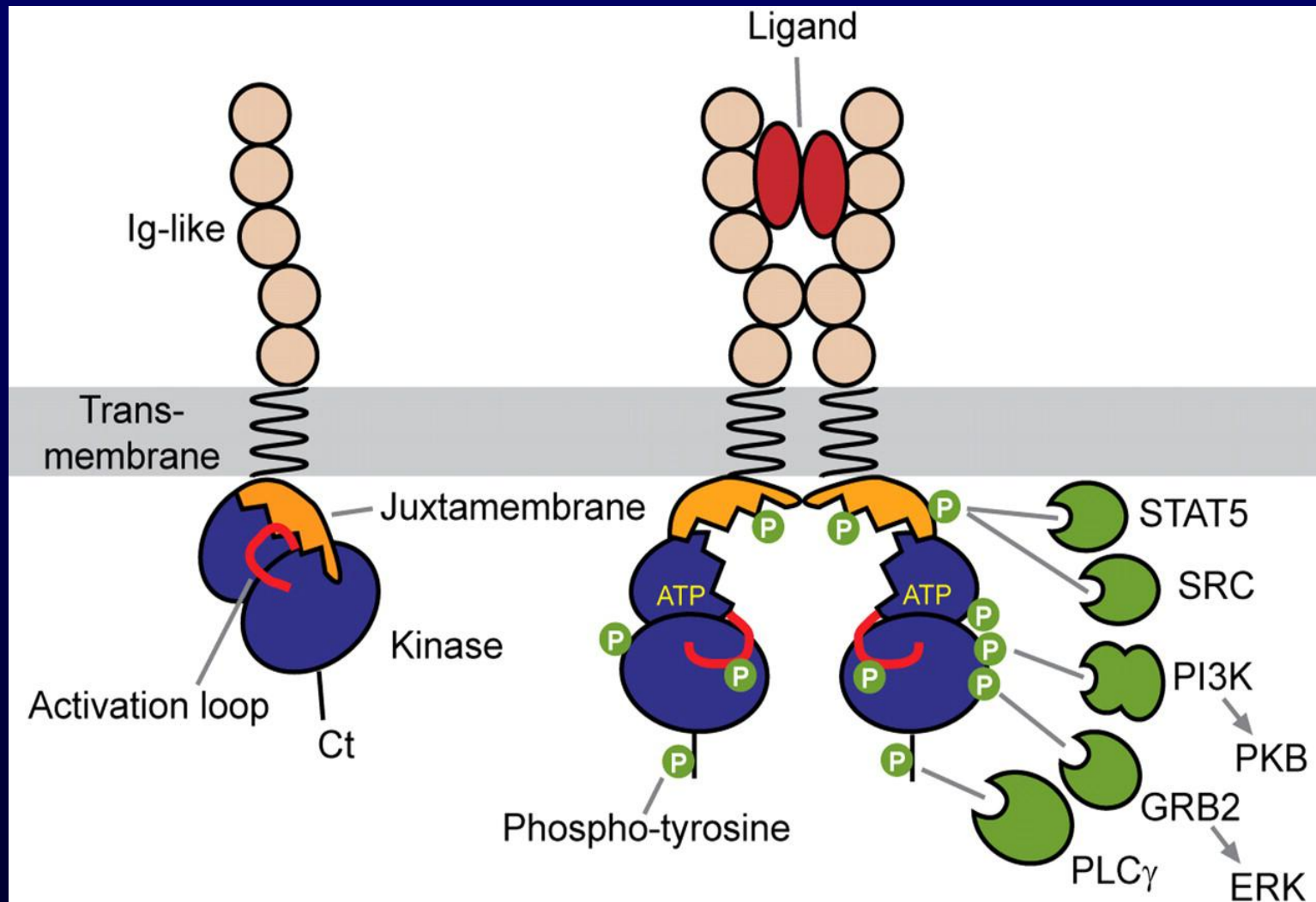
Dominio catalítico de las proteínas quinzas



