Universidad de Ciencias Medicas de Villa Clara
Facultad de Medicina

Terapia génica, una alternativa antineoplásica.

Autores:

Carlos Miguel Campos Sanchez*

Isbety Acosta Escanaverino**

Laura Adalys Guillen León***

Daniel Rodríguez Hurtado****

*Estudiante de cuarto año de Medicina. AA2 de Oncología. **Estudiante de cuarto año de Medicina. AA2 de Medicina Interna. ***Estudiante de cuarto año de Medicina. AA2 de Ginecología. ****Estudiante de cuarto año de Medicina. AA2 de Medicina Interna.

Santa Clara – Villa Clara
2020

Resumen:

El siglo XXI ha revolucionado la medicina y con ello el surgimiento de nuevas tendencias de tratamiento y el mejoramiento de otras no tan nuevas en donde se encuentra la terapia génica; una alternativa que cada vez gana espacio en los perfiles de la terapéutica oncológica. Con el objetivo de describir las principales características de las técnicas de modificación génica y su uso en el tratamiento oncológico o como adyuvante en los tratamientos tradicionales se revisaron 35 referencias bibliográficas donde se señaló que: aun sin ser el cáncer una enfermedad monogénica es una de las principales dianas para esta práctica. Las principales técnicas están dirigidas a reforzar nuestro organismo y a favorecer la autodestrucción neoplásica por diferentes vías. La terapia génica es una alternativa antineoplásica que si bien no es la cura promete la obtención de muy buenos logros en el futuro.

Palabras Clave: terapia génica, tratamiento, cáncer.

Introducción:

Cuando se habla de cáncer se hace referencia a un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación rápida de células anormales[1] y se caracteriza por el desarrollo y multiplicación celular de manera espontánea e incontrolada, y que es resultado de la transformación genotípica fenotípica de la célula normal; tiende a invadir el tejido circundante y, por lo tanto, es capaz de producir metástasis.[2]

Otra de las propiedades del cáncer que le confieren su gran malignidad es la formación de nuevos vasos sanguíneos, una etapa esencial para el establecimiento y crecimiento; por lo tanto, la angiogénesis ha adquirido importancia como basamento diana para muchos tratamientos.[2]

Por otra parte, han sido descritos múltiples oncogenes y genes supresores tumorales que participan en la iniciación y progresión tumoral. En este sentido, se pueden distinguir dos posibles patrones de proliferación celular:

Modelo estocástico: la célula somática es la que presenta la mutación y, de ésta, una división no controlada con acumulo de nuevas alteraciones genéticas hasta alcanzar el estado tumoral. Cada célula tumoral comparte las mismas características y puede formar nuevos tumores primarios.

Modelo jerárquico: la formación tumoral se inicia con una célula madre tumoral, lo cual explica la heterogeneidad celular presente en los procesos neoplásicos a partir de la diferenciación celular de las células hijas. Parece claro que la célula madre tumoral está presente en múltiples tipos histológicos de cáncer, entre ellos leucemia, tumores cerebrales, cáncer de mama y se propone que podría estar presente en todos los tipos celulares.[3]

Desde el descubrimiento del cáncer hasta nuestros días[4] las alternativas de tratamiento han sido múltiples, pero muchas tienen como inconveniente el estadio tumoral.[5]

Durante los últimos años, los grandes avances en biotecnología y cibernética están permitiendo la búsqueda y la caracterización funcional de muchos genes contenidos en la célula[6], lo que ha permitido concebir los procesos moleculares primordiales que ocasionan la transformación de una célula normal a una tumoral, conjuntamente de que ha permitido el desarrollo de metodologías diagnósticas y terapéuticas altamente sofisticadas e individualizadas según el perfil biológico molecular del tumor del paciente.

