



EFICACIA DE VITRAKVI (LAROTRECTINIB) PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES SÓLIDOS PORTADORES DE GENES NTRK Y EL IMPACTO DE LAS MUTACIONES TRKC

POTENTIAL EFFECTIVENESS OF *VITRAKVI* (LAROTRECTINIB) FOR TREATING TYPES OF SOLID TUMORS CARRYING *NTRK* GENES AND THE IMPACT OF *TRKC* MUTATIONS

Ali Adel Dawood 

Departamento de Anatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Mosul, Mosul, Iraq. [https://ror.org/039cf4q47]

*Autor para correspondencia: aad@uomosul.edu.iq

Manuscrito recibido el 20 de diciembre de 2024. Aceptado tras revisión el 27 de marzo de 2025. Publicado el 1 de septiembre de 2025.

Resumen

Vitrakvi es un tratamiento oncológico dirigido a tumores sólidos que presentan fusiones génicas del gen NTRK. Las alteraciones en los genes NTRK constituyen efectos genéticos poco comunes que pueden manifestarse en tumores originados en diversos órganos, incluidos los pulmones, las glándulas tiroideas y el intestino. El objetivo de este estudio fue identificar el sitio de unión de Vitrakvi a las quinasas del receptor de tropomiosina (TRK), así como evaluar los efectos de las mutaciones en TRKC sobre el sitio de fusión. Para obtener la estructura química de Vitrakvi se utilizaron recursos como PubChem, y la estructura tridimensional de las TRK se obtuvo del Protein Data Bank (PDB). El acoplamiento molecular (docking) se llevó a cabo mediante el programa AutoDock Vina. Las simulaciones de acoplamiento, visualización y reconstrucción de las secuencias se realizaron utilizando los programas PyMol, BIOVIA y PyRx. La fusión de Vitrakvi con TRKA y TRKB se ve modificada cuando estas quinasas se combinan con sus respectivos estimuladores (BDGF y NT-4/5). En el caso de TRKC, la unión con Vitrakvi ocurre en la misma cadena que se acopla a su estimulador (NT-3); sin embargo, el sitio de fusión se desplaza respecto al sitio de la triple mutación. Aunque los ensayos clínicos con inhibidores de TRK se encuentran en fases iniciales, existen fundamentos prometedores para la esperanza tanto en pacientes con mutaciones en TRK como en el campo de las terapias dirigidas molecularmente.

Palabras clave: Vitrakvi, TRK, Cáncer sólido, NT-3, Mutación, Docking.

Abstract

Vitrakvi is a cancer treatment that targets solid tumors with NTRK gene fusion. NTRKs are rare genetic effects that can arise in tumors from several organs, including the lungs, thyroid glands, and intestines. This study sought to identify the position at which Vitrakvi binds to tropomyosin receptor kinases (TRKs) as well as the effects of TRKC mutations on the fusion site. Materials and PubChem were used to obtain the chemical structure of Vitrakvi. The 3D structure of TRKs was derived from the PDB. Docking was implemented via AutoDock Vina. Docking, visualization, and sequence reconstruction were completed via the PyMol, BIOVIA, and PyRx programs. The fusion of Vitrakvi with TRKA and TRKB is altered if they are combined with their respective stimulators (BDGF and NT-4/5). TRKC combines with Vitrakvi in the same chain in which it is coupled to its stimulator (NT-3), but the fusion site shifts away from the triple mutation site. Even though clinical trials of TRK inhibitors have just started, there is reason to be hopeful for people with TRK mutations and the field of molecularly targeted medicines.

Keywords: Vitrakvi, TRK, Solid cancer, NT-3, Mutation, Docking.

Forma sugerida de citar: Adel Dawood, A. (2025). Eficacia de Vitrakvi (larotrectinib) para el tratamiento de tumores sólidos portadores de genes NTRK y el impacto de las mutaciones TRKC. *La Granja: Revista de Ciencias de la Vida*. Vol. 42(2):106-121. <https://doi.org/10.17163/lgr.n42.2025.07>.

IDs Orcid:

Ali Adel Dawood: <https://orcid.org/0000-0001-8988-5957>

1 Introducción

Vitrakvi, también conocido como larotrectinib, es un inhibidor de la tirosina quinasa que puede utilizarse en el tratamiento de adultos y niños con tumores sólidos que presenten una o más de las siguientes características: fusión génica del receptor tirosina quinasa neurotrófico (NTRK) sin posibilidad de resección quirúrgica adquirida debido al riesgo de morbilidad severa, mutación metastásica de resistencia, ausencia de terapias alternativas satisfactorias o progresión posterior al tratamiento. La FDA autorizó Vitrakvi el 26 de noviembre de 2018. La tasa de respuesta total y los datos sobre la duración de la respuesta fueron utilizados como justificación principal para la aprobación acelerada de larotrectinib (C₂₁H₂₂F₆NO₂) (Loxo Oncology, 2018; US Food and Drug Administration, 2018).

Dado que los carcinomas con fusión del gen de la quinasa del receptor de tropomiosina (TRK) son poco frecuentes, no existe homeostasis en los tejidos tumorales donde las terapias estándar no están disponibles o las terapias recomendadas no logran proporcionar un beneficio clínico documentado y relevante, y además es posible el traslado del paciente; los ensayos clínicos aleatorizados controlados para demostrar mejorías no son viables ni apropiados (Wyatt et al., 1999). Existen numerosos tipos de tumores primarios, cada uno con su historia natural única, lo cual hace inviable la realización de un único estudio aleatorizado que los abarque a todos. Sin embargo, los datos obtenidos en los ensayos clínicos de Vitrakvi fueron consolidados para proporcionar evidencia de su eficacia y seguridad

ante cada solicitud regulatoria (Amatu et al., 2016; Lange and Lo, 2018).

Se ha demostrado que la tasa de respuesta global es un indicador positivo de la eficacia de Vitrakvi en el tratamiento de ciertos grupos tumorales. Es posible observar diferencias cuantitativas en los efectos, dependiendo del tipo de cáncer y de alteraciones genéticas adicionales (Burris et al., 2015).

Vitrakvi se distingue de muchos otros fármacos oncológicos, ya que está diseñado para atacar tumores con una disposición genética específica, independientemente de su localización en el cuerpo. Los datos preliminares demuestran que logra reducir el tamaño tumoral en los pacientes. Además, la rapidez con la que puede lograrse dicha reducción resulta crucial para brindar alivio sintomático a los pacientes (Doebele et al., 2015; Laetsch et al., 2018).

Vitrakvi parece ser seguro, y cualquier efecto adverso potencial se considera mínimo. Por ello, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concluyó que los beneficios superan los riesgos, y ha aprobado su uso en la Unión Europea (Figura 1).

Vitrakvi en comprimidos o en solución líquida (20 mg/ml) puede administrarse por vía oral en presentaciones de 25 y 100 mg. Si la malignidad se mantiene estable y los efectos secundarios son tolerables, los adultos deben tomar 100 mg dos veces al día. La dosis pediátrica se determina en función del peso corporal (US Food and Drug Administration, 2018).

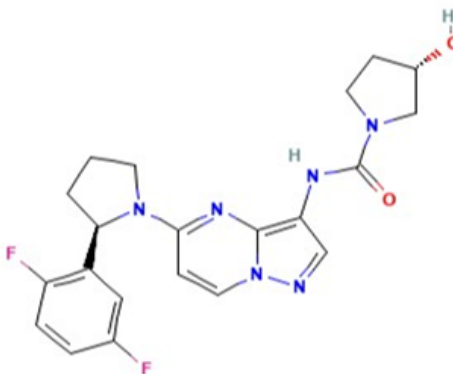


Figura 1. Estructura química del larotrectinib (Vitrakvi).