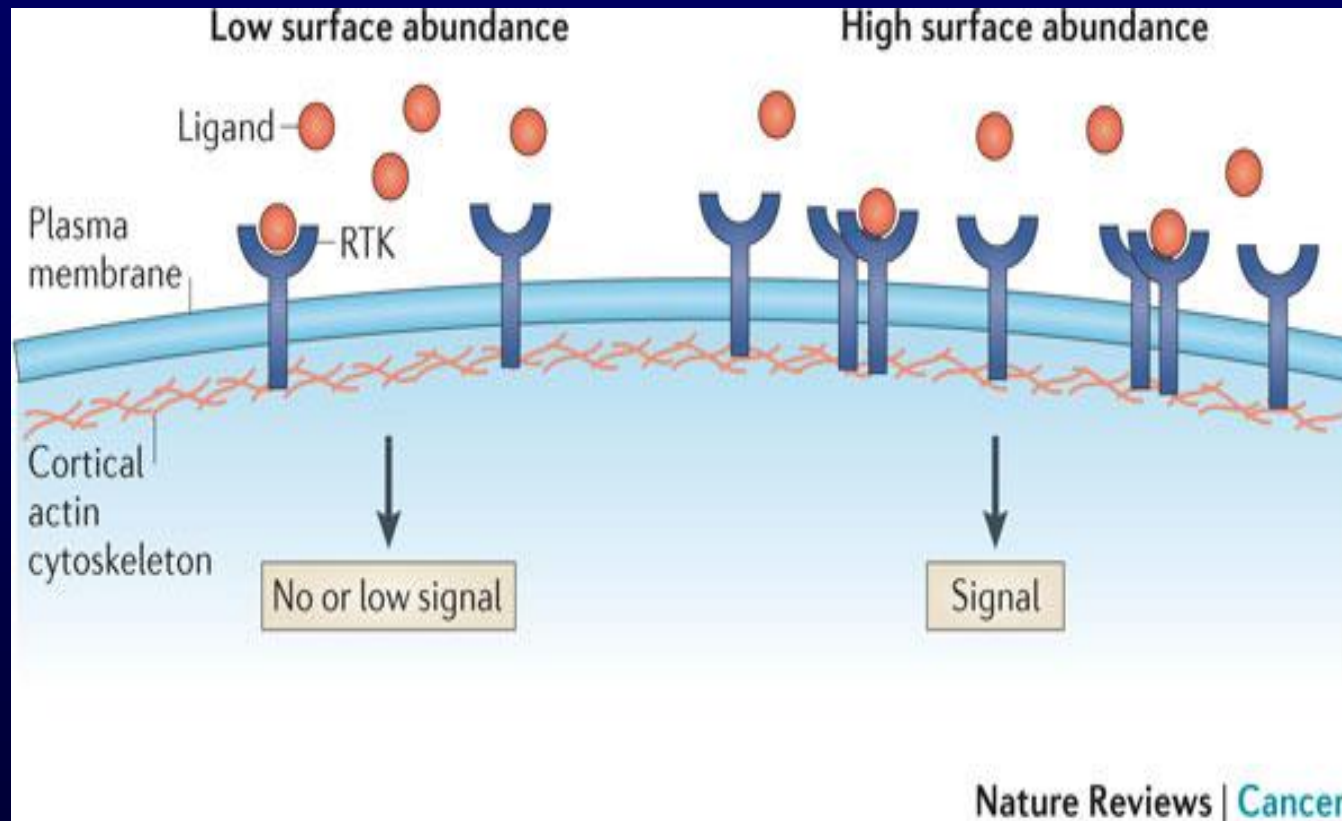
Tirosina quinasas



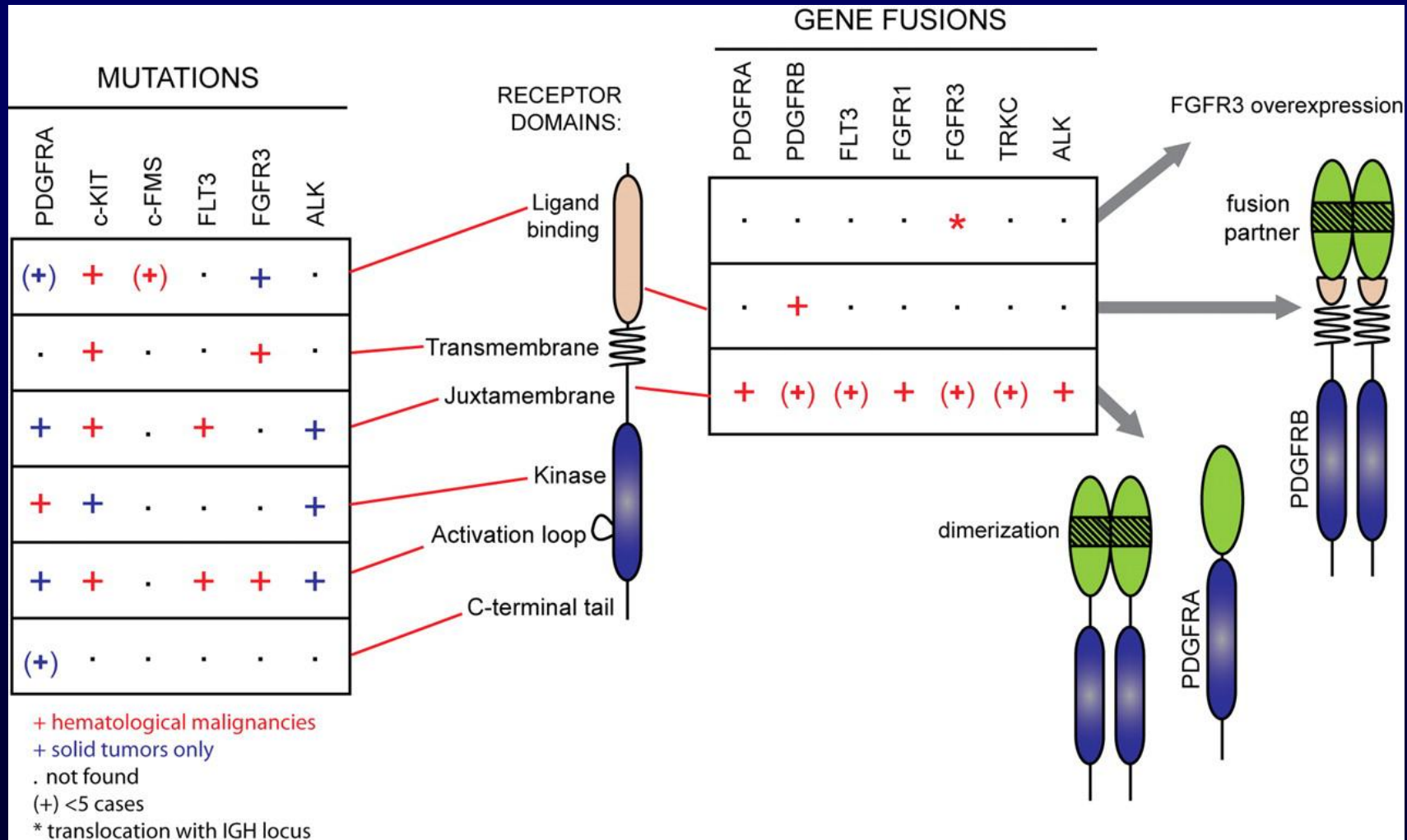
Activación de las tirosina quinasa



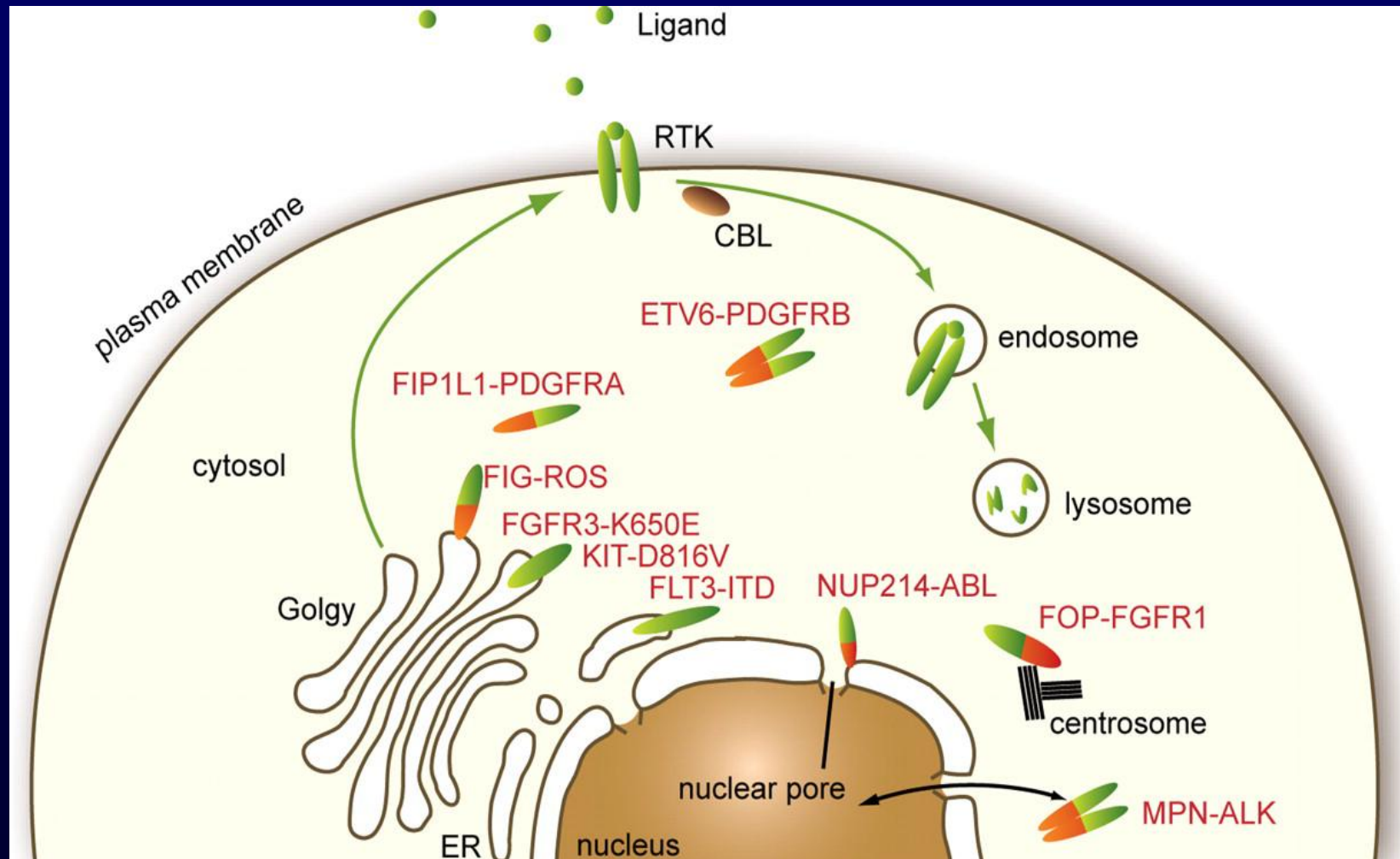
Activación aberrante de tirosina quinasa y cáncer



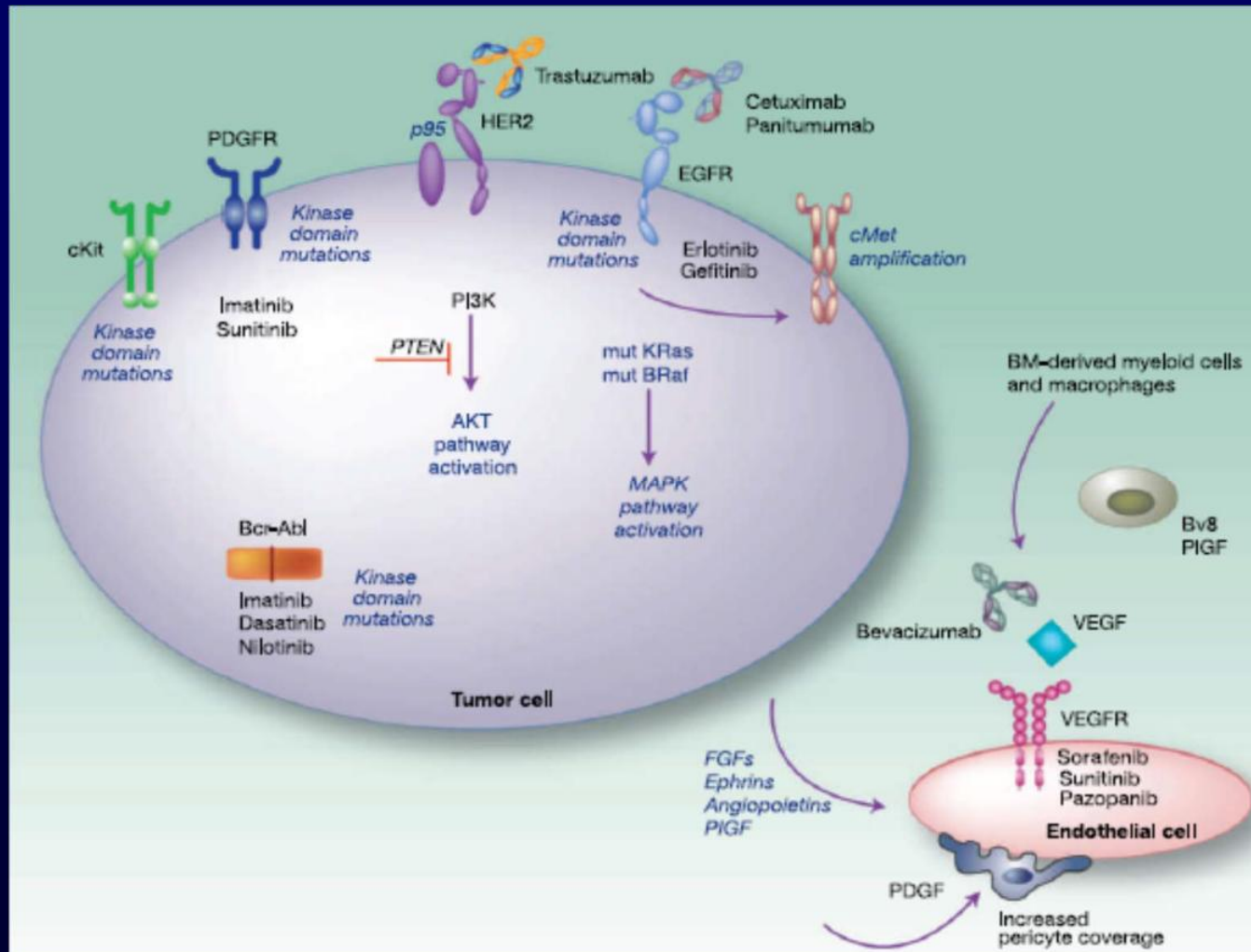
Activación aberrante de tirosina quininas y cáncer



