

El ácido transretinoico (ATRA) en el tratamiento de leucemia promielocítica aguda actúa como un autoinductor de su propio metabolismo por medio de CYP26

Luis Gutiérrez-Rosas¹, Beverly García-Vontra², Luis Victoria-García³.

- 1) Estudiante de Medicina de la Universidad Anáhuac México Norte. Av. Universidad Anáhuac 64, Lomas Anáhuac, 52786 Naucalpan de Juárez, Méx, luisgtzrosas@gmail.com
- 2) Estudiante de Medicina de la Universidad Anáhuac México Norte, Calle Reforma, 103, Lerma, Estado de México, beverly_0504@hotmail.com
- 3) Estudiante de Medicina de la Universidad Anáhuac México Norte. Av. Universidad Anáhuac 64, Lomas Anáhuac, 52786 Naucalpan de Juárez, Méx, luisvictoriamd@gmail.com

RESUMEN

Introducción

El ácido transretinoico (ATRA) es categorizado como un fármaco anti-cáncer quimioterapéutico clasificado dentro de la familia de los retinoides. A través de sus receptores nucleares, ejerce efectos sobre el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis, por lo que es el fármaco de primera elección en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (APL). A pesar de que se han registrado importantes avances en la terapéutica de esta patología, el fracaso en el tratamiento y las recidivas siguen latentes, siendo una teoría el hecho que el ATRA es autoinductor de su propio metabolismo.

Objetivo

Identificar y analizar las funciones genómicas del ATRA y las posibles causas de los mecanismos de resistencia al fármaco.

Material y métodos

Para la realización de este trabajo se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Clinical Key y EBSCO.

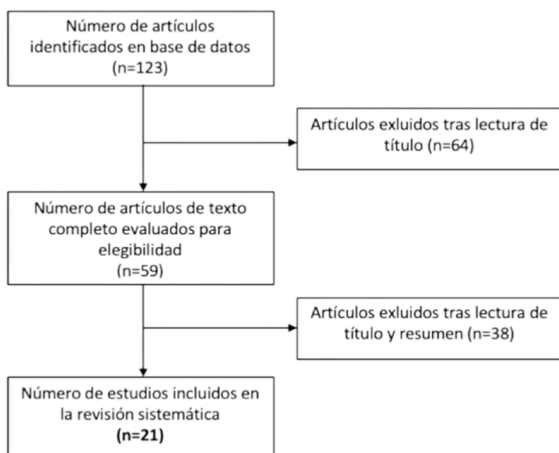


Figura 1: Número de artículos empleados para la elaboración de la revisión sistemática. Obtenido de: Elaboración propia



Citar como: Gutiérrez RL, García VB, Victoria GL.

El ácido transretinoico (ATRA) en el tratamiento de leucemia promielocítica aguda actúa como un autoinductor de su propio metabolismo por medio de CYP26. Invest Clín Mexiq; 2023; 2 (suppl.1) : 21-24

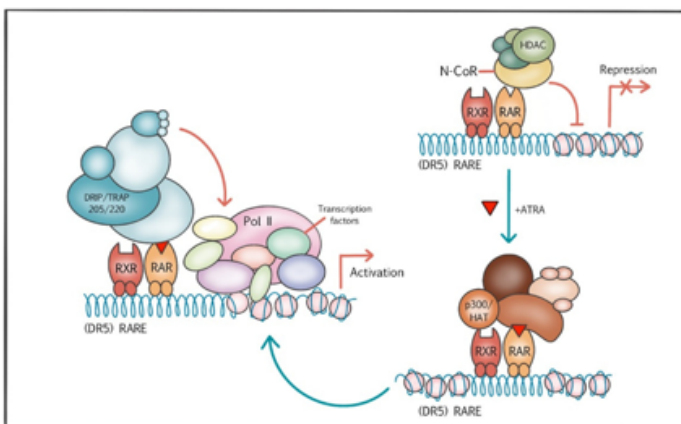
Resultados

En la leucemia promielocítica aguda (APL), una proteína de fusión RAR actúa como un inhibidor dominante de la transcripción. Esta fusión ocurre porque entre los genes RAR α y PML existe una translocación dando como resultado la generación de proteína de fusión: PML / RAR α , la cual bloquea la diferenciación en la etapa promielocítica para generar represión o silenciamiento transcripcional.

La acción del ATRA al unirse al receptor RAR α es provocar un cambio conformacional en el receptor logrando inducir la transcripción de ATRA dependientes de genes.

