



# REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

[www.elsevier.es/raem](http://www.elsevier.es/raem)



## Monografía

# Inhibidores de tirosina cinasa y disfunción tiroidea

Laila Y. Bielski\*, Ana M. Orlandi y Hugo R. Boquete

Unidad de Endocrinología, Hospital General de Agudos «Dr. Teodoro Álvarez», CABA, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de abril de 2016

Aceptado el 13 de junio de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Tirosina cinasa

Inhibidores de tirosina cinasa

Carcinoma células renales

Tumores estromales

gastrointestinales

### R E S U M E N

Los inhibidores de la tirosina cinasa son utilizados para el tratamiento de diversas neoplasias interfiriendo en múltiples vías de proliferación celular y angiogénesis tumoral. Estos fármacos presentan efectos adversos de clase, destacándose entre ellos la afectación de la función tiroidea. Existen diferentes mecanismos propuestos por los cuales estos agentes orales llevan tanto al hipotiroidismo como a la tirotoxicosis. Aún no existe consenso sobre el seguimiento y tratamiento ante la aparición de estos efectos.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Tyrosine kinase inhibitors and thyroid dysfunction

#### A B S T R A C T

Tyrosine kinase inhibitors are used for the treatment of different types of tumours, interfering in various cell proliferation pathways, and tumour angiogenesis. These oral agents have side effects, thyroid dysfunction outstanding among them. There are different mechanisms through which these agents lead to hypothyroidism, as well as thyrotoxicosis. There is still no consensus on the treatment and follow-up of the above mentioned effects.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Tyrosine kinase

Tyrosine kinase inhibitors

Renal cell carcinoma

Gastrointestinal stromal tumours

### Introducción

Los receptores de tirosina cinasa (TC) son reguladores centrales de vías de proliferación, diferenciación y apoptosis celular. La disregulación de la señalización mediada por estas

proteínas se encuentra involucrada en la patogénesis de múltiples neoplasias malignas.

Los inhibidores de TC (ITC) constituyen un grupo de pequeñas moléculas de administración oral diseñadas para interferir en las vías oncogénicas dependientes de TC. Ofrecen una alta ventana terapéutica con

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lailabielski@hotmail.com](mailto:lailabielski@hotmail.com) (L.Y. Bielski).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.07.001>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

menor toxicidad en comparación con la quimioterapia convencional<sup>1</sup>.

En pacientes con cáncer, las anomalías de la función tiroidea pueden estar variablemente asociadas con el tumor en sí mismo, con la realización de procedimientos diagnósticos que utilizan contrastes iodados o con el tratamiento instaurado para dicha neoplasia<sup>2</sup>.

A medida que ha avanzado la experiencia con el uso de los ITC se han descrito varios efectos adversos, entre los cuales se destaca la alteración de la función tiroidea<sup>1,3</sup>.

Es objetivo de esta monografía poder actualizar cuál es el mecanismo de acción de estos fármacos, cuáles son sus usos, de qué manera y qué tipo de alteración de la función tiroidea producen y, por ende, cuál sería el control apropiado por parte del endocrinólogo tratante cuando el paciente reciba dicho tratamiento o se plantee la posibilidad de iniciarlo por parte de los oncólogos.