El objetivo principal de este estudio es evaluar las interacciones moleculares entre Vitrakvi (larotrectinib) y TRKs (TRKA, TRKB y TRKC), centrándose en el impacto de las mutaciones del TRKC en la unión con el fármaco y su eficacia.

1.1 Mecanismo de acción

Las TRK son proteínas que se encuentran en el tejido neural humano. Se activan por acción de las neurotrofinas, lo que les permite desempeñar un papel fundamental en los procesos fisiológicos relacionados con el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso. Los niveles óptimos de desarrollo, diferenciación y supervivencia neuronal están regulados por las quinasas TRKA, TRKB y TRKC, que interactúan dinámicamente con sus autoligandos neurotróficos (Yang et al., 2022). Los genes NTRK1, NTRK2 y NTRK3 codifican respectivamente para TRKA, TRKB y TRKC.

Se han identificado proteínas de fusión como resultado de reordenamientos cromosómicos, como la fusión en marco de estos genes con diversos socios, translocaciones en los dominios TRK, mutaciones en las regiones de unión del TRK, amplificación de NTRK y producción de variantes de empalme del gen TRK. Las quimeras TRK activadas, capaces de inducir tumores, favorecen la proliferación y supervivencia de líneas celulares cancerígenas (Ardini et al., 2016; Tacconelli et al., 2004).

Las fusiones génicas dan lugar a proteínas TRK quiméricas, que pueden poseer actividad quinasa intrínseca o sobre expresar el dominio de la quinasa. Este estado alterado, inducido por mutaciones puntuales, reordenamientos cromosómicos, fusiones génicas o deleciones, provoca la dimerización espontánea e independiente del ligando, activando así la vía de transducción de señales (Arevalo et al., 2000). Hasta la fecha, se ha establecido que todos los mecanismos conocidos de activación oncogénica de TRKA implican la truncación del dominio extracelular (Bové et al., 2021).

Según un estudio, la expresión del gen que codifica el receptor TRK correspondiente a una neurotrofina está regulada por los niveles fisiológicos de dicha neurotrofina *in vivo*, aunque este mecanismo de regulación sólo se observa en una porción de las células que expresan el receptor (Raedler, 2019).

Vitrakvi ha demostrado efectos antitumorales *in vitro* e *in vivo* en modelos con activación constitutiva de las proteínas TRK, ya sea por fusión génica, pérdida del dominio regulador proteico o sobreexpresión de la proteína TRK. Sin embargo, ha mostrado escasa eficacia en líneas celulares con mutaciones puntuales en el dominio quinasa de TRKA, incluidas mutaciones asociadas a resistencia adquirida, como F617L, G623R y G696A, presentes en el dominio de TRKC (Vaishnavi et al., 2013; Hashimoto et al., 2005).

Al igual que otras quinasas de receptores tirosina, las proteínas TRK se activan cuando un ligando se une a su dominio extracelular. Inicialmente fueron clasificadas como proteínas que promueven el crecimiento y la supervivencia de neuronas simpáticas y sensoriales. Las neurotrofinas son proteínas secretadas que actúan como ligandos de las proteínas TRK (Coppola et al., 2004).

Para cada quinasa, los ligandos individuales están representados por las siglas NGF (factor de crecimiento nervioso). El factor de crecimiento derivado del cerebro (BDGF) es el ligando de TRKA, mientras que NT-4/5 y NT-3 lo son para TRKB y TRKC, respectivamente. Cada receptor presenta una región de unión al ligando, una región transmembrana y un dominio intracelular que incluye el dominio quinasa. Este regula etapas avanzadas de la división celular, el crecimiento y ramificación de axones y dendritas, y cumple además funciones no relacionadas exclusivamente con el sistema nervioso (Ferrer et al., 1999; Dwivedi et al., 2003).

La estimulación de TRKA por NGF se ha relacionado con la modulación del dolor, picor e inflamación, además de su función en el desarrollo y mantenimiento de neuronas colinérgicas, simpáticas y sensoriales (Ernst et al., 2009). El TRKB, activado por BDNF, ha demostrado mejorar la plasticidad y supervivencia neuronal. La inhibición terapéutica de TRKB podría ocasionar efectos secundarios indeseables como ataxia, letargo, anhedonia y depresión (Ivanov et al., 2013).

La unión de NGF al receptor TRKA activa la vía Ras/MAPK, lo que estimula la proliferación y el crecimiento celular a través de la vía de señalización de quinasa extracelular (ERK). También se activan otras rutas como fosfolipasa C (PLC)

y fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) (Nakagawara, 2001; Boulle et al., 2012).

El Neurotrophin-3 (NT-3) es un factor de crecimiento que actúa sobre ciertas células nerviosas, promoviendo la creación y diferenciación de nuevas neuronas y sinapsis, así como la supervivencia de neuronas preexistentes (Chaldakov et al., 2004). El NT-3 estimula la migración celular a través de TRKC. Los inhibidores como K252a y Vitrakvi impiden este efecto. La enfermedad de Hirschsprung, caracterizada por problemas gastrointestinales y ausencia de neuronas en los plexos musculares y la submucosa, se ha relacionado con mutaciones en TRKC que generan proteínas inactivas (Keeler et al., 2017).

Algunas neoplasias con expresión de TRKA pueden tener mejor pronóstico que otras. En el caso del neuroblastoma, la expresión de TRKA se asocia con un pronóstico favorable, ya que la señalización de TRKA y NGF puede ejercer un rol supresor del tumor al inducir diferenciación, detención del crecimiento y angiogénesis en las células tumorales. Por el contrario, la expresión y señalización de TRKC se vinculan con un fenotipo de neuroblastoma más agresivo e invasivo, mientras que una mayor expresión de TRKA se relaciona con características clínicas favorables. Las características clínicas asociadas a TRKC y TRKB son más agresivas, lo que sugiere que este pronóstico alentador se limita a TRKA.

El TRKB favorece la angiogénesis y la resistencia a tratamientos antitumorales al promover señalización autocrina y paracrina en células cancerígenas. Aunque este fenómeno se ha observado principalmente en neuroblastoma, es probable que también ocurra en otros tipos de cáncer. Además, la reordenación del gen NTRK1 en carcinomas papilares de tiroides se asocia con un pronóstico más desfavorable en comparación con los pacientes que no presentan dicha fusión génica. No obstante, la invención y perfeccionamiento de fármacos inhibidores de quinasa, el desarrollo de terapias dirigidas y la escasez de mecanismos clínicos de resistencia podrían hacer que los genes NTRK implicados en procesos malignos sean más tratables (Lange and Lo, 2018; Vaishnavi et al., 2015).

2 Materiales y Métodos

La estructura química de Vitrakvi se recuperó de PubChem y el acoplamiento molecular se realizó utilizando AutoDock Vina. Las estructuras tridimensionales de TRKA, TRKB y TRKC se obtuvieron de la base de datos PDB, y las visualizaciones de acoplamiento se realizaron utilizando el software PyMol, PyRx y BIOVIA. Se construyeron los modelos mutagénicos de las mutaciones TRKC (F617L, G623R y G696A) para analizar los efectos de estas mutaciones en la eficacia de la unión. La estructura química de Vitrakvi se obtuvo de PubChem mediante el identificador CID (46188928).

Se seleccionaron las siguientes estructuras TRK del PDB: TRKA (4F0I), TRKB (4ASZ) y TRKC (6KZD). Un aspecto esencial es que estas quinasa receptoras pueden activarse al combinarse con otros ligandos. Para el acoplamiento molecular se empleó Vitrakvi con estas quinasa combinadas. El factor de crecimiento derivado del cerebro (BDGF) se acopla con TRKA (ID: 1WWW), TRKB con neurotrofina-4/5 (1HCF) y TRKC con neurotrofina-3 (NT-3) (ID: 1B8K).