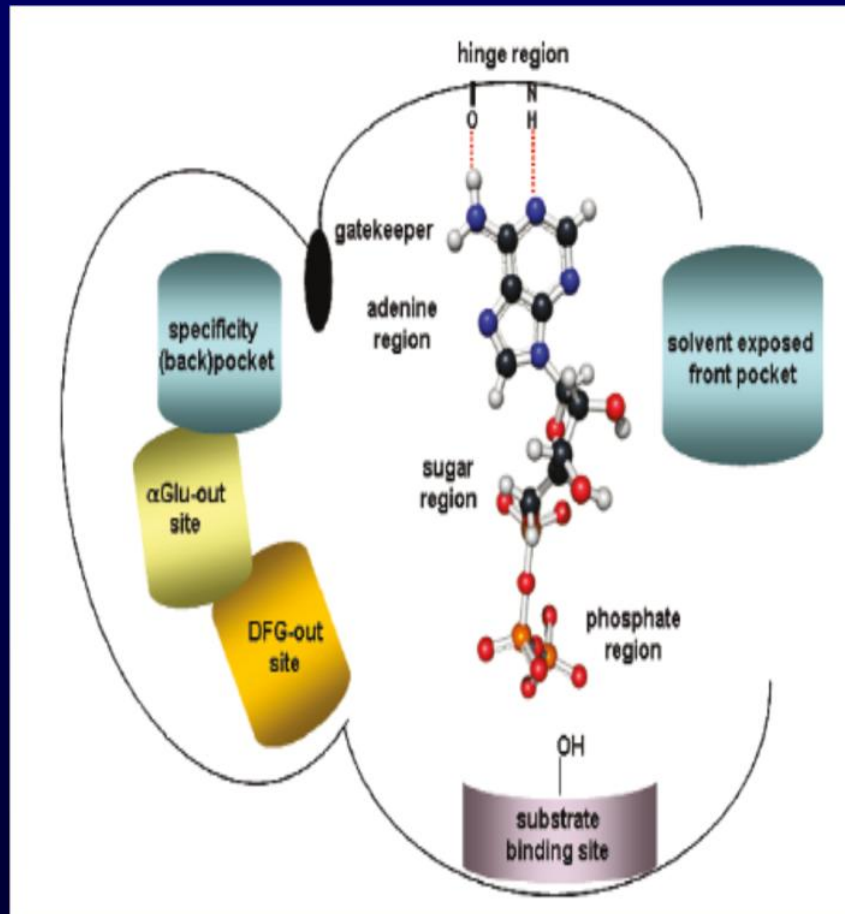
Activación aberrante de tirosina quinasas y cáncer



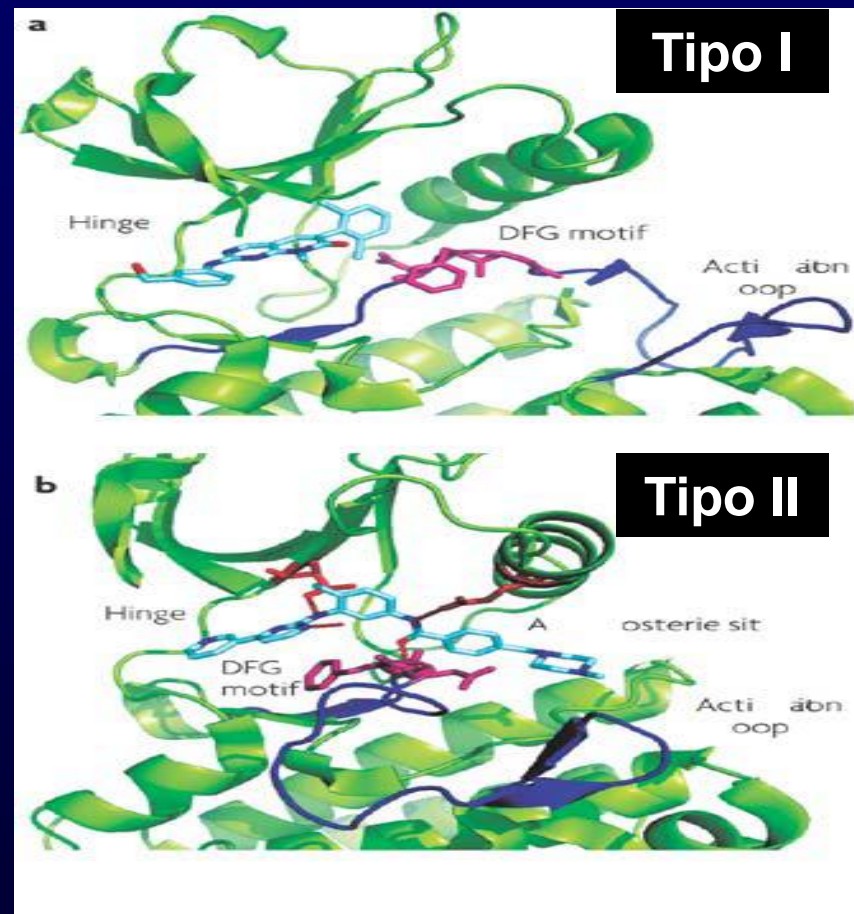
Inhibición terapéutica de la actividad tirosina quinasa aberrante