La terapia génica es una de las principales alternativas y con prometedores resultados en el tratamiento del cáncer. Supone el tratamiento de una enfermedad mediante la transmisión de material génico a células específicas de un paciente con el fin de corregir, activar o generar una nueva actividad.[7]

Aunque los inicios de la terapia génica se remontan a 1980, cuando Martin Cline realizó un intento fallido de curación de dos enfermos de talasemia mediante esta técnica sin autorización previa, la aprobación del primer protocolo clínico con la inserción de un gen en un ser humano fue realizada en enero de 1989. La solicitud fue presentada por Anderson, Blaese y Rosenberg y no era propiamente una terapia génica. En septiembre de 1990, los mismos autores realizaron el primer ensayo clínico de terapia génica con resultado

exitoso; la paciente era una niña de 4 años con deficiencia de adenosina desaminasa, enfermedad recesiva muy rara que provoca una inmunodeficiencia combinada grave. El tratamiento consistió en introducir el gen, y aunque los resultados fueron positivos y la niña pudo llevar desde entonces una vida normal, el tratamiento requirió ser repetido. Desde entonces cientos de pacientes han recibido terapia génica para diversas afecciones en todo el mundo. En los últimos años se han realizado ensayos para algunos trastornos hereditarios como la fibrosis quística, hipercolesterolemia familiar, enfermedad de Gaucher y el Cáncer. Sin embargo, se hace necesario traer a colación otro elemento para el cierre de la brecha entre la terapia génica como opción terapéutica y como controversia ética.[8]

Objetivo: Describir las principales características de las técnicas de modificación génica y su uso en el tratamiento oncológico o como adyuvante en los tratamientos tradicionales.

Desarrollo:

La terapia génica es una terapia alternativa a los fármacos convencionales para el tratamiento de enfermedades genéticas hereditarias, adquiridas, infecciosas o metabólicas. Podemos diferenciar dos tipos de terapia génica según las células sobre las que se actúe.[7]

La terapia génica somática: consiste en la inserción de genes funcionales ausentes en el individuo. Se realiza en todas las células y tejidos del organismo con el objetivo de tratar una enfermedad o realizar un marcaje, de manera que las modificaciones introducidas, si consiguen perdurar en la célula, no son heredables y solo tienen lugar en dicho paciente.

La terapia génica germinal: por otro lado, provoca que la expresión génica del material genético administrado se mantenga en los descendientes. Actualmente existen muchos conflictos éticos y jurídicos con este tipo de terapia génica en líneas celulares germinales, por lo que no está permitida.

Hasta el 2016 se han reportado 2356 ensayos clínicos de terapia génica aprobados llevándose acabo o completados en el mundo, los protocolos clínicos de Terapia Génica que se han llevado a cabo han sido de terapia somática, [9] la terapia germinal no está autorizada en ningún país, pues se crearía una descendencia con características beneficiosas sobre el resto de las personas, no beneficiadas con la terapia.[10]

Las formas de administración que existen en terapia génica son las terapias in vivo y ex vivo.[7.9.14] La que mejores resultados obtiene es la terapia ex vivo.[7]

Un enfoque ex vivo implica la transducción de células en cultivo seguido por la inyección de estas células modificadas en el tejido diana. Las células modificadas genéticamente secretan la proteína deseada en el sitio de la inyección. Una ventaja de este enfoque es la posibilidad de utilizar vectores no virales. Aunque este método da como resultado una eficacia de transferencia relativamente baja, se pueden seleccionar fácilmente células no transformadas. Además, las células pueden ser bien caracterizadas y expandidas antes del trasplante. Las células utilizadas para la terapia génica ex vivo deben ser fácilmente accesibles y capaces de sobrevivir durante períodos de tiempo más largos in vitro sin cambiar significativamente su fenotipo.

La administración de genes in vivo implica la introducción directa de vectores, usualmente virus. La administración in vivo minimiza la manipulación de la población de células diana, enviando directamente estas células en su medio corriente. Existen dos desventajas principales: una respuesta inmune del huésped hacia el vector y las células infectadas y la incapacidad de la mayoría de los vectores para constituirse inquebrantablemente en el genoma del huésped.[12]Los vectores utilizados en terapia génica son variados pero pueden clasificarse en virales o no[11]. Se han compendiado los blanco terapéuticos esencialmente con cuatro mecanismos potenciales.[13]

Mutación de compensación: Se procura corregir lesiones moleculares causales para transformación maligna.

Quimioterapia molecular: Entrega o propagