

mTOR, autofagia y cáncer: *ad portas* del nuevo decreto de la Ley Ricarte Soto

mTOR inhibitors, autophagia and Cancer: looking forward to a universal financial coverage

Señor Editor,

mTOR, del inglés “*mammalian Target of Rapamycin*”, es una quinasa evolutivamente muy conservada y ampliamente conocida por integrar una gran cantidad

de estímulos que influyen en la actividad de rutas metabólicas relacionadas con el crecimiento celular. Por otro lado, existe abundante evidencia que la desregulación de las vías de señalización dependientes de mTOR, estarían vinculadas a la fisiopatología de enfermedades como la diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas y el cáncer, entre otras. Cabe señalar que también hay un conjunto de enfermedades raras, en donde también estos procesos representan una falla importante del organismo¹.

Existen dos complejos mTOR, que son funcional

y estructuralmente distintos, TORC1 y TORC2. Los componentes esenciales en mamíferos de TORC1 son RAPTOR y mLST8, mientras que en TORC2 son RICTOR y SIN1. mTORC1 es activado por factores de crecimiento, nutrientes y el estado energético celular. En condiciones ricas en nutrientes TORC1 inhibe la autofagia, fosforilando a la quinasa ULK1 lo que previene la formación del autofagosoma. En condiciones contrarias, la falta de nutrientes y energía (ATP) es sensada por AMPK, inhibiendo a TORC1 y en consecuencia gatillando la autofagia. Así, el adecuado funcionamiento de este sistema permite el reciclaje las proteínas defectuosas y organelos dañados, proporcionando nutrientes a la célula, y regulando el proceso por el que estas se “limpian”².

La relevancia de este fenómeno biológico –la autofagia– ha sido relevado en el año 2016 por la Academia Sueca al otorgarle el Premio Nobel de Medicina al Profesor Yoshinori Ohsumi del Instituto Tecnológico de Tokyo, por sus descubrimientos en torno a los mecanismos celulares y moleculares que gobiernan este proceso. Cabe señalar que la primera vez que se habló de autofagia, fue 30 años antes que Ohsumi, por el médico francés Christian de Duve, quien por medio de microscopía electrónica estableciera por primera vez la existencia de estas estructuras, las cuales denominó “autofagosomas”.

A nivel clínico, la evidencia más directa de que mTOR puede conducir a tumorigénesis surge de la identificación de mutaciones en reguladores negativos de este complejo, como TsC1-TsC2, LKB1, PTEN. Datos epidemiológicos indican que las mutaciones esporádicas o la desregulación de estas vías mencionadas se encuentran entre las alteraciones más prevalentes en el cáncer¹.

Hace varios años se sabe que rapamicina es un potente inhibidor de mTOR. Por otro lado, estudios han demostrado que este compuesto, originario de Rapa Nui, detiene el desarrollo tumoral por vías mTOR independiente. Por ejemplo, se ha visto que es capaz de inducir apoptosis en rhabdomyosarcomas, leucemias promielocíticas y en líneas celulares de carcinoma de ovario. Por otro lado, inhibe la transformación oncogénica de células humanas por inhibición de las vías PI3K y Akt¹. Sobre la base de estos resultados preclínicos, se iniciaron los primeros estudios con rapamicina como fármaco anticanceroso y se comenzaron a desarrollar los primeros derivados semisintéticos.

Hace tiempo se sabía que rapamicina era capaz de suprimir la proliferación de células T para conferir inmunosupresión, lo cual es deseable después del trasplante para prevenir el rechazo al aloinjerto. En cáncer fue una de sus primeras propiedades registradas, pero ha recibido un renovado interés al disponerse de más información sobre el funcionamiento de mTOR. Esto ha estimulado el desarrollo farmacéutico de

análogos de rapamicina, conocidos colectivamente como “rapalogos”, con propiedades farmacocinéticas mejoradas y menores efectos adversos indeseados. La promesa de la inhibición de mTOR como una estrategia antitumoral en ensayos clínicos ha alcanzado expectativas proporcionales a las observaciones realizadas *in vitro* e *in vivo*. Así podríamos decir que el rendimiento clínico de los rapalogos como drogas con actividad anticancerígena en los últimos años, está dando sus primeros frutos³.