Pequeños inhibidores de tirosina quinasa (ITQs): formas de interacción

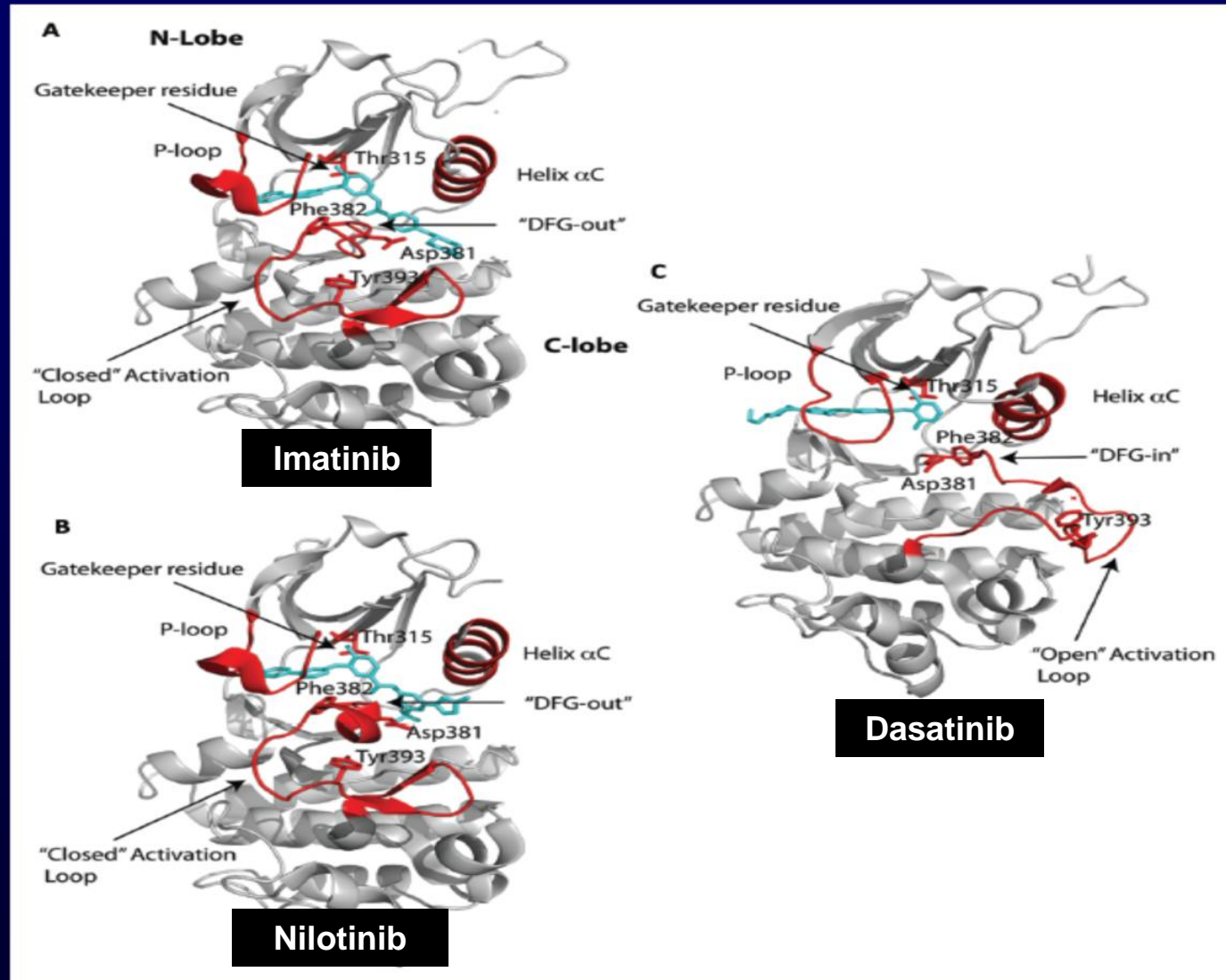


Morphy R, *J Med Chem* 2010;53(4):1413-37

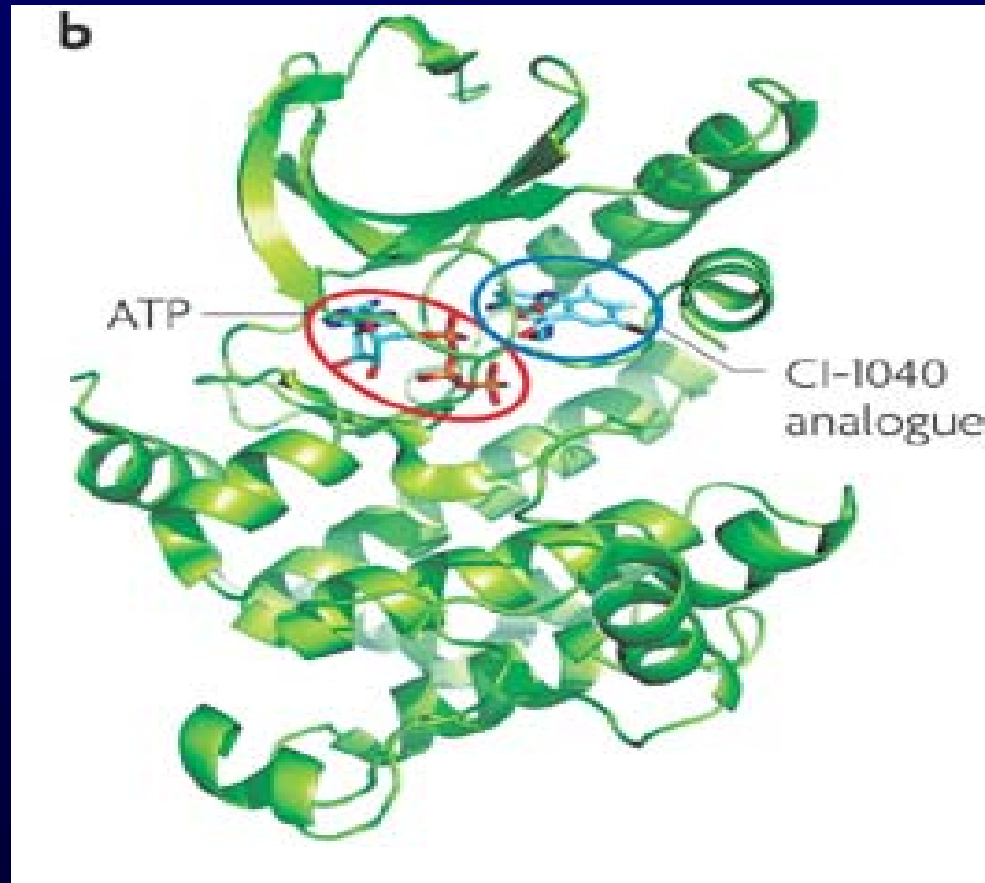


Zhang J *et al*, *Nat Rev Cancer* 2009;9:28-39

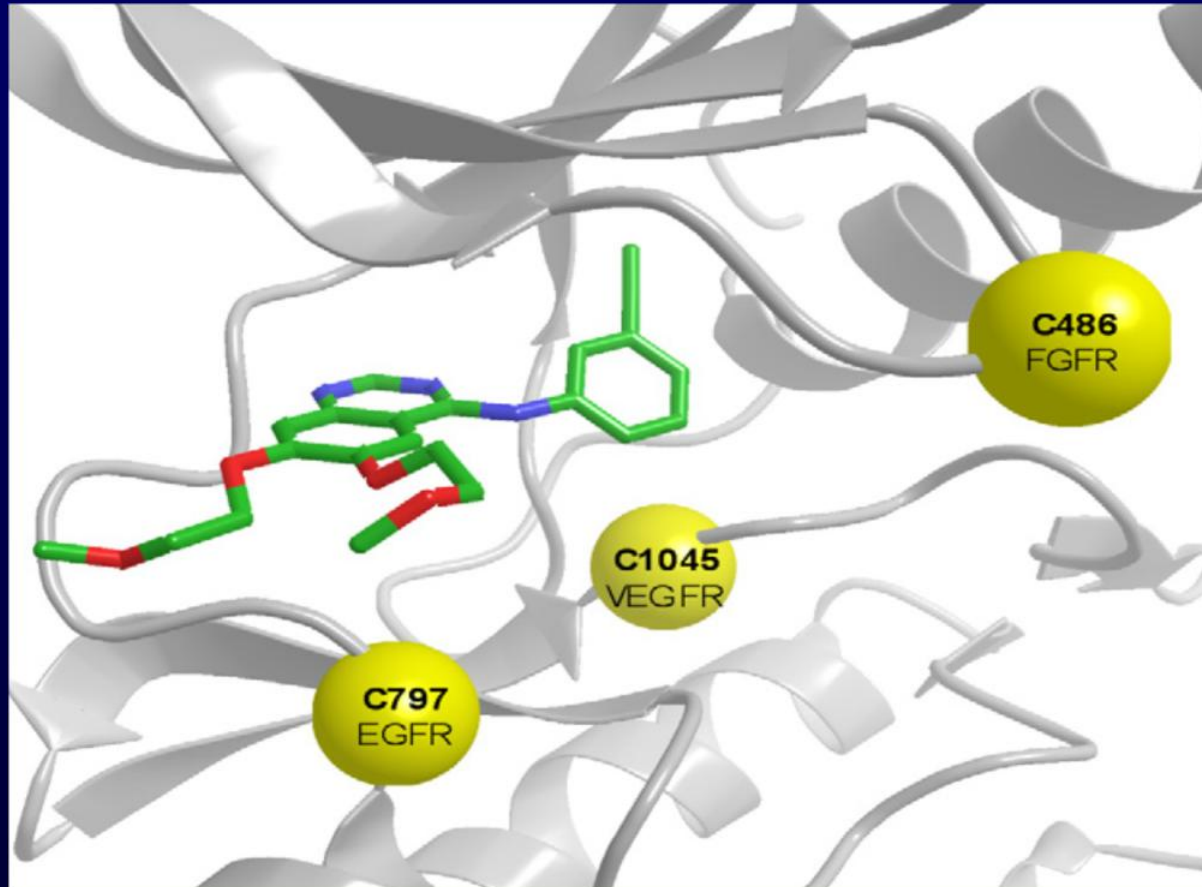
ITQs para el tratamiento de la LMC



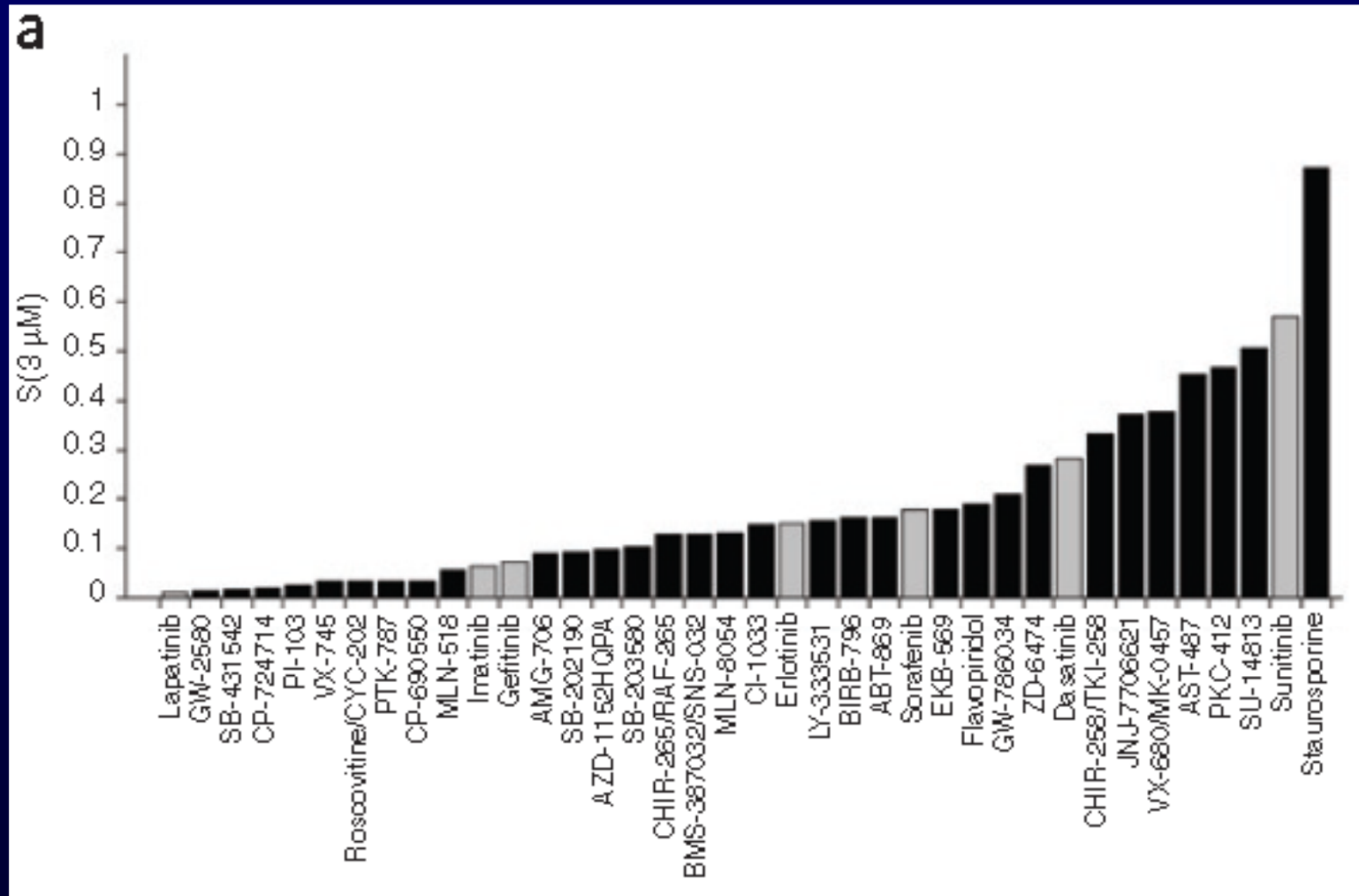
Inhibición alostérica: ITQs de tipo III