El acoplamiento molecular entre Vitrakvi y las TRKs se realizó utilizando AutoDock Vina. Para estas tareas se emplearon BIOVIA Discovery Studio 2021 Visualizer y el paquete de Python PyRx. Cada molécula fue visualizada en 3D mediante PyMol. Las tres mutaciones puntuales en TRKC fueron modeladas con el programa molecular PyMol.

3 Resultados

Los resultados del acoplamiento molecular demostraron una alta afinidad de unión entre Vitrakvi y TRKA, TRKB y TRKC de tipo salvaje, con energías de unión de -9,4, -8,8 y -9,9 kcal/mol, respectivamente. Sin embargo, los mutantes de la TRKC mostraron cambios significativos en el sitio de la unión, específicamente en el mutante F617L, lo que indica un posible mecanismo de resistencia a los fármacos. Además, cuando los TRK interactuaban con sus respectivos ligandos (BDGF, NT-4/5 y NT-3), la afinidad de unión de Vitrakvi disminuía, destacando la dinámica competitiva de la unión. Las TRK están compuestas por tres subunidades: TRKA, TRKB y TRKC.

Se llevó a cabo el acoplamiento molecular de estas proteínas con Vitrakvi, y posteriormente se ensamblaron para formar la estructura completa de TRK. La Figura 2 muestra los componentes naturales de las TRK que interactúan con Vitrakvi. La Tabla 1 presenta la energía de interacción (afinidad de unión), así como la desviación cuadrática media (RMSD) de los átomos entre la proteína y el ligando. Cuando la RMSD fue igual a cero, se consideró como la mejor interacción con mayor afinidad.

3.1 Poses de interacción TRKA–Vitrakvi:

Las poses de interacción entre TRKA y Vitrakvi se ilustran en la Figura 3. Los tipos de enlaces y residuos involucrados fueron los siguientes: enlaces de hidrógeno convencionales (ARG591 y SER671), enlaces de hidrógeno con carbono (MET591, ARG592 y GLY516), interacciones con flúor (ARG653), enlaces alquilo y pi-alquilo (LEU515), enlaces pi-sigma (ILE674) y enlaces pi-azufre (MET670).

3.2 Poses de interacción TRKB–Vitrakvi:

Las poses de interacción incluyeron enlaces de hidrógeno convencionales (ASP710), enlaces de hidrógeno con carbono (GLU604 y GLY709), interacciones con flúor (HIS690), interacciones alquilo y pi-alquilo (LEU608, PHE633 e ILE616), e interacciones pi-apilamiento amida (ILE708).

3.3 Poses de interacción TRKC–Vitrakvi:

Las poses de interacción incluyeron enlaces de hidrógeno convencionales (ASP624 y ARG683), enlaces de hidrógeno con carbono (LEU544 y MET620), interacciones alquilo y pi-alquilo (ALA570 y LEU686), interacciones pi-sigma (VAL552) y enlaces pi-pi en forma de T (PHE698).

La actividad antitumoral de Vitrakvi se ha demostrado tanto en modelos tumorales *in vitro* como *in vivo*, específicamente en células cuyas proteínas TRK están activadas de manera constitutiva como resultado de una fusión génica o de la eliminación de la región reguladora de la proteína. Las mutaciones puntuales G623R, G696A y F617L en el dominio de TRKC confieren resistencia a Vitrakvi. Estas alteraciones fueron incorporadas al prototipo de fusión molecular entre TRKC y Vitrakvi. El análisis de los datos de fusión reveló que la región de unión tiene un efecto determinante y que existe una diferencia considerable entre el modelo de fusión tipo salvaje y el modelo mutagénico (Figura 4).

El segundo tipo de acoplamiento molecular ocurre cuando las quinasas y Vitrakvi forman complejos con neurotrofinas (NGF). Cuando TRKA se combina con BDGF, se acopla con Vitrakvi en dos residuos: HIS353 y VAL354. En el caso de TRKB, al interactuar con NT-4/5, se forma una fusión con los residuos ASN325, ILE330, MET354 y ASN355. Como resultado de estas interacciones, se pueden observar diversos tipos de enlaces (Figura 5).

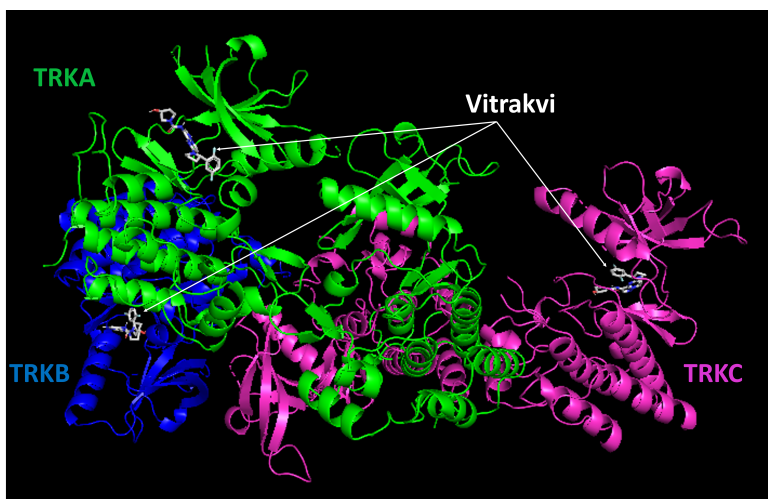


Figura 2. Acople molecular de Vitrakvi con TRKA, TRKB y TRKC normales.

Tabla 1. Los mejores modelos de docking con alta afinidad y grado de RMSD.

Interacción	Afinidad de unión	RMSD/Enlace inferior	RMSD/Enlace superior
<i>TRKA- Vitrakvi</i>	-9,4	0	0
=	-9	37,952	40,5
=	-8,9	31,582	34,651
=	-8,9	38,86	40,942
=	-8,8	2,959	4,916
=	-8,8	20,467	23,779
=	-8,8	3,334	6,68
=	-8,7	39,125	41,494
=	-8,6	34,193	38,61
<i>TRKB- Vitrakvi</i>	-8,8	0	0
=	-8,3	3,949	5,795
=	-8,2	11,7	14,007
=	-8,2	3,016	3,988
=	-8,2	3,818	6,713
=	-8,1	13,205	15,731
=	-8	15,184	17,403
=	-7,9	2,873	4,3
=	-7,5	14,745	17,109
<i>TRKC- Vitrakvi</i>	-9,9	0	0
=	-9,8	60,896	62,482
=	-9,7	61,139	62,664
=	-9,4	59,204	61,71
=	-9,4	3,145	5,358
=	-9,4	4,198	6,607
=	-9,3	2,309	3,632
=	-9,3	3,498	6,198
=	-9,2	4,166	7,191

La Tabla 2 presenta tanto la afinidad de unión como la desviación cuadrática media (RMSD) de los átomos entre el ligando y la proteína. El mejor modelo de interacción es aquel que presenta mayor energía de afinidad electrostática y una RMSD igual a cero.

Cabe destacar que en el caso de TRKC la situación es distinta, pues tiene la capacidad de fusionarse con un ligando (NT-3). En las dos primeras quinasas (TRKA y TRKB), la interacción entre el ligando y la quinasa dependía de cadenas con las que Vitrakvi no se conectaba directamente. En el caso de TRKC, el ligando y Vitrakvi se encuentran fusiona-

dos en la misma cadena.

NT-3 (1B8K) es considerado un inhibidor de la actividad actual de TRKC en presencia de otro fármaco; por tanto, se realizó una operación de acoplamiento (docking) entre TRKC, NT-3 y Vitrakvi, como se ilustra en la Figura 6. El sitio de acoplamiento de TRKC se encuentra en los residuos LYS49, TYR51 y ARG87.

Los resultados de la triple fusión revelaron claramente que el sitio de fusión de Vitrakvi se desplazó respecto a su posición inicial. Las afinidades de unión y los valores de RMSD se presentan en la Tabla 3.

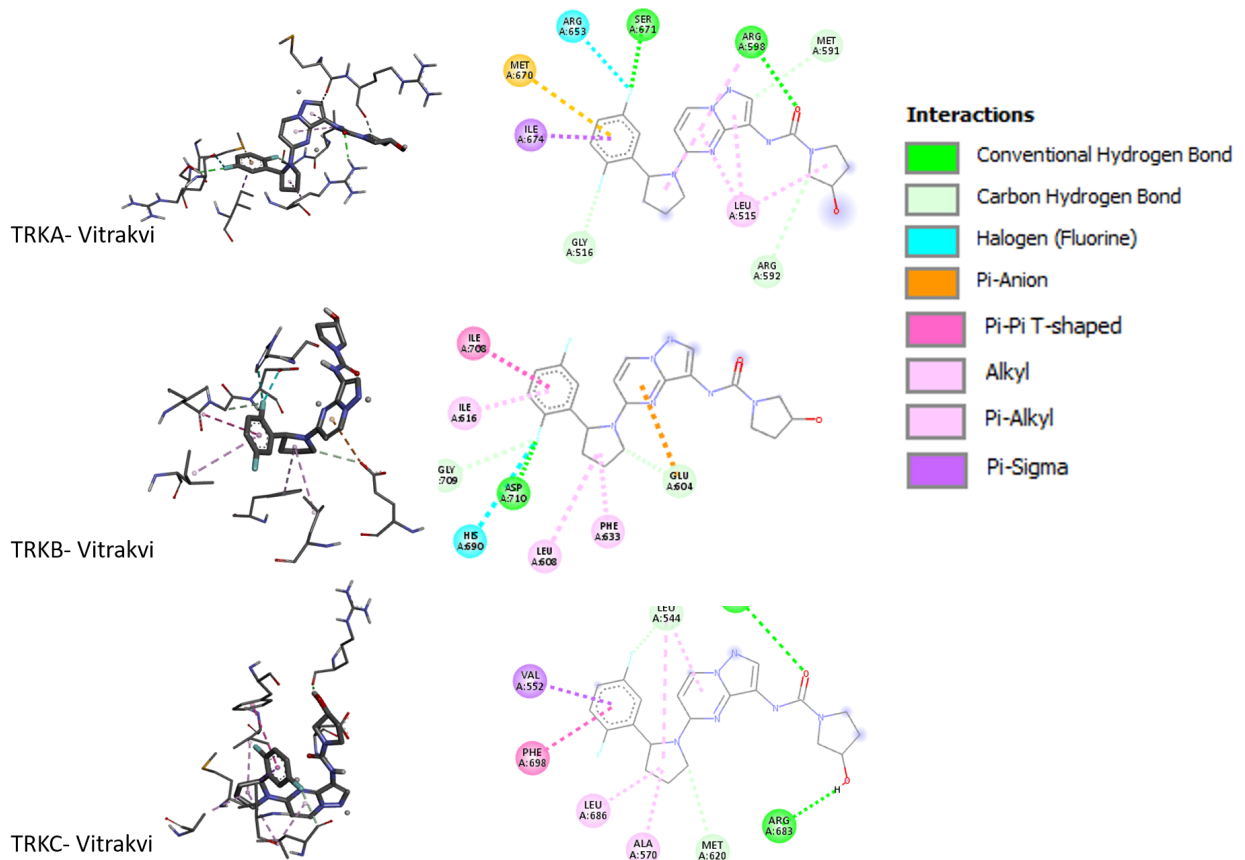


Figura 3. Interacciones de pose entre TRKs y Vitrakvi con una variedad de enlaces.

4 Discusión

Este estudio estudia la relación entre los mecanismos de unión de Vitrakvi y las mutaciones de TRK, aportando ideas sobre el papel del acoplamiento molecular en la predicción de la eficacia y resistencia del fármaco. Los cambios observados en la afinidad y conformación de la unión de los mutantes del TRKC subrayan la importancia de atacar mutaciones específicas para aumentar la eficacia terapéutica de Vitrakvi. El desarrollo de métodos de diagnóstico molecular ha permitido identificar un buen número de alteraciones neoplásicas, como activaciones génicas, mutaciones puntuales, inserciones, deleciones en marco de lectura y ampliificaciones o reordenamientos, lo que ha tenido un impacto significativo en el tratamiento de los tumores sólidos en los últimos años. Este avance ha

provocado un cambio sustancial en el enfoque terapéutico, al permitir utilizar dichas alteraciones como biomarcadores predictivos dentro de la medicina de precisión, orientada a brindar tratamientos personalizados (De Braud et al., 2014; Federman and McDermott, 2019).

Las alteraciones moleculares que dan lugar a proteínas de fusión constitutivamente activas han ganado protagonismo como objetivos terapéuticos en oncología, siendo las proteínas TRK un ejemplo para el tratamiento del cáncer. Además, los métodos de secuenciación de nueva generación resultan útiles para identificar fusiones génicas de manera objetiva, lo que ha contribuido a ampliar la investigación en este campo (Hong et al., 2020).

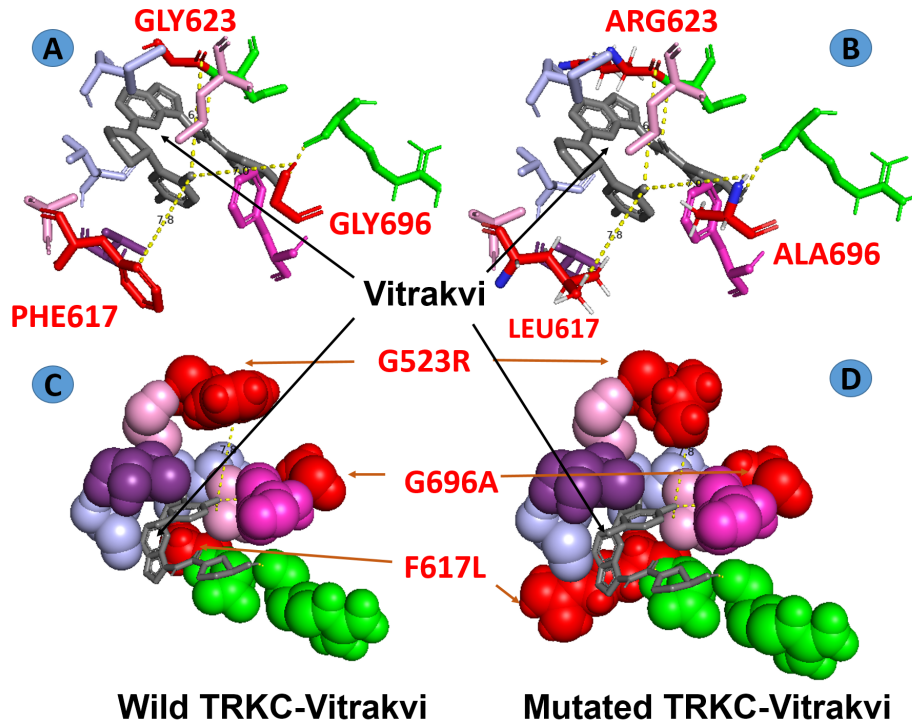


Figura 4. Acoplamiento molecular entre TRKC y Vitrakvi en la proteína TRKC tipo salvaje y mutada. A: Imagen de acoplamiento tipo licorice para la proteína tipo salvaje, que muestra las poses de interacción y los residuos implicados (PHE617, G623 y G696). B: Imagen de acoplamiento tipo licorice para la proteína mutada, que muestra los residuos mutados (LEU617, ARG623 y ALA696). C: Imagen de acoplamiento tipo esferas para la proteína tipo salvaje, destacando en rojo los residuos de interés. D: Resultado del acoplamiento tipo esferas en el modelo mutado, con formas distintas de los residuos en rojo.

La tumorigenicidad se produce cuando diversos tejidos neoplásicos comparten un mismo impulsor tumoral. A medida que aumentan los estudios *tumor-agnósticos*, se hace necesario normalizar los datos de nuevos medicamentos en comparación con tratamientos tradicionales en distintos tipos de tejidos tumorales. Actualmente, no existe un método infalible para medir con precisión la eficacia clínica de estos tratamientos en tipos tumorales individuales. Los datos suelen mostrar comparaciones históricas dentro del mismo paciente a lo largo de distintas líneas terapéuticas, y se espera que varios enfoques metodológicos desempeñen un papel fundamental en la comprensión de estos resultados (Laetsch and Hong, 2021; Cocco et al., 2019).

Tradicionalmente, el cáncer por fusión TRK, se ha tratado mediante combinaciones de quimioterapia, terapias biológicas o inmunoterapia, basadas en la histología tumoral. Vitrakvi es el primer y úni-

co fármaco aprobado en Estados Unidos y Japón para el tratamiento de tumores sólidos en adultos y niños mayores de 12 años con fusión del gen NTRK (Megan et al., 2021). Fue diseñado específicamente como un inhibidor selectivo de RTK competitivo con ATP, con el fin de bloquear la actividad de quinasas fuera del objetivo terapéutico (Drilon et al., 2022).

Vitrakvi demostró ser eficaz en tres ensayos clínicos con 55 pacientes (adultos y niños) con tumores sólidos y fusión del gen NTRK sin mutaciones de resistencia. Vitrakvi mostró una respuesta positiva en el 75% de los casos en pacientes que presentaban cáncer avanzado, sin alternativas terapéuticas eficaces. Estas respuestas fueron duraderas: el 73% de los pacientes respondió durante al menos seis meses y el 39% durante un año o más, al momento del análisis (Doz et al., 2022).

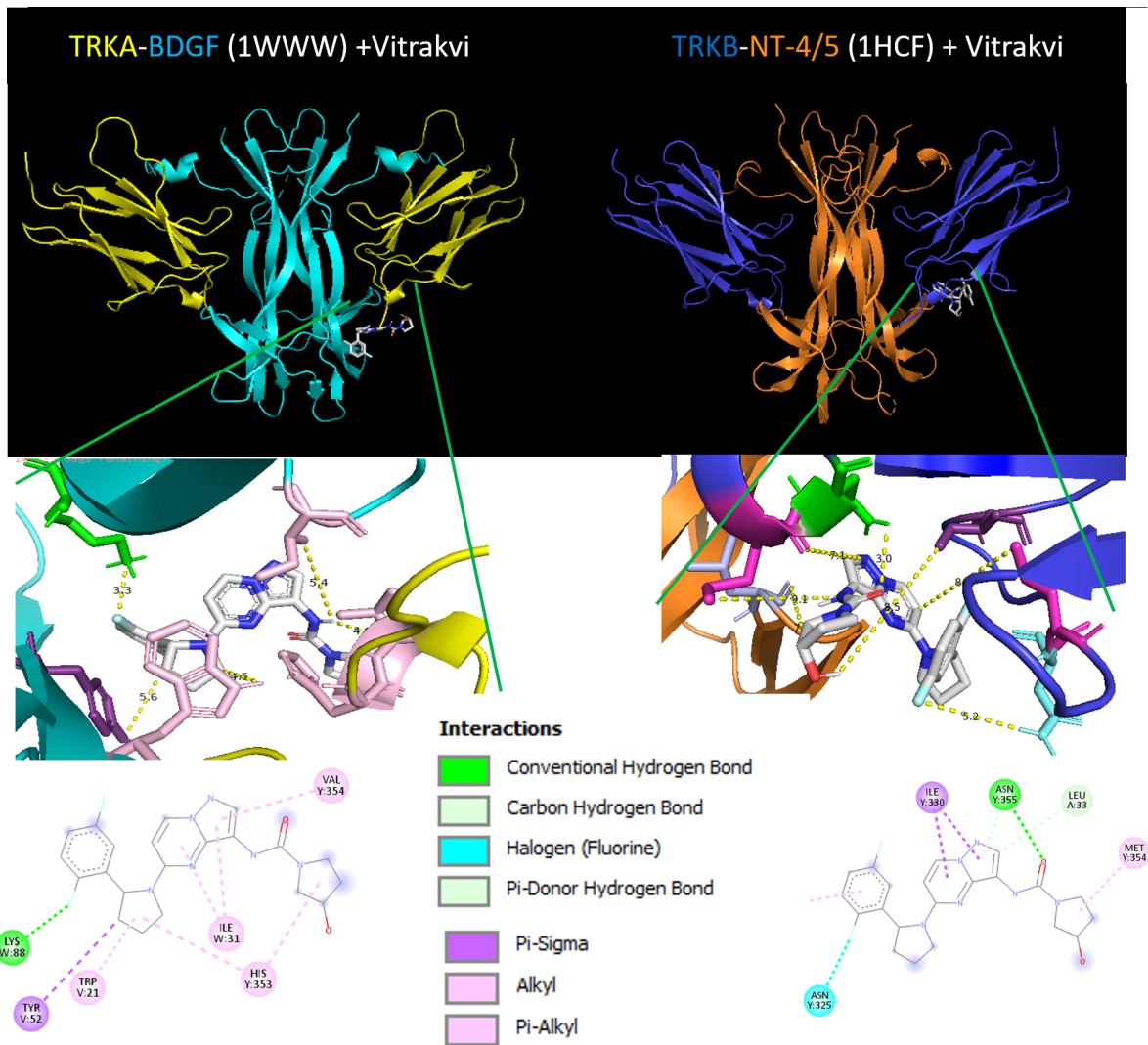


Figura 5. Interacciones moleculares entre quinasas y Vitrakvi cuando se combinan sus ligandos favoritos. Izquierda: TRKA+BDGF (1 WWW). Vitrakvi está en contacto con TRKA en HIS353 y VAL354, mientras que contacta con BDGF en TRP21, ILE33, TYR52, y LYS88. Derecha: TRKB+NT-4/5 (1HCF). Vitrakvi está en contacto con TRKB en ASN325, ILE330, MET354 y ASN355, mientras que NT-4/5 en LEU33.

En el presente estudio se llevó a cabo la fusión completa entre las proteínas TRK. Vitrakvi se acopló (*docking*) a cada una de las quinasas: TRKA, TRKB y TRKC. Se identificaron los modelos óptimos con mayores afinidades de unión cuando el valor de RMSD fue igual a cero: -9,4, -8,8 y -9,9, respectivamente. Las fusiones revelaron varios tipos de enlaces, siendo los enlaces de hidrógeno convencionales los más comunes.

Vitrakvi actúa eficazmente como agente antitumoral, ya sea bloqueando la actividad de las quinasas de fusión o eliminando el dominio regulador proteico en células con sobreexpresión de quinasas, lo que permite combatir el cáncer desde ambas vías. Sin embargo, recientes investigaciones han demostrado que ciertas mutaciones puntuales específicas en TRKC (F617L, G623R y G696A) confieren resistencia al fármaco (Vaishnavi et al., 2013).

Tabla 2. Mejores modelos de acoplamiento molecular con alta afinidad y valores de RMSD entre las estructuras 1WWW y 1HCF en interacción con Vitrakvi.

Interacción	Afinidad de unión	RMSD/Enlace inferior	RMSD/Enlace superior
<i>1WWW- Vitrakvi</i>	-8,9	0	0
=	-8,8	5,023	3,039
=	-8,4	16,653	14,031
=	-8,3	18,73	16,162
=	-8,2	3,112	1,677
=	-8	17,109	14,566
=	-7,7	16,675	13,961
=	-7,7	16,51	13,609
=	-7,7	7,245	4,608
<i>1HCF- Vitrakvi</i>	-7,4	0	0
=	-7,3	14,887	12,102
=	-7,3	37,06	34,562
=	-7,1	2,325	1,746
=	-7,1	29,87	26,509
=	-7	36,186	34,368
=	-7	15,02	12,533
=	-7	22,616	19,816
=	-6,9	36,138	32,961

El acoplamiento entre TRKC tipo salvaje y Vitrakvi se realizó con éxito. Posteriormente, se reconstruyó la estructura tridimensional de TRKC con la triple mutación, observándose diferencias en la configuración del sitio de anclaje entre la quinasa tipo salvaje y la mutante. La alteración más significativa en la forma de la fusión se identificó en el mutante F617L, especialmente en la visualización tipo esfera, donde los residuos presentaron un cambio conformacional distinto que influyó en el resultado de la fusión.

Las quinasas también pueden interactuar con otros factores de crecimiento, motivo por el cual se acopló el receptor no solo con Vitrakvi, sino también con su activador. Se sabe que TRKA se asocia con BDGF, y TRKB con NT-4/5. Se seleccionaron los complejos 1WWW y 1HCF para el acoplamiento con Vitrakvi. Cada acoplamiento generó un conjunto diferente de enlaces. Cuando TRKA y TRKB se acoplaron con Vitrakvi, los valores de afinidad de unión fueron menores que los obtenidos previamente. La energía de unión fue de -8,9 para TRKA-BDGF y de -7,4 para TRKB-NT-4/5. Estos datos demostraron, por primera vez, que el acoplamiento de Vitrakvi con TRKA o TRKB aislados es superior al acoplamiento con TRKA-BDGF o TRKB-NT-4/5.

plamiento de Vitrakvi con TRKA o TRKB aislados es superior al acoplamiento con TRKA-BDGF o TRKB-NT-4/5.

En el presente trabajo, la unión de Vitrakvi a TRKA o TRKB por separado difirió del sitio de acoplamiento observado cuando ambas quinasas se combinaron con sus respectivos ligandos (BDGF o NT-4/5).

El caso de TRKC es diferente, ya que el sitio donde ocurren las mutaciones se encuentra en la misma región de fusión con Vitrakvi. A diferencia de TRKA y TRKB, el activador de TRKC, conocido como NT-3, se combina en la misma cadena. La Figura 5 muestra que en la asociación de Vitrakvi con TRKC, el sitio de fusión se desplazó hacia la dirección de NT-3, alejándose de la zona donde se localizan las mutaciones. Esto ayuda a explicar el cambio en la dirección de la intercalación desde su sitio original de acoplamiento cuando ocurren mutaciones triples. Además, la energía de unión entre TRKC combinado con NT-3 y Vitrakvi fue mayor que cuando se analizó TRKC por separado.

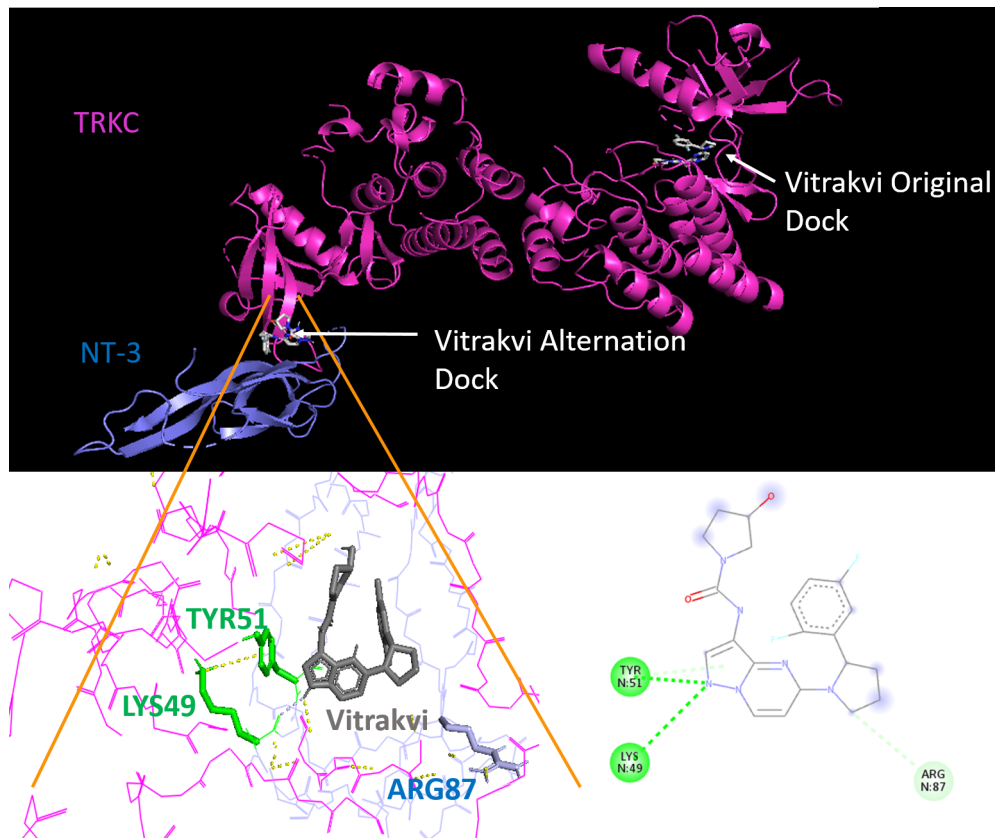


Figura 6. Cambios en la interacción molecular respecto a la posición original de acoplamiento entre TRKC y Vitrakvi (a la derecha). A la izquierda se muestra la nueva fusión de Vitrakvi con TRKC cuando la quinasa se combina con NT-3 (1B8K). Se identifican dos enlaces de hidrógeno convencionales en los residuos LYS49 y TYR51 de TRKC. También se observan enlaces carbono-hidrógeno en el residuo ARG87 de TRKC.

El Neurotrophin-3 se expresa tanto en humanos como en roedores, así como su receptor correspondiente TRKC. El nivel de expresión de NT-3 disminuye con la edad. La expresión de NT-3 se detecta principalmente en vasos sanguíneos encargados de irrigar tejido adiposo, mientras que TRKC se expresa de forma equivalente en adipocitos aislados y en tejido completo (Bové et al., 2021).

Vitrakvi está aprobado para personas con tumores sólidos que presentan fusión del gen NTRK, y no existen tratamientos alternativos adecuados para su condición metastásica en progresión. Este fármaco representa un avance innovador tanto para la medicina de precisión como para el desarrollo de fármacos oncológicos, ya que se trata de una terapia independiente del tipo de tejido tumoral, que ha demostrado ser segura y con efectos duraderos en esta población de pacientes (Vaishnavi et al., 2013).

Dado que la sobreexpresión de los genes NTRK contribuye a la carcinogénesis y progresión tumoral, los inhibidores de TRK pueden ser beneficiosos para tratar neoplasias con señalización anómala del sistema NTRK. Las mutaciones en estos genes se han detectado en diversos tipos de tejidos tumorales, por lo que se considera que la investigación y desarrollo de inhibidores TRK representa una vía terapéutica prometedora y eficaz para diversos tipos de cáncer (Lange and Lo, 2018).

No obstante, el desarrollo y perfeccionamiento de fármacos inhibidores de quinasa, junto con la identificación de objetivos oncogénicos y la relativa escasez de mecanismos clínicos de resistencia, podrían contribuir significativamente a controlar de manera más efectiva los cánceres asociados con alteraciones en los genes NTRK.

Tabla 3. Mejores modelos de acoplamiento molecular con alta afinidad de unión y valores de RMSD entre TRKC + NT-3 y Vitrakvi.

Interacción	Afinidad de unión	RMSD/Enlace inferior	RMSD/Enlace superior
(TRKC+NT-3)- Vitrakvi	-7,3	0	0
=	-7	5,217	2,451
=	-6,9	5,903	2,368
=	-6,8	6,165	3,599
=	-6,7	4,974	2,856
=	-6,7	5,678	2,898
=	-6,7	6,751	3,876
=	-6,5	18,278	16,808
=	-6,5	1,994	1,759

5 Conclusiones

Al conectar el objetivo de la investigación, la metodología y los resultados, este estudio destaca el potencial de las simulaciones de acoplamiento molecular para desentrañar los mecanismos de interacción y resistencia de fármacos, hallando el camino para terapias más efectivas en oncología de precisión. Se ha identificado que múltiples tipos de cáncer están relacionados con una señalización anormal de las proteínas TRK. La identificación de genes NTRK mutados como factores oncogénicos ha abierto nuevas oportunidades de intervención terapéutica. Fármacos como Vitrakvi, que han demostrado resultados clínicos prometedores, podrían hacer que el objetivo molecular tenga más peso que el órgano tumoral al decidir un tratamiento.

Los avances técnicos han permitido disponer de más información sobre reordenamientos genéticos, lo cual favorece una planificación más precisa de las intervenciones terapéuticas dirigidas a factores oncogénicos. A pesar de que los ensayos clínicos con inhibidores TRK están en fases iniciales, existe un fundamento alentador tanto para los pacientes con mutaciones TRK como para el campo de los medicamentos dirigidos molecularmente.

Contribución de los autores

A.A.D.: Conceptualización, análisis formal, investigación, validación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Referencias

- Amatu, A., Sartore-Bianchi, A., and Siena, S. (2016). Ntrk gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumor types. *ESMO Open*, 1(2):e000023. Online:https://n9.cl/zhwvo.
- Ardini, E., Menichincheri, M., Banfi, P., Bosotti, R., De Ponti, C., Pulci, R., Ballinari, D., Ciomei, M., Texido, G., Degrassi, A., Avanzi, N., Amboldi, N., Saccardo, M. B., Casero, D., Orsini, P., Bandiera, T., Mologni, L., Anderson, D., Wei, G., Harris, J., Vernier, J.-M., Li, G., Felder, E., Donati, D., Isacchi, A., Pesenti, E., Magnaghi, P., and Galvani, A. (2016). Entrectinib, a pan-trk, ros1, and alk inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications. *Molecular Cancer Therapeutics*, 15(4):628–639. Online:https://n9.cl/cv2zja.
- Arevalo, J. C., Conde, B., Hempstead, B. L., Chao, M. V., Martin-Zanca, D., and Perez, P. (2000). Trka immunoglobulin-like ligand binding domains inhibit spontaneous activation of the receptor. *Molecular and Cellular Biology*, 20(16):5908–5916. Online:https://n9.cl/iyxio.
- Boulle, F., Kenis, G., Cazorla, M., Hamon, M., Steinbusch, H. W. M., Lanfumey, L., and van den Hove, D. L. A. (2012). Trkb inhibition as a therapeutic target for cns-related disorders. *Progress in Neurobiology*, 98(2):197–206. Online:https://n9.cl/3fbuyr.
- Bové, M., Monto, F., Guillem-Llobat, P., Ivorra, M. D., Noguera, M. A., Zambrano, A., Sirerol-Piquer, M. S., Requena, A. C., García-Alonso, M., Tejerina, T., Real, J. T., Farinàs, I., and D'Ocon, P.

- (2021). Nt3/trkc pathway modulates the expression of ucp-1 and adipocyte size in human and rodent adipose tissue. *Frontiers in Endocrinology*, 12:630097. Online:https://n9.cl/3w0dm0.
- Burris, H. A., Shaw, A. T., Bauer, T. M., Farago, A. F., Doebele, R. C., Smith, S., Nanda, N., Cruickshank, S., Low, J. A., and Brose, M. S. (2015). Pharmacokinetics (pk) of loxo-101 during the first-in-human phase i study in patients with advanced solid tumors: interim update. *Cancer Research*, 75. Online:https://n9.cl/i2rq41.
- Chaldakov, G. N., Fiore, M., Stankulov, I. S., Mani, L., Hristova, M. G., Antonelli, A., Ghenev, P. I., and Aloe, L. (2004). Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for ngf and bdnf in cardiovascular disease? *Progress in Brain Research*, 146:279–289. Online:https://n9.cl/69mra.
- Cocco, E., Schram, A. M., Kulick, A., Misale, S., Won, H. H., Yaeger, R., Razavi, P., Ptashkin, R., Hechtman, J. F., Toska, E., Cownie, J., Somwar, R., Shifman, S., Mattar, M., Selçuklu, S. D., Samoila, A., Guzman, S., Tuch, B. B., Ebata, K., de Stanchina, E., Nagy, R. J., Lanman, R. B., Houck-Loomis, B., Patel, J. A., Berger, M. F., Ladanyi, M., Hyman, D. M., Drilon, A., and Scaltriti, M. (2019). Resistance to trk inhibition mediated by convergent mapk pathway activation. *Nature Medicine*, 25:1422–1427. Online:https://n9.cl/fxa8g.
- Coppola, V., Barrick, C. A., Southon, E. A., Celeste, A., Wang, K., Chen, B., Haddad, E.-B., Yin, J., Nussenzweig, A., Subramaniam, A., and Tessarollo, L. (2004). Ablation of trka function in the immune system causes b-cell abnormalities. *Development*, 131(20):5185–5195. Online:https://n9.cl/986yc.
- De Braud, F. G. M., Pilla, L., Niger, M., Damian, S., Bardazza, B., Martinetti, A., Pelosi, G., Marrapese, G., Palmer, L., Cerea, G., Valtorta, E., Veronese, S., Sartore-Bianchi, A., Ardini, E., Martignoni, M., Isacchi, A., Pearson, P., Luo, D., Freddo, J. L., and Siena, S. (2014). Rxdx-101, an oral pan-trk, ros1, and alk inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. *Annals of Oncology*, 25(Suppl 4):iv146–iv164. Online:https://n9.cl/o3k0f.
- Doebele, R. C., Davis, L. E., Vaishnavi, A., Le, A. T., Estrada-Bernal, A., Keysar, S., Jimeno, A., Varella-Garcia, M., Aisner, D. L., Li, Y., Stephens, P. J., Morosini, D., Tuch, B. B., Fernandes, M., Nanda, N., and Low, J. A. (2015). An oncogenic ntrk fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor loxo-101. *Cancer Discovery*, 5(10):1049–1057. Online:https://n9.cl/c8uuuj.
- Doz, F., van Tilburg, C. M., Geoerger, B., Højgaard, M., Øra, I., Boni, V., Capra, M., Chisholm, J., Chung, H. C., DuBois, S. G., Gallego-Melcon, S., Gerber, N. U., Goto, H., Grilley-Olson, J. E., Hansford, J. R., Hong, D. S., Italiano, A., Kang, H. J., Nysom, K., Thorwarth, A., Stefanowicz, J., Tahara, M., Ziegler, D. S., Gavrilovic, I. T., Norenberg, R., Dima, L., De La Cuesta, E., Laetsch, T. W., Drilon, A., and Perreault, S. (2022). Efficacy and safety of larotrectinib in trk fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro-Oncology*, 24(6):997–1007. Online:https://n9.cl/m142w.
- Drilon, A., Tan, D. S. W., Lassen, U. N., Leyvraz, S., Liu, Y., Patel, J. D., Rosen, L., Solomon, B., Norenberg, R., Dima, L., Brega, N., Shen, L., Moreno, V., Kummar, S., and Lin, J. J. (2022). Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive lung cancers. *JCO Precision Oncology*, 6:e2100418. Online:https://n9.cl/6xpa3.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tammimga, C. A., and Pandey, G. N. (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase b in postmortem brain of suicide subjects. *Archives of General Psychiatry*, 60(8):804–815. Online:https://n9.cl/i9jwmi.
- Ernst, C., Deleva, V., Deng, X., Sequeira, A., Pomarenski, A., Klempan, T., Ernst, N., Quirion, R., Gratton, A., Szyf, M., and Turecki, G. (2009). Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase b in the frontal cortex of suicide completers. *Archives of General Psychiatry*, 66(1):22–32. Online:https://n9.cl/bt3kxm.
- Federman, N. and McDermott, R. (2019). Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (trk) inhibitor for the treatment of trk fusion cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(10):931–939. Online:https://n9.cl/yl7v2.

- Ferrer, I., Marín, C., Rey, M. J., Ribalta, T., Goutan, E., Blanco, R., Tolosa, E., and Martí, E. (1999). Bdnf and full-length and truncated trkb expression in alzheimer disease. implications in therapeutic strategies. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58(7):729–739. Online:https://n9.cl/5qmtqj.
- Hashimoto, T., Bergen, S. E., Nguyen, Q. L., Xu, B., Monteggia, L. M., Pierri, J. N., Sun, Z., Sampson, A. R., and Lewis, D. A. (2005). Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor trkb to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 25(2):372–383. Online:https://n9.cl/wji2t.
- Hong, D. S., DuBois, S. G., Kummar, S., Farago, A. F., Albert, C. M., Rohrberg, K. S., van Tilburg, C. M., Nagasubramanian, R., Berlin, J. D., Federman, N., Mascarenhas, L., Georger, B., Dowlati, A., Pappo, A. S., Bielack, S., Doz, F., McDermott, R., Patel, J. D., Schilder, R. J., Tahara, M., Pfister, S. M., Witt, O., Ladanyi, M., Rudzinski, E. R., Nanda, S., Childs, B. H., Laetsch, T. W., Hyman, D. M., and Drilon, A. (2020). Larotrectinib in patients with trk fusion-positive solid tumors: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*, 21(4):531–540. Online:https://n9.cl/1zmfq.
- Ivanov, S. V., Panaccione, A., Brown, B., Guo, Y., Moskaluk, C. A., Wick, M. J., Brown, J. L., Ivanova, A. V., Issaeva, N., El-Naggar, A. K., and Yarbrough, W. G. (2013). Trkc signaling is activated in adenoid cystic carcinoma and requires nt-3 to stimulate invasive behavior. *Oncogene*, 32:3698–3710. Online:https://n9.cl/nzp7h.
- Keeler, A. B., Suo, D., Park, J., and Deppmann, C. D. (2017). Delineating neurotrophin-3 dependent signaling pathways underlying sympathetic axon growth along intermediate targets. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 82:66–75. Online:https://n9.cl/r0f7qo.
- Laetsch, T. W., DuBois, S. G., Mascarenhas, L., Turpin, B., Federman, N., Albert, C. M., Nagasubramanian, R., Davis, J. L., Rudzinski, E., Feraco, A. M., Tuch, B. B., Ebata, K. T., Reynolds, M., Smith, S., Cruickshank, S., Cox, M. C., Pappo, A. S., and Hawkins, D. S. (2018). Larotrectinib for pediatric solid tumors harboring ntrk gene fusions: phase 1 results from a multicenter, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncology*, 19(5):705–714. Online:https://n9.cl/19bte.
- Laetsch, T. W. and Hong, D. S. (2021). Tropomyosin receptor kinase inhibitors for the treatment of trk fusion cancer. *Clinical Cancer Research*, 27(8):4974–4982. Online:https://n9.cl/s3fby.
- Lange, A. M. and Lo, H. W. (2018). Inhibiting trk proteins in clinical cancer therapy. *Cancers (Basel)*, 10(4):105. Online:https://n9.cl/nqv6a.
- Loxo Oncology (2018). *Vitrakvi (larotrectinib) capsules/oral solution [prescribing information]*. Loxo Oncology, Stamford, CT.
- Megan, P., Karen, K., Erika, W., Louis, J., Evelyn, S., and Brian, C. (2021). Transforming approaches to treating trk fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies. *Current Medical Research and Opinion*, 37(1):59–70. Online:https://n9.cl/ht99gl.
- Nakagawara, A. (2001). Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Letters*, 169(2):107–114. Online:https://n9.cl/82jn0w.
- Raedler, L. (2019). Vitrakvi (larotrectinib) first trk inhibitor approved by the fda for solid tumors based on a genetic mutation. *Oncology Guideline FDA Application*, 12:43–45. Online:https://n9.cl/z2g5f.
- Tacconelli, A., Farina, A. R., Cappabianca, L., DeSantis, G., Tessitore, A., Vetuschi, A., Sferra, R., Rucci, N., Argenti, B., Screpanti, I., Gulino, A., and Mackay, A. R. (2004). Trka alternative splicing: A regulated tumor-promoting switch in human neuroblastoma. *Cancer Cell*, 6(4):347–360. Online:https://n9.cl/po2tk.
- US Food and Drug Administration (2018). Fda approves an oncology drug that targets a key genetic driver of cancer, rather than a specific type of tumor. Online: https://n9.cl/5siyhh.
- Vaishnavi, A., Capelletti, M., Le, A. T., Kako, S., Butaney, M., Ercan, D., Mahale, S., Davies, K. D., Aisner, D. L., Pilling, A. B., Berge, E. M., Kim, J., Sasaki, H., Park, S., Kryukov, G., Garraway, L. A., Hammerman, P. S., Haas, J., Andrews, S. W., Lipson, D., Stephens, P. J., Miller, V. A., Varella-Garcia, M., Jänne, P. A., and Doebele, R. C. (2013).

- Oncogenic and drug-sensitive ntrk1 rearrangements in lung cancer. *Nature Medicine*, 19:1469–1472. Online:<https://n9.cl/qgzy0l>.
- Vaishnavi, A., Le, A. T., and Doebele, R. C. (2015). Trking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discovery*, 5(1):25–34. Online:<https://n9.cl/9y4rq>.
- Wyatt, S., Middleton, G., Doxakis, E., and Davies, A. M. (1999). Selective regulation of trkc expression by nt3 in the developing peripheral nervous system. *Journal of Neuroscience*, 19(15):6559–6570. Online:<https://n9.cl/67xzy>.
- Yang, J. C. H., Brose, M. S., Castro, G., Kim, E. S., Lassen, U. N., Leyvraz, S., Pappo, A., López-Ríos, F., Reeves, J. A., Fellous, M., Penault-Llorca, F., Rudzinski, E. R., Tabatabai, G., Vassal, G., Drilon, A., and Trent, J. (2022). Rationale and design of on-trk: a novel prospective noninterventional study in patients with trk fusion cancer treated with larotrectinib. *BMC Cancer*, 22:625. Online:<https://n9.cl/c3ldty>.