Hasta el momento, se encuentran disponibles cuatro inhibidores de mTOR: el prototipo es rapamicina y tres derivados de esta, CCI-779 (temsirolimus), RAD001 (everolimus) y AP23573. Cada uno de estos actúa formando un complejo con la proteína FKBP12, el complejo resultante interactúa e inhibe a mTOR, promoviendo la autofagia y en muchos casos enlenteciendo el desarrollo tumoral⁴.

Esta nueva generación de rapalogos ya se encuentra aprobada por la FDA - Temsirolimus (CCI-779) y Everolimus (RAD001) - el primero para el tratamiento de carcinoma avanzado de células renales (2007) y el segundo para cáncer de riñón avanzado (2009)^{5,6}. En la actualidad los mismos, se han abierto a una gama de otras aplicaciones terapéuticas en el campo de la oncología y enfermedades crónicas no transmisibles.

La Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) busca asegurar el financiamiento de tratamientos que incluyen desde medicamentos y dispositivos hasta alimentos de alto costo, con efectividad probada y que son económicamente inalcanzables para las personas y sus familias. En el último decreto -el 4º- de esta Ley, publicado el 2019, ingresaron nueve patologías, cuyos tratamientos significarán un impacto individual por paciente que se traducirán en una cobertura anual entre \$3.190.000 y \$28.045.000 millones de pesos. En esta nueva lista de enfermedades están los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST), un tipo de Cáncer que afecta a 14 personas por millón de habitantes y que en el futuro podrían beneficiarse por los inhibidores de mTOR comentados en párrafos anteriores.

Finalmente es importante señalar que (i) detrás del proceso de incorporación de patologías a este nuevo Decreto existe abundante evidencia que hace esperable que en el corto plazo nuevos rapalogos puedan sumarse al arsenal terapéutico de las mismas; (ii) dado que se trata de fármacos con poco tiempo en el mercado, la accesibilidad desde el punto de vista económico aún representa un desafío mayor para el sistema sanitario y para los pacientes (iii) la rapamicina, a pesar de su origen chileno, no fue abordada primariamente por la Biotecnología local. Lo anterior muestra que es imprescindible fomentar la investigación nacional impulsando el desarrollo y mejoramiento de moléculas propias. Esto, junto con constituir un potencial polo de desarrollo económico,

ofrece una estrategia para combatir las inequidades relacionadas al acceso.

*Javiera Arancibia¹, Tomas P. Labbé^{1,2,3},
Juvenal A. Ríos^{1,2,4}*

*¹Escuela de Medicina, Facultad de Cs. Médicas,
Universidad de Santiago.*

*²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina,
Universidad San Sebastián.*

*³Jefe Departamento de Enfermedades No Transmisibles,
Ministerio de Salud.*

*⁴Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros
Tumores, Ministerio de Salud.*

Referencias

1. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Publ Gr [Internet]* 2010; 12 (1): 21-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3025>.
2. Shimobayashi M, Hall MN. Making new contacts: the

mTOR. *Nat Publ Gr [Internet]* 2014; 15 (3): 155-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3757>.

3. Benjamin D, Colombi M, Moroni C, Hall MN. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors. 2011; 10 (November). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3531>.
4. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. 2006; 5 (August): 671-88.
5. Atkins MB, Yasothan U, Kirkpatrick P. Everolimus 2009; (March).
6. Rini B, Kar S, Kirkpatrick P. Temsirolimus 2007; 6 (August): 599-600.

Correspondencia a:

Dr. Juvenal A. Ríos Leal

Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Lota 2465, Providencia. Santiago, Chile.
juvenal.rios@minsal.cl