Inhibición irreversible de la quinasa



Selectividad de los ITQs



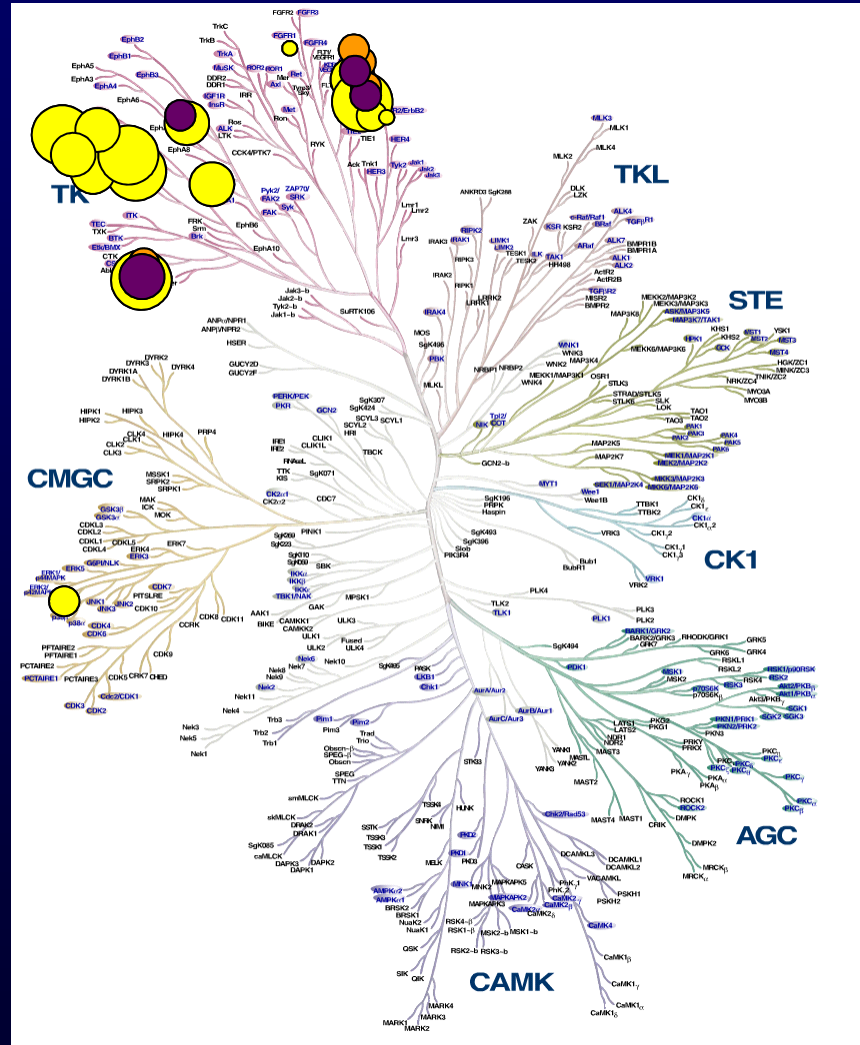
Karaman MW *et al*, *Nat Biotech* 2008;26(1):127-32

Selectividad y potencia de los ITQs en LMC

Imatinib
4 targets

Nilotinib
4 targets

Dasatinib
15 targets



IC₅₀

- < 10 nM
- 10-50 nM
- 50-250 nM
- 250-1000 nM

Mecanismos de resistencia a los ITQs

¿Está la diana inhibida?

No



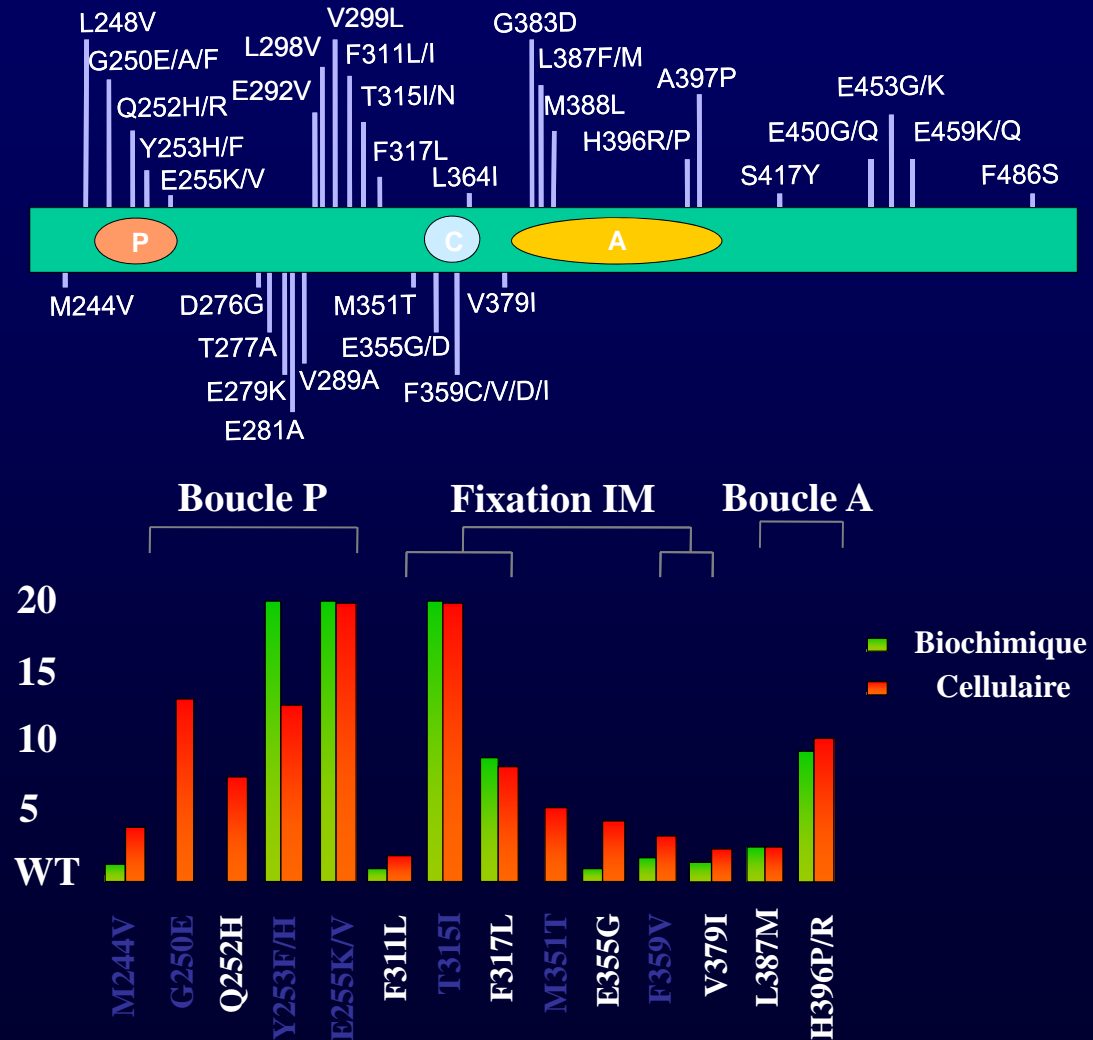
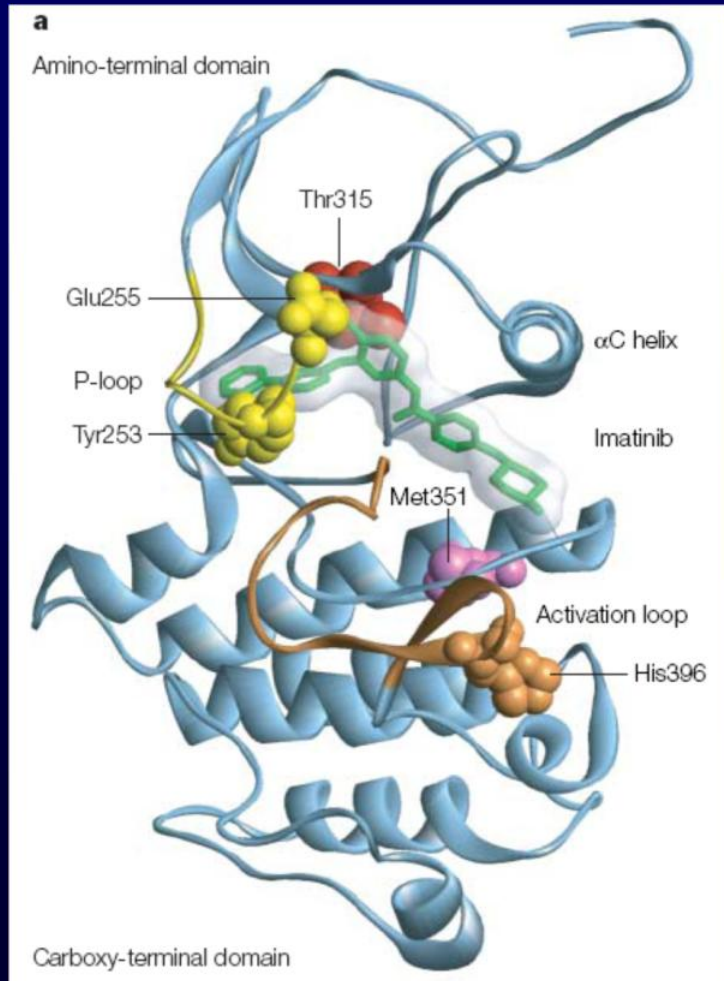
- Mecanismos farmacocinéticos
- Mutaciones del dominio catalítico
- Sobreexpresión de la quinasa

Sí



- Activ. vías independientes
- Activ. de la vía por mec. alternativos
- Ausencia de adición oncogénica