La familia CYP26 se encarga de metabolizar específicamente al ATRA en metabolitos polares menos activos y más fácilmente excretables. Dentro de esta familia se encuentra la enzima CYP26A1, la cual se expresa en tejidos adultos posterior a la exposición al ATRA de una manera dosis dependiente. Para que exista la inducción de esta enzima se requiere la presencia continua del ATRA. Sugiriendo que el ATRA puede actuar como un autoinductor de su propio metabolismo.

Figura 2: Comportamiento de los RAR cuando se unen al ligando que resulta en la expresión o silenciamiento de genes. Obtenido de: Elaboración propia



Discusiones

Un aspecto importante a considerar al utilizar ATRA como medida terapéutica para pacientes con leucemia promielocítica aguda, es la generación de resistencia al fármaco conforme al tratamiento crónico, cuestión que pone

en duda si este debería seguir siendo el medicamento de elección para dicha patología.

Actualmente, las líneas más recientes de investigación en este campo, estudian las diversas causas de los múltiples mecanismos de resistencia al fármaco, algunos ejemplos son: la autoinducción de su propio metabolismo por medio de CYP26A1 o el hallazgo concerniente al estroma de la médula ósea, el cual degrada las concentraciones farmacológicas de ATRA, haciendo que incluso las células APL sensibles sean resistentes a esta medicina.

Conclusiones

Diversos estudios enfatizan la necesidad de una mayor comprensión de los mecanismos que bloquean la señalización de ATRA y la expresión de genes regulados por el fármaco en el cáncer. Las terapias combinatorias dirigidas a múltiples mecanismos del silenciamiento génico podrían ser la estrategia más efectiva para reactivar la expresión génica sensible a ATRA y la diferenciación celular.

Referencias bibliográficas

1. Melnick A, Lincht DJ. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;93:3167-215.
2. Siddikuzzaman, Guruvayoorappan C, Berlin Grace VM. All Trans Retinoic Acid and Cancer. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2011 Jun;33(2):241-249.
3. Thomas X. Acute Promyelocytic Leukemia: A History over 60 Years—From the Most Malignant to the most Curable Form of Acute Leukemia. *Oncology and Therapy* 2019 Jun;7(1):33-65.
4. Gropper SAS, Smith JL, Carr TP. Advanced nutrition and human metabolism. Seventh edition, Student edition. ed. Boston, Massachusetts: Cengage Learning; 2018.
5. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988 May 13;240(4854):889-895.
6. Tate BF, Levin AA, Grippo JF. The discovery of 9- cis retinoic acid a hormone that binds the retinoid-X receptor. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 1994;5(5):189-194.
7. Schenk T, Stengel S, Zelent A. Unlocking the potential of retinoic acid in anticancer therapy. *British journal of cancer*

2014 Nov 25;111(11):2039-2045.

8. Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Dyck JA, Stein RB, Eichele G, Evans RM, et al. 9-cis retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. *Cell* 1992;68(2):397-406

9. Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E, Grimwade D. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood Reviews* 2003;17(2):71-97.

10. de Thé H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A. The PML-RAR α fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 1991;66(4):675-684.

11. Raymond P Warrell Jr, Hugues de The, Zhen- Yi Wang, Laurent Degos. Medical Progress: Acute Promyelocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 1993 Jul 15;329(3):177.

12. Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid- target genes. *Gene* 2004;328:1-16.

13. Al Tanoury Z, Piskunov A, Rochette-Egly C. Vitamin A and retinoid signaling: genomic and nongenomic effects. *Journal of Lipid Research* 2013 Jul;54(7):1761-1775.

14. Glasow A, Proomou N, Xu K, von Lindern M, Zelent A. Retinoids and myelomonocytic growth factors cooperatively activate RARA and induce human myeloid leukemia cell differentiation via MAP kinase pathways. *Blood* 2005;105(1):341-349.

15. Victor M. Samokyszyn, Walter E. Gall, Gregory Zawada, Mary Ann Freyaldenhoven, Guangping Chen, Peter I. Mackenzie, et al. 4- Hydroxyretinoic Acid, a Novel Substrate for Human Liver Microsomal UDP- glucuronosyltransferase(s) and Recombinant UGT2B7. *Journal of Biological Chemistry* 2000 Mar 10;275(10):6908-6914.

16. Abu-Abed S, Dollé P, Metzger D, Beckett B, Chambon P, Petkovich M. The retinoic acid- metabolizing enzyme, CYP26A1, is essential for normal hindbrain patterning, vertebral identity, and development of posterior structures. *Genes & development* 2001 Jan 15;15(2):226-240.

17. A novel human cytochrome P450, CYP26C1, involved in metabolism of 9-cis and all-trans isomers of retinoic acid. *The Journal of biological chemistry* 2004 Jan 2;279(1):77- 85.

