

Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica

Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia

Nei R. Lopes¹

Maria Theresa C. L. Abreu²

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia da medula óssea originada da translocação entre os cromossomos 9 e 22 t(9:22)(q34;11) e forma o gene híbrido BCR-ABL, que possui intensa atividade tirosino quinase, sendo responsável pela proliferação das células tumorais. Um grande avanço no tratamento da LMC foi conquistado com o surgimento dos inibidores da tirosino quinase, entre eles o imatinibe, que vem demonstrando ser efetivo na maior parte dos pacientes com LMC por apresentar respostas duradouras. Entretanto, há pacientes resistentes ou que desenvolvem resistência durante o tratamento com esta droga; sendo assim, inibidores de tirosino quinase de segunda geração, como o dasatinibe e o nilotinibe, foram desenvolvidos apresentando maior potência com a finalidade de diminuir a chance de desenvolvimento de resistência. O bosutinibe e o INNO-406 estão sendo estudados para atender pacientes resistentes às drogas anteriormente citadas e também com a finalidade de diminuir efeitos colaterais das mesmas; entretanto, eles ainda estão em fase clínica de estudo. Há ainda outras drogas inibidoras da tirosino quinase que estão em desenvolvimento na fase clínica ou pré-clínica. A partir do desenvolvimento destas novas drogas, múltiplas opções de tratamento para os pacientes com LMC poderão ser propostas, podendo, desta forma, individualizar o tratamento de acordo com o que cada paciente necessita. Este estudo visa descrever as drogas antineoplásicas que têm como mecanismo de ação a inibição da enzima tirosino quinase na LMC. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Palavras-chave: *Tirosino quinase; leucemia mieloide crônica; tratamento.*

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia da medula óssea que transforma a célula progenitora hematopoética normal em maligna.¹ É ocasionada por uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 t(9:22)(q34;11),^{1,2,3} determinando assim a presença do cromossomo Philadelphia (Ph⁺), que é resultante da junção da região do gene BCR do cromossomo 22 com o gene ABL do cromossomo 9, gerando o gene híbrido BCR-ABL no cromossomo 22 q.^{1,4}

O gene híbrido BCR-ABL produz uma proteína quimérica com atividade tirosino quinase elevada que é responsável pela patogênese da LMC. O resultado desta atividade

elevada induz a medula óssea a proliferar um clone de células mieloides malignas constantemente, resultando um número excessivo destas células.² Em condições normais, o gene BCR expresso no cromossomo 22 codifica uma proteína com função relacionada à regulação do ciclo celular, enquanto o gene ABL expresso no cromossomo 9 codifica uma proteína tirosino quinase.² O gene recíproco, resultante da translocação ABL-BCR no cromossomo 9q⁺, apesar de ativo, não possui nenhum papel na etiologia de doenças.

Por ser uma enzima que participa do metabolismo celular, a tirosino quinase está relacionada a várias patologi-

¹Aluno(a) do Curso de Biomedicina – Universidade de Uberaba (Uniube) – Uberaba-MG.

²Professora da disciplina Hematologia do Curso de Biomedicina da Universidade de Uberaba (Uniube) – Uberaba-MG.

Universidade de Uberaba (Uniube) – Uberaba-MG.

Correspondência: Maria Theresa Cerávolo Laguna Abreu
Curso de Biomedicina, Universidade de Uberaba.
Av. Nenê Sabino, 1801
38055-500 – Uberaba, MG – Brasil
Tel: (+55 34) 3319-8914 / Fax: (+55 34) 3312-6622
E-mail: maria.laguna@uniube.br

as. Os mecanismos principais resultantes na mieloproliferação constante das células malignas são a alteração da adesão das células progenitoras às células estromais e à matriz extracelular, a manutenção de um sinal mitogênico constante e a resistência apoptótica celular.^{5,6} A enzima tirosino quinase Abl confere à célula leucêmica alta resistência à morte celular independentemente do agente indutor deste processo.⁵

Os mecanismos de resistência que favorecem o crescimento e a vantagem proliferativa celular Ph⁺ em relação às células normais não estão totalmente elucidados.⁶ Quando as células malignas são geradas e a função normal no organismo não é exercida, temos como resultado os tumores que são ocasionados pela proliferação, adesão, apoptose e diferenciação inadequadas das células malignas. Inibidores das enzimas tirosino quinases levam a célula maligna a entrar em apoptose, reduzindo assim a proliferação tumoral.⁷

Estudos têm evidenciado o papel essencial do controle da atividade da tirosino quinase Abl para o tratamento da LMC.² Novas drogas estão sendo desenvolvidas para que sejam utilizadas em pacientes nos quais o tratamento convencional tenha falhado ou que efeitos adversos intensos tenham sido observados no paciente. A composição destas novas drogas baseia-se na inibição específica da expressão gênica da doença e tem a função de bloquear a atividade quinase da proteína Bcr/Abl levando à remissão da LMC.

A LMC é subdividida de acordo com os exames clínicos e laboratoriais em fase inicial crônica, fase acelerada duradoura e fase final aguda.³ Nesta última fase pode ocorrer a crise blástica, que é considerada a mais grave.^{2,8} No início, a LMC é de progressão lenta; sendo assim, a especificidade do tratamento para estes pacientes é importante, uma vez que esta doença pode evoluir para as fases acelerada e aguda, colocando em risco a vida do paciente.

Os passos iniciais da terapia para LMC são a estabilização das células sanguíneas, a resposta hematológica e citogenética. A resposta hematológica inclui redução na contagem absoluta de células brancas, eliminação de células mieloides imaturas do sangue periférico e erradicação dos sinais e sintomas da doença. A resposta citogenética é baseada na redução ou eliminação de células do cromossomo Ph⁺.³

As terapias convencionais para o controle da LMC são a quimioterapia com hidroxiureia, terapias medicamentosas com interferon-alfa (INF- α), bussulfano ou citarabina em baixa dose, a infusão linfocitária e o transplante de células medulares.^{4,8} O tratamento da LMC avançou consideravelmente nos últimos anos e a terapia molecular com inibidores de tirosino quinase mudou drasticamente a terapia convencional, demonstrando resultados promissores para pacientes com esta doença.^{9,10,11}

Este estudo consta de uma investigação exploratória e descritiva, enfocando as novas drogas antineoplásicas que

têm como mecanismo de ação a inibição da enzima tirosino quinase Abl, o que pode proporcionar bom prognóstico ao paciente com LMC.

Drogas inibidoras de tirosino quinase

Na LMC, o gene BCR-ABL é ativado pela fosforilação de proteínas, como a tirosina quinase, quando ligado a um grupo trifosfato de adenosina (ATP). Estas proteínas criam uma cascata de ativação que resultam em um crescimento descontrolado. As novas drogas antineoplásicas ocupam o local de ligação ao ATP fazendo com que este não doe grupo fosfato. Sem a ativação deste grupo não há ativação da cascata de sinalização, o que inibe a divisão celular; portanto, a proteína quinase Bcr-Abl tem um papel fundamental na patogênese da LMC.¹²

O surgimento do imatinibe, droga inibidora da tirosino quinase (TKI) Abl, fez com que ocorresse uma revolução na possibilidade do tratamento da LMC nos últimos anos.¹¹ A partir do ano de 1999, foi divulgada a utilização deste medicamento como a primeira linha terapêutica para a LMC; entretanto, alguns pacientes desenvolveram resistência a esta droga.

Para atender os pacientes que apresentam resistência ou são intolerantes ao imatinibe, outras opções de drogas antineoplásicas estão sendo utilizadas para o tratamento da LMC, incluindo também combinações terapêuticas que utilizam agentes que regulam uma variedade de vias oncogênicas e de modulação imune.¹³ As novas drogas fazem parte de uma segunda geração de inibidores de tirosino quinase Bcr-Abl e algumas já são utilizadas como terapêutica da LMC, particularmente em pacientes que estão em estágios avançados da doença.^{14,15,16,17}

A ação dessas drogas pode ser resumida de acordo com a inibição competitiva ou não ao ATP. Os inibidores competitivos ATP podem ser divididos em duas subclasses, inibidores Src-Abl e compostos baseados em 2-fenil-aminopirimidina. O dasatinibe, bosutinibe, AP23464 e o PD166326 são classificados como inibidores da Src/Abl enquanto o imatinibe, o nilotinibe e o INNO-406 pertencem à última subclasse. Os inibidores não competitivos ao ATP são o MK-0457 e o ON012380 e estes têm sido desenvolvidos para inibir a fosforilação da mutação T315I do gene BCR-ABL, pois os inibidores competitivos ainda não são capazes de realizar esta função.¹⁸ A finalidade destas drogas é diminuir a chance de desenvolvimento de resistência ao imatinibe.⁹

Imatinibe

O imatinibe (STI-571, Glivec®) é um composto 2-fenil-aminopirimidina e é um inibidor seletivo da enzima tirosino quinase Abl, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC.¹⁴ Este medicamento apresenta alto potencial inibitório do gene BCR-ABL atuando especificamente no blo-

queio da energia para o domínio tirosino quinase de Abl.^{9,15} O imatinibe inibe também outras proteínas de sinalização, incluindo o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o c-Kit, mas não inibe outras tirosinas quinases como as da família Src quinase e a mutação T315I de Abl.^{2,9}

A competição com o receptor celular de ATP do domínio tirosino quinase de Abl impede a habilidade deste cromossomo transferir grupos fosfato de ATP e resíduos de tirosina fosforilada, o que previne a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular e apoptose.^{4,8}

O imatinibe foi aprovado para o uso em pacientes com LMC em fase aguda, fase acelerada ou em fase crônica resistentes, ou ainda pacientes que são altamente intolerantes ao IFN- α .^{1,4} O acompanhamento dos pacientes submetidos ao tratamento com o imatinibe mostrou melhora na taxa de sobrevida dos pacientes com LMC, particularmente no grupo fase acelerada, em que se observou boa resposta hematológica e citogenética em mais de 65% dos casos, após quatro anos da aceleração da doença.¹³

No Brasil, o imatinibe induziu respostas citogenéticas completas, eliminando as células Ph⁺ em pacientes com LMC em fase crônica e acelerada. Os eventos adversos nos pacientes que utilizaram esta droga são mínimos e se assemelham aos relatados na literatura, exceto pela menor incidência de sintomas gastrointestinais e câimbras.¹⁹

O imatinibe tem sido confirmado como terapia de primeira linha para a LMC por apresentar respostas duradouras na maior parte dos pacientes, principalmente nos que se encontram em fase crônica da doença; entretanto, alguns pacientes ainda em fase crônica e uma maior proporção em fases mais avançadas da LMC apresentam resistência ou intolerância ao imatinibe.^{16,17,20,21} A resistência ao imatinibe pode ser desenvolvida por vários mecanismos moleculares, como a superexpressão de BCR-ABL, mutações no sítio de ligação BCR-ABL, entre outras; entretanto, os pontos de mutação no BCR-ABL constituem a ocorrência mais comum para a resistência a esta droga.^{8,16} A utilização do imatinibe com outras drogas tem sido descrita no sentido de ultrapassar esta dificuldade, porém os resultados descritos na literatura ainda são poucos.^{11,20}

Dasatinibe

O dasatinibe (BMS-354825- Sprycel®) é um duplo inibidor Src/Abl, isto é, inibidor da família de quinases Src que também exibe propriedades inibitórias ao Abl.^{16,20} Ele é um forte inibidor da enzima tirosino quinase mostrando uma potência muito maior que o imatinibe.^{16,23} Estudos randomizados sugerem ainda que o resultado do dasatinibe é superior em pacientes com resistência ao imatinibe.^{2,16}

O dasatinibe é um inibidor de múltiplos alvos, sendo capaz de inibir a tirosino quinase Bcr-Abl, a família de quinze Src, o c-Kit e o PDGFR.^{9,22} Entretanto, o dasatinibe, diferen-

temente do imatinibe, inibe as formas ativas e inativas da molécula BCR-ABL.^{17,23} Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o dasatinibe é ativo contra todas as mutações da oncoproteína BCR-ABL resistentes ao imatinibe, com exceção da T315I.¹⁷

Esta droga está indicada para o tratamento de adultos com LMC em fase crônica, acelerada ou blástica, que apresentaram resistência ou intolerância à terapêutica prévia, incluindo o imatinibe, ou que apresentaram ainda a proliferação de células do tipo selvagem Bcr/Abl.⁹ Estudos sugerem que o dasatinibe está associado com alto nível de eficácia e durabilidade em pacientes em fase crônica e acelerada.^{9,17} O dasatinibe é indicado também no tratamento de doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) positiva para o Ph⁺ e com LMC linfoblástica, com resistência ou intolerância à terapêutica prévia.⁹

A habilidade do dasatinibe em inibir efetivamente a proliferação de células mutantes resistentes ao imatinibe sugere que este composto tem significante potencial terapêutico na LMC. Entretanto, a toxicidade hematológica desta droga pode ser observada em pacientes em fase de doença mais avançada.^{15,17}

Nilotinibe

O nilotinibe (AMN-107, Tassigna®) é uma nova aminopiridina, sendo uma droga análoga ao imatinibe; entretanto, a seletividade e a afinidade de ligação contra a quinase Abl do nilotinibe é substancialmente maior quando comparada ao imatinibe.¹⁶ A ação do nilotinibe parece ser mais potente que a do imatinibe, e funciona como um inibidor de imatinibe-resistente de Bcr/Abl.^{16,24} *In vitro* é um excelente inibidor de fosforilação de Bcr/Abl, sendo projetado para ligar fortemente a proteína Bcr-Abl, aumentando assim sua eficácia.⁹

O nilotinibe interage com Glu286 e a Asp381 formando uma molécula de AMN107, que é um inibidor ATP-competitivo da atividade da proteína tirosino quinase do Bcr/Abl, prevenindo a ativação das vias mitogênico e anti-apoptótica dependentes do Bcr-Abl, levando à morte do fenótipo do BCR-ABL.¹⁷ Ele também inibe o c-Kit e o PDGFR, mas, assim como o dasatinibe, não inibe o domínio de mutação T315I do gene BCR-ABL.⁹ Esta droga foi recentemente aprovada e tem demonstrado respostas em pacientes que estão em tratamento das fases crônica e acelerada da LMC e que são resistentes ou intolerantes ao tratamento com imatinibe.¹⁷

Bosutinibe

O bosutinibe (SKI-606) é, similarmente ao dasatinibe, um duplo inibidor ativo contra Src/Abl da LMC, sendo um composto 4 anilino-3-quinolino-carbonitrila.²⁵ Estudos têm evidenciado a caracterização *in vitro* e *in vivo* deste duplo inibidor contra modelos de LMC que são resistentes ao

imatinibe.¹⁴ Esta droga mostrou ser um potente agente antiproliferativo e pró-apoptótico contra as células da LMC em cultura.²⁵

O padrão de inibição da tirosino quinase do bosutinibe é similar ao observado com o imatinibe, mas maiores concentrações do imatinibe são requeridas para inibição. A similaridade do padrão de inibição sugere que estes dois componentes compartilham um mecanismo comum de inibição.¹⁴

Em contraste ao imatinibe e ao dasatinibe, o bosutinibe não tem atividade inibitória contra o Kit ou PDGFR, o que pode reduzir os efeitos colaterais da droga; além disso, o bosutinibe é capaz de atuar inibindo algumas mutações do gene BCR-ABL.¹⁴ A atividade inibitória do bosutinibe está em estágio de desenvolvimento, sendo testada nas fases I e II da LMC.⁹

INNO-406

O INNO-406 (NS-187 ou CNS-9) também é um inibidor de tirosino quinase, sendo um duplo inibidor Bcr-Abl e Lyn. Ele bloqueia a autofosforilação Bcr-Abl *in vitro* de 25 a 55 vezes mais eficiente que o imatinibe.^{10,26} Ambas as drogas são derivadas do composto 2-fenil-amino-pirimidina e o INNO-406 tem mostrado ter eficácia no tratamento das células leucêmicas Ph⁺ no Sistema Nervoso Central (SNC), as quais mostraram resistência à terapia com o imatinibe. O INNO-406 está em processo de estudo em ensaios clínicos para o tratamento da LMC, sendo testado na fase clínica I onde há crise blástica extramedular no SNC.^{9,26}

MK-0457

O MK-0457 (VX-680) é a primeira droga inibidora quinase com mecanismo distinto e não competidor ao ATP e que apresenta *in vitro* atividade contra o fenótipo mutado T315I do gene BCR-ABL. Este fenótipo apresenta resistência ao imatinibe, nilotinibe e dasatinibe. Esta droga é uma pequena molécula aurora quinase que bloqueia a progressão do ciclo celular e induz a apoptose em muitos tipos de tumores humanos. Atualmente esta droga está sendo utilizada na fase clínica I em pacientes com mutação T315I da LMC ou com LLA e já apresenta respostas positivas, não estando associada a toxicidade extramedular significante.²⁷

Outras drogas que inibem a enzima tirosino quinase ainda estão em desenvolvimento na fase pré-clínica, como AP23464, ON012380 e PD166326.^{9,18}

Conclusão

Diante do exposto, podemos concluir que, futuramente, múltiplas opções de tratamento estarão disponíveis aos pacientes com LMC. Além disso, combinações estratégicas de novas drogas antineoplásicas, levando em consideração o quadro do paciente e a resposta do mesmo às diferentes

drogas existentes, poderão vir a agir diretamente nos genes expressados e impedir novos clones resistentes.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a neoplastic transformation of the hematopoietic system resulting from a t(9;22)(q34;q11) translocation forming a BCR-ABL hybrid gene which has intense enzyme tyrosine kinase activity responsible for the proliferation of tumor cells. A dramatic positive response was achieved in CML patients with imatinib. This drug is effective in most patients because it presents long-lasting responses. However, some patients are resistant or develop resistance during treatment, particularly in the late-stage disease, thus second generation tyrosine kinase inhibitors such as dasatinib and nilotinib were developed to reduce the risk of developing resistance. Bosutinib and INNO-406 are being developed to treat resistant patients and also to reduce the side effects of the aforementioned drugs. Additionally, novel tyrosine kinase inhibitors are in clinical or preclinical development stages. In the future, multiple treatment options will be available for patients with CML, with the possibility to individualize the treatment according to the needs of each patient. In the current study we describe antineoplastic drugs that act as tyrosine kinase enzyme inhibitors in CML. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Key words: Tyrosine kinase; chronic myeloid leukemia; therapy.