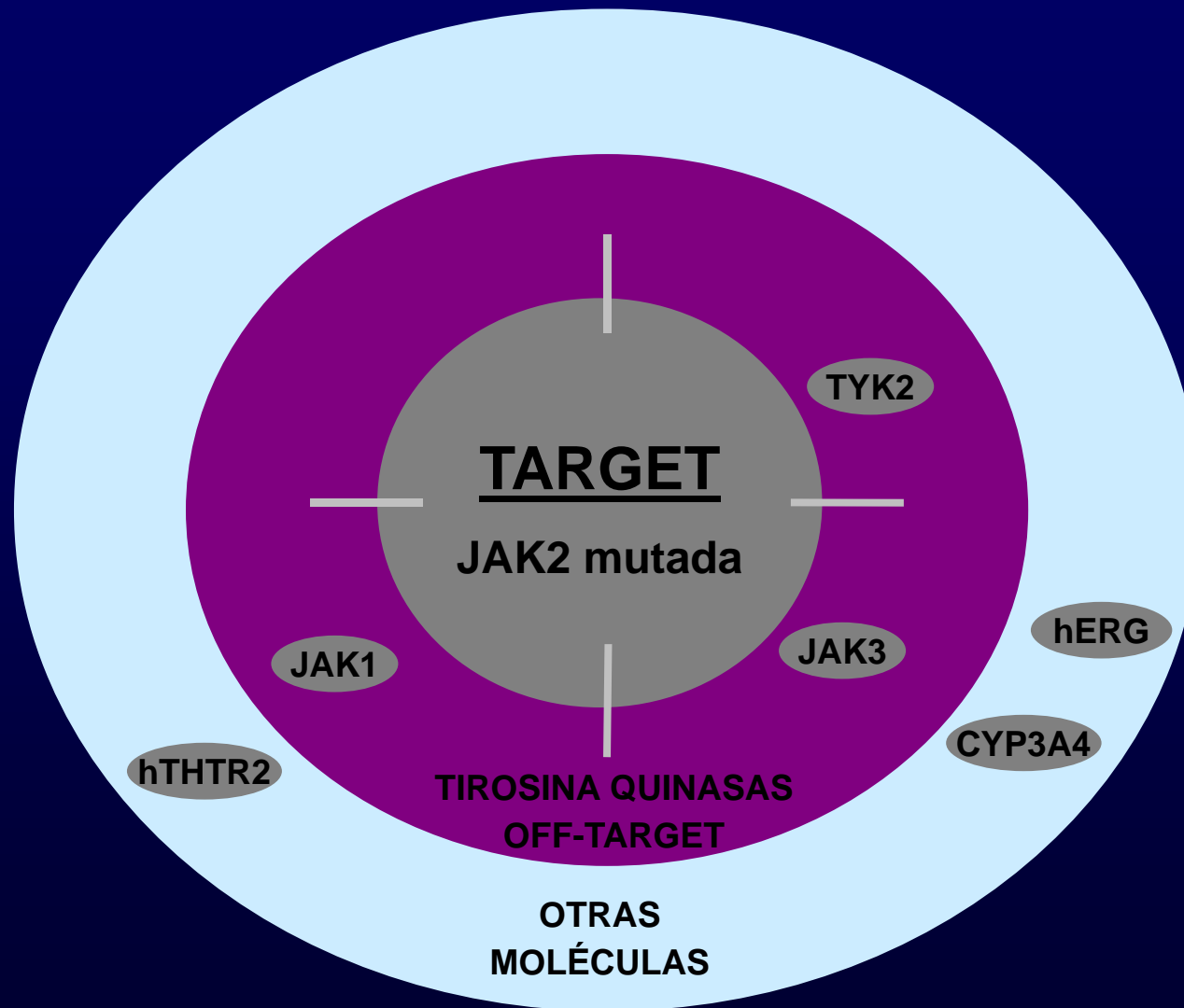
Mutaciones de BCR-ABL



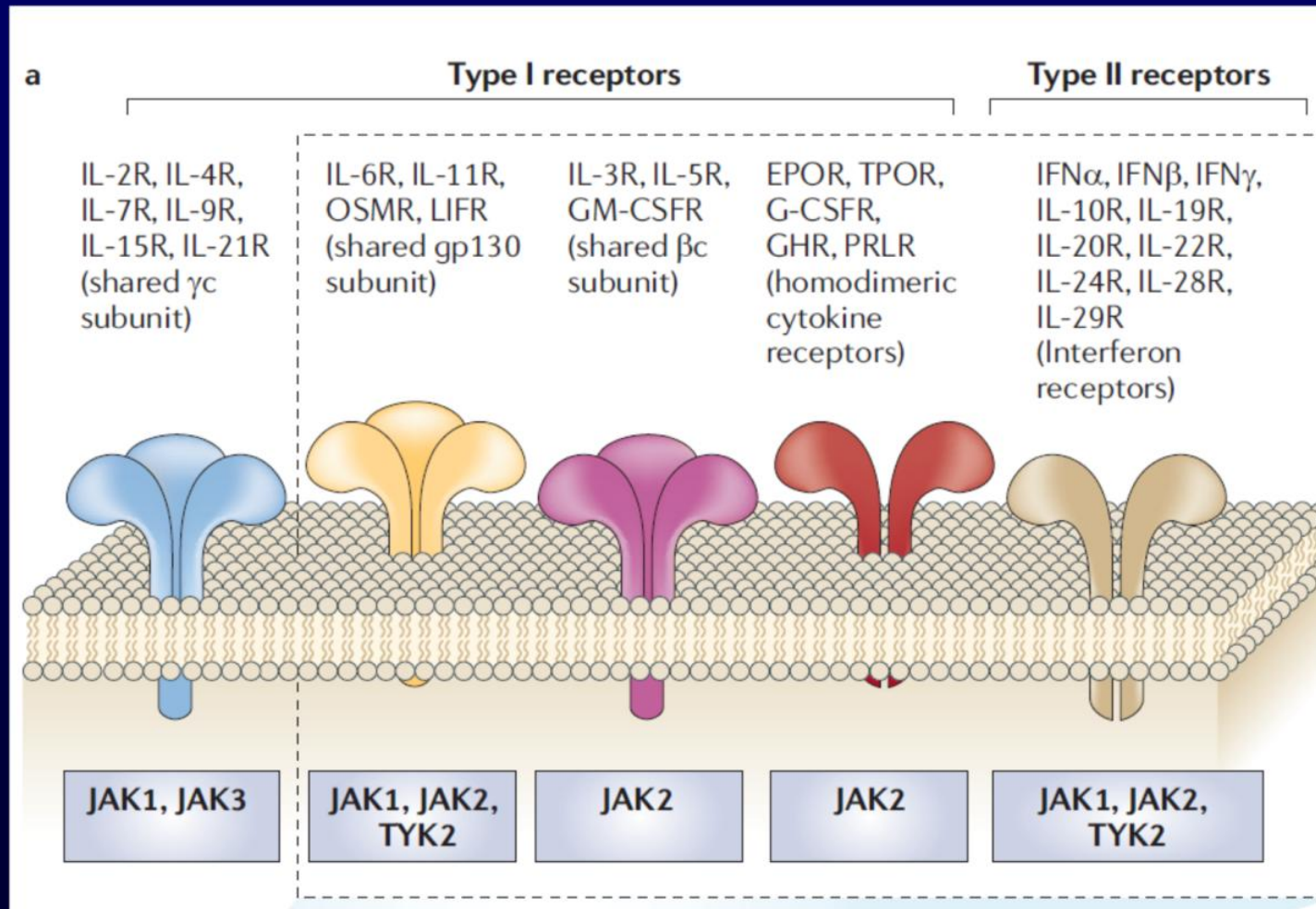
Perfil de inhibición de las formas mutadas de BCR-ABL

		IC ₅₀ Fold Increase (WT = 1)			
		Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
	Parental	38.31	10.78	>50	38.43
	WT	1	1	1	1
P-LOOP	L248V	2.97	3.54	5.11	2.80
	G250E	4.31	6.86	4.45	4.56
	Q252H	0.81	1.39	3.05	2.64
	Y253F	0.96	3.58	1.58	3.23
	E255K	9.47	6.02	5.61	6.69
	E255V	5.53	16.99	3.44	10.31
C-Helix	D276G	0.60	2.18	1.44	2.00
	E279K	0.95	3.55	1.64	2.05
ATP binding region (drug contact sites)	V299L	26.10	1.54	8.65	1.34
	T315I	45.42	17.50	75.03	39.41
	F317L	2.42	2.60	4.46	2.22
SH2-contact	M351T	0.70	1.76	0.88	0.44
Substrate binding region (drug contact sites)	F359V	0.93	2.86	1.49	5.16
A-LOOP	L384M	0.47	1.28	2.21	2.33
	H396P	0.43	2.43	1.07	2.41
	H396R	0.81	3.91	1.63	3.10
	G398R	1.16	0.35	0.69	0.49
C terminal lobe	F486S	2.31	8.10	3.04	1.85
Sensitive		≤2			
Moderately resistant		2.01 – 4			
Resistant		4.01 – 10			
Highly resistant		>10			