18. Julie Marill, Nadia Idres, Claude Capron, Eric Nguyen, Guy Chabot. Retinoic Acid Metabolism and Mechanism of Action: A Review. *Current Drug Metabolism* 2003 Feb;4(1):1-10.

19. Quere R, Baudet A, Cassinat B, Bertrand G, Marti J, Manchon L, et al. Pharmacogenomic analysis of acute promyelocytic leukemia cells highlights CYP26 cytochrome metabolism in differential all-trans retinoic acid sensitivity. *Blood* 2007 May 15;109(10):4450-4460.

20. Cornic M, Delva L, Castaigne S, Lefebvre P, Balitrand N, Degos L, et al. In vitro all-trans retinoic acid (ATRA) sensitivity and cellular retinoic acid binding protein (CRABP) levels in relapse leukemic cells after remission induction by ATRA in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1994 Jun;8(6):914.

21. Delva L, Cornic M, Balitrand N, Guidez F, Micléa JM, Delmer A, et al. Resistance to all- trans retinoic acid (ATRA) therapy in relapsing acute promyelocytic leukemia: study of in vitro ATRA sensitivity and cellular retinoic acid binding protein levels in leukemic cells. *Blood* 2000 Oct 1;82(7):2175-2181.

22. Muindi J, Frankel SR, Miller J, W H, Jakubowski A, Scheinberg DA, Young CW, et al. Continuous treatment with all-trans retinoic acid causes a progressive reduction in plasma drug concentrations: implications for relapse and retinoid "resistance" in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992 Jan 15;79(2):299-303

23. Gianni M, Peviani M, Bruck N, Rambaldi A, Borleri G, Terao M, et al. p38 α MAPK interacts with and inhibits RAR α : suppression of the kinase enhances the therapeutic activity of retinoids in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2012 Aug;26(8):1850-1861.

24. A critical role for Lyn in acute myeloid leukemia. *Blood* 2008 Feb 15;111(4):2269- 2279.

25. Michelle B. Miranda, Robert L. Redner, Daniel E. Johnson. Inhibition of Src family kinases enhances retinoic acid-induced gene expression and myeloid differentiation. *Molecular Cancer Therapeutics* 2007 Dec 1;6(12):3081-3090.

26. Zhang P, Cao L, Fan P, Mei Y, Wu M. LncRNA-MIF, a c-Myc-activated long non- coding RNA, suppresses glycolysis

by promoting Fbxw7-mediated c-Myc degradation. *EMBO reports* 2016 Aug;17(8):1204-1220

27. Su M, Alonso S, Jones JW, Yu J, Kane MA, Jones RJ, et al. All-Trans Retinoic Acid Activity in Acute Myeloid Leukemia: Role of Cytochrome P450 Enzyme Expression by the Microenvironment. *PLoS one* 2015;10(6):e0127790.

28. Ozpolat B, Mehta K, Tari AM, Lopez- Berestein G. all-trans-Retinoic acid-induced expression and regulation of retinoic acid 4- hydroxylase (CYP26) in human promyelocytic leukemia. *American Journal of Hematology* 2010;70(1):39-47.

29. Kuendgen A, Knipp S, Fox F, Strupp C, Hildebrandt B, Steidl C, et al. Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2005 Dec;84(S1):61-66.

30. Rynningen A, Stapnes C, Lassalle P, Corbascio M, Gjertsen B, Bruserud Ø. A subset of patients with high-risk acute myelogenous leukemia shows improved peripheral blood cell counts when treated with the combination of valproic acid, theophylline and all- trans retinoic acid. *Leukemia Research* 2008;33(6):779-787.

31. Fazi F, Zardo G, Gelmetti V, Travaglini L, Ciolfi A, Di Croce L, et al. Heterochromatic gene repression of the retinoic acid pathway in acute myeloid leukemia. *Blood* 2007 May 15;109(10):4432-4440.

32. Iriyama N, Yuan B, Hatta Y, Takagi N, Takei M. Lyn, a tyrosine kinase closely linked to the differentiation status of primary acute myeloid leukemia blasts, associates with negative regulation of all-trans retinoic acid (ATRA) and dihydroxyvitamin D3 (VD3)-induced HL- 60 cells differentiation. *Cancer cell international* 2016;16(37):37.

33. Trus MR, Yang L, Suarez Saiz F, Bordeleau L, Jurisica I, Minden MD. The histone deacetylase inhibitor valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloblastic leukemia cells. *Leukemia* 2005 Jul;19(7):1161-1168.