Referências Bibliográficas

1. Vedrame-Goloni CB, Carvalho-Salles AB, Ricci Junior O, Miguel CE, Fett-Conte AC. Análise do rearranjo BCR/ABL por bandamento GTG e FISH: comparação das frequências ao diagnóstico da LMC. Arq Cienc Saude 2006; 13(1):7-11.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2001; 344(14):1031-7.
3. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002;346(9):645-52.
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004.
5. Hamú CS, Oliveira MVP, Silva, AMTC, Silva CC, Cruz AD. Polimorfismo do gene tp53 no códon 72 em pacientes com suspeita de LMC. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(4):346-50.
6. Ravandi F, Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Faderl S, Giles FJ, et al. Expression of apoptosis proteins in chronic myelogenous leukemia: associations and significance. Cancer. 2001;91(11):1964-72.
7. Valadão M, Linhares E, Mali Junior J, Sousa J, Stoduto G. Novas perspectivas no tratamento do GIST. Rev Bras Cancerol. 2006; 52(4):373-79.
8. Dobbin JA, Gadelha MIP. Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mieloide crônica. Rev Bras Cancerol. 2002;48(3): 429-38.
9. Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Kantarjian HM. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. Cancer. 2007;109(11):2171-81.

10. Kuroda J, Kimura S, Strasser A, Andreeff M, O'Reilly LA, Ashihara E, *et al.* Apoptosis-based dual molecular targeting by INNO-406, a second-generation Bcr-Abl inhibitor, and ABT-737, an inhibitor of antiapoptotic Bcl-2 proteins, against Bcr-Abl-positive leukemia. *Cell Death Differ.* 2007;14(9):1667-77
11. Souza CA, Pagnano K. Os desafios no tratamento da leucemia mieloide crônica na era do mesilato de imatinibe. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(4):282-84.
12. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(8 Suppl A):8-12
13. Todaro J, Ferreira E, Hamerschlag N, Simon SD, Kutner JM; Pietrocola M, *et al.* Imatinib melhora a taxa de sobrevida de pacientes com LMC na fase acelerada: Acompanhamento de 48 meses. *Einstein (São Paulo)* 2006; 4(1):16-21.
14. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A, *et al.* In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res.* 2006;66(23):11314-22.
15. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE, *et al.* The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res.* 2006;66(11):5790-7.
16. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, *et al.* In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.* 2005;65(11):4500-5.
17. Delamain MT, Conchon, M. Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(1):37-40.
18. Maekawa T, Ashihara E, Kimura S. The Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor imatinib and promising new agents against Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Int J Clin Oncol.* 2007;12 (5): 327-40.
19. Funke M, Vaneuza MC, Lima D, Setubal D, Bitencourt M, Bonfim MC, *et al.* Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate in Brazil: a study of 98 cases. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(3):159-65.
20. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, *et al.* Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood.* 2008;111(3):1039-43.
21. Jabbour E, Cortes JE, Ghanem H, O'Brien S, Kantarjian HM. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(1):99-110.
22. Cortes J, Faderl S, Estey E, Kurzrock R, Thomas D, Beran M, *et al.* Phase I study of BMS-214662, a farnesyl transferase inhibitor in patients with acute leukemias and high-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2805-12.
23. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ, Baird JW, Allan EK, Jordanides N, *et al.* Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood.* 2006;107(11):4532-9.
24. Hazarika M, Jiang X, Liu Q, Lee SL, Ramchandani R, Garnett C, *et al.* Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome – positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin Cancer Res.* 2008;14(17): 5325-31.
25. Golas JM, Arndt K, Etienne C, Lucas J, Nardin D, Gibbons J, *et al.* SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res.* 2003;63(2):375-81.
26. Yokota A, Kimura S, Masuda S, Ashihara E, Kuroda J, Sato K, *et al.* INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph+ leukemia cells in the central nervous system, and cyclosporine A augments its in vivo activity. *Blood.* 2007;109(1):306-14.
27. Giles FJ, Cortes J, Jones D, Bergstrom D, Kantarjian H, Freedman SJ. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood.* 2007;109(2):500-2.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 26/11/2008

Aceito: 06/01/2009