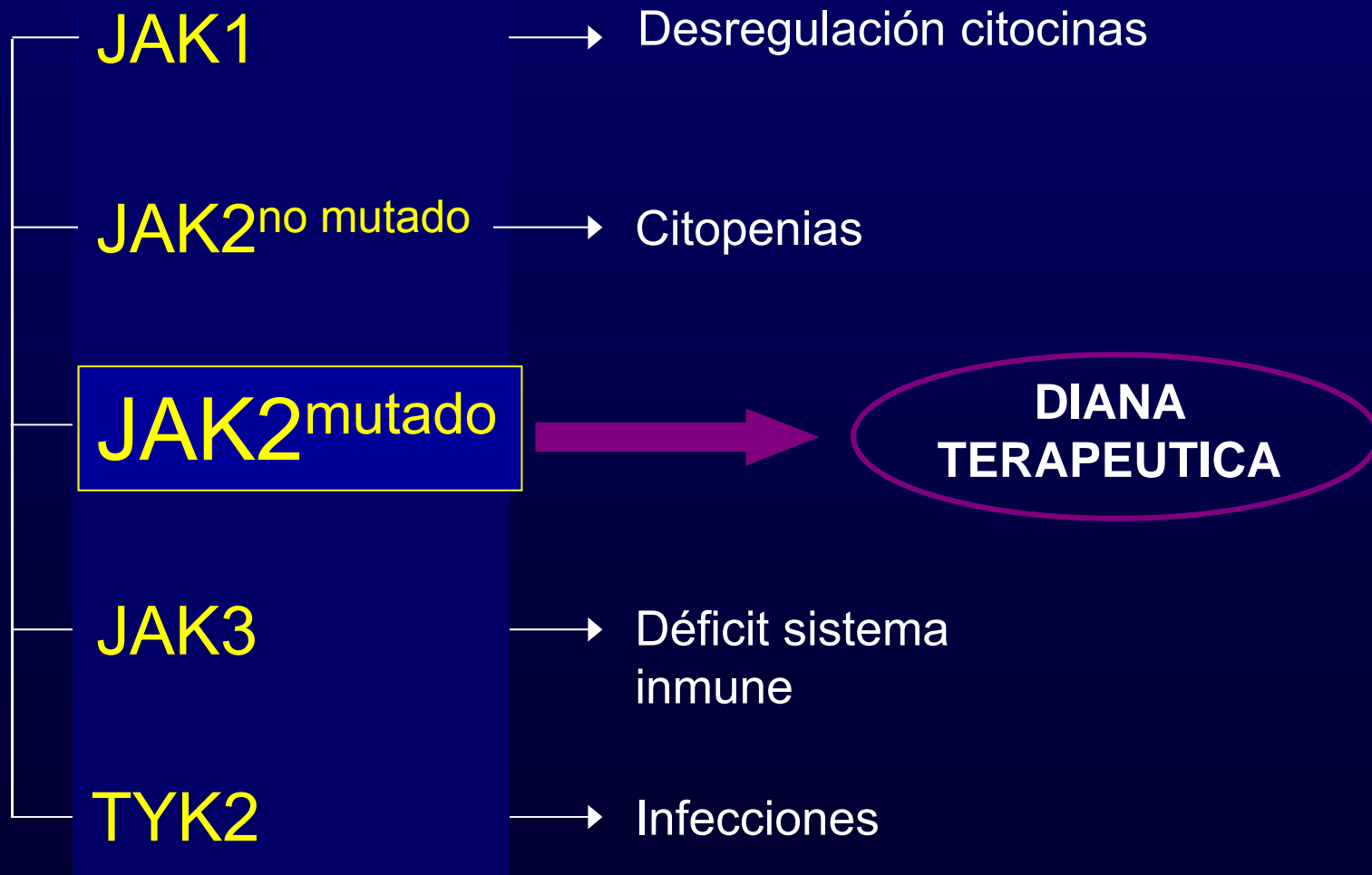
Toxicidad e interacciones de los ITQs



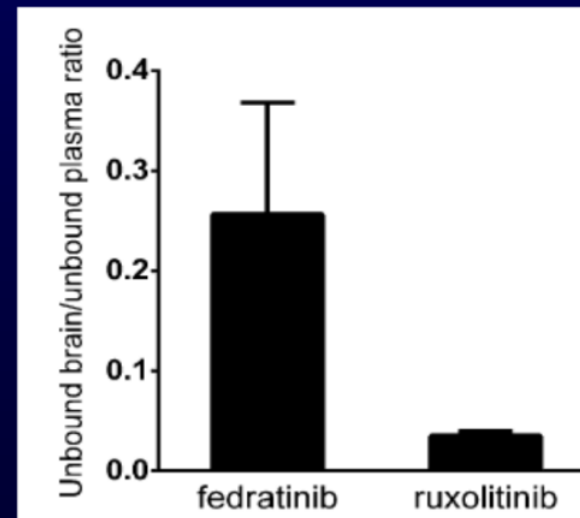
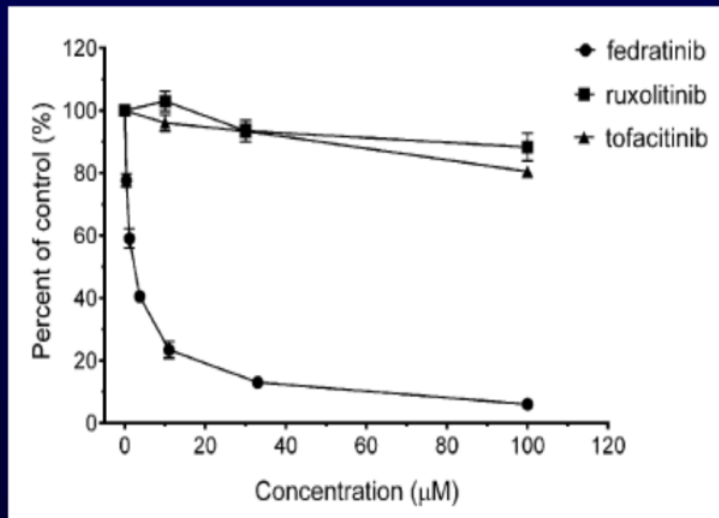
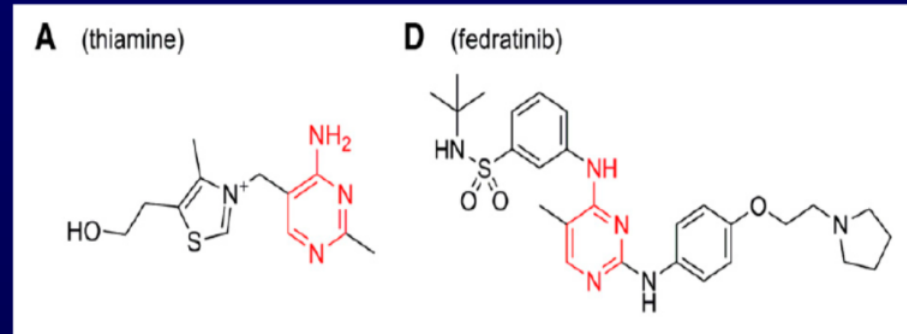
Señalización a través de tirosina quinazas de la familia JAK



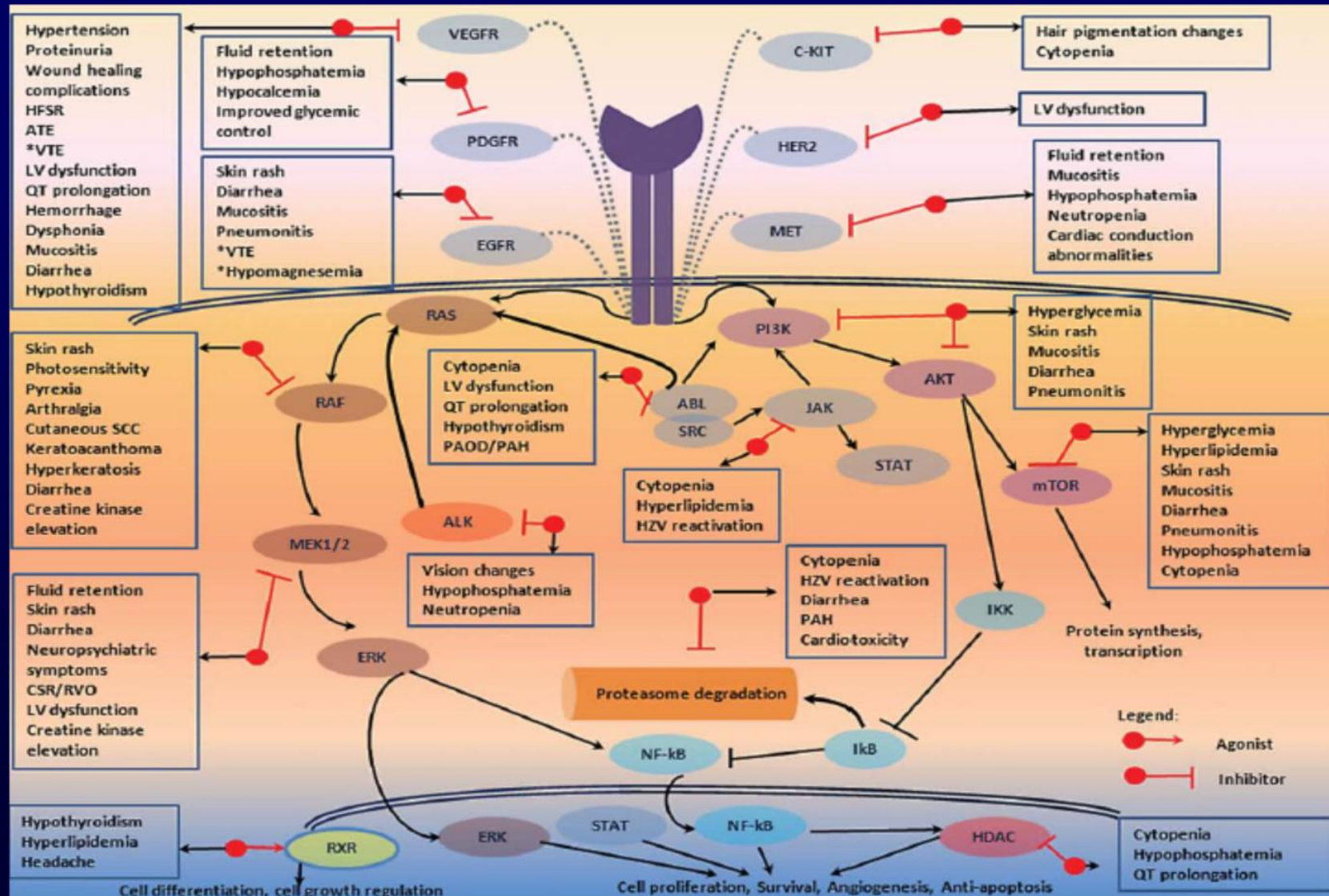
Inhibición de las tirosina quinazas de la familia JAK



Fedratinib y encefalopatía de Wernicke



Toxicidad de los ITQs



Conclusiones

- La actividad desregulada de tirosina quinasas está en la base de la patogénesis de numerosas neoplasias humanas.
 - Disponemos de un número creciente de fármacos capaces de inactivar de forma selectiva las distintas tirosina quinasas, la mayoría de los cuales son ATP-miméticos.
 - Los resultados del tratamiento dependerán de la relevancia que tenga la quinasa inhibida en el mantenimiento de la viabilidad celular de la neoplasia.
 - Para el adecuado manejo clínico de estos fármacos es necesario conocer su perfil de inhibición enzimático, las potenciales interacciones con otras moléculas y los mecanismos implicados en el desarrollo de resistencias.
-