## Tirosina cinasa

### Función y clasificación

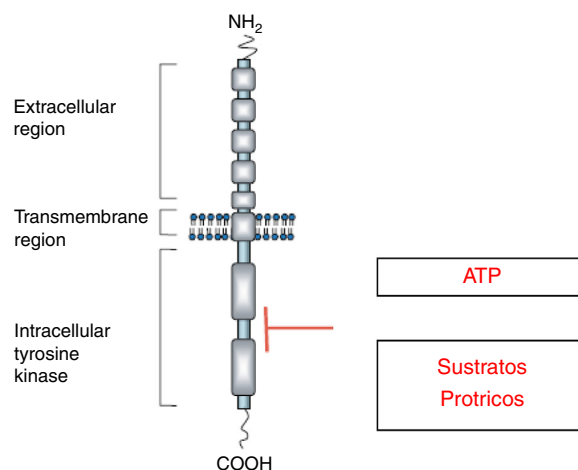
Las TC son enzimas que catalizan la transferencia de fosfatos del adenosín trifosfato (ATP) a determinadas proteínas y desempeñan un papel central en la modulación de señales de crecimiento celular interviniendo en diversos procesos normales de regulación. Formas activas de estas enzimas pueden causar aumentos de la proliferación de células tumorales, generar efectos antiapoptóticos así como, promover la angiogénesis y el desarrollo de metástasis. Por tal motivo constituyen un blanco especial e importante de las terapias dirigidas en oncología. Pueden ser clasificadas en 2 grandes grupos: receptores de TC y no receptores de TC<sup>4</sup>.

### Receptores de tirosina cinasa

Los receptores de TC median la acción biológica de una amplia variedad de ligandos en gran cantidad de tipos celulares. Todos presentan un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana y otro intracelular que incluye el dominio catalítico TC al que se unen el ATP y sustratos proteicos. Estas proteínas median las acciones biológicas de diversos ligandos entre ellos: insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento derivado de la célula endotelial vascular (VEGF), entre otros<sup>5</sup> (fig. 1).

### Activación del receptor y finalización de la acción hormonal

Los receptores de TC se encuentran como monómeros. Cuando el ligando se une al dominio extracelular del receptor se dimeriza. Como consecuencia de ello, el receptor se autofosforila y en este estado el receptor es capaz de fosforilar a otras proteínas. En cuanto a los mecanismos que intervendrían en la finalización de la acción hormonal, se describe que los mismos estarían mediados por fosfatasa, así como por procesos de endocitosis mediada por el receptor y por la fosforilación por serina-treonina cinasas<sup>5</sup>.



**Figura 1 – Estructura de los receptores de TC.**  
Adaptado de Lodish y Stratakis<sup>1</sup>.

## Inhibidores de tirosina cinasa

### Mecanismo de acción

Existen diferentes mecanismos por los cuales la alteración de la regulación de los receptores de TC interviene en la oncogénesis<sup>3</sup>. El primero de ellos consiste en un rearrreglo cromosómico, que determina una activación constitutiva del receptor en ausencia de ligando. El ejemplo de ello es la formación de la oncoproteína BCR-ABL o cromosoma Philadelphia en leucemia mieloide crónica (LMC). Otra forma de disregulación es la mutación de la cinasa (dominio catalítico) del receptor, como se ve en la leucemia mieloide aguda por la mutación del TC 3 tipo Fms de hígado fetal (FLT3) o en el receptor del EGF en cáncer de pulmón no de células pequeñas. Un tercer mecanismo consistiría en la expresión aumentada o aberrante del receptor, de su ligando o de ambos. Finalmente, la ausencia de factores que limiten la actividad TC (fosfatasa) sería otro de los mecanismos propuestos. La mutación de las TC aumenta la supervivencia, proliferación y resistencia a fármacos de las células neoplásicas, pudiendo estimular la angiogénesis tumoral, así como su invasividad y potencial metastásico<sup>4</sup>.

Los ITC comprenden un conjunto de pequeñas moléculas de administración oral que previenen la fosforilación de diversos receptores de TC compitiendo con la unión del ATP al dominio catalítico de los mismos, dado que comparten con este similitud estructural<sup>6</sup>.

Dado que el dominio catalítico de estos receptores se encuentra altamente conservado, varios ITC pueden desarrollar su efecto inhibitorio sobre un gran espectro de cinasas afectando de este modo múltiples vías de señalización<sup>1</sup>.

### Usos

Los ITC son utilizados para una gran variedad de enfermedades malignas que incluyen el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos entre ellos LMC, tumores estromales gastrointestinales (GIST) recurrentes o metastásicos, carcinoma células renales (CCR) recurrentes o metastásicos,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8724473>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8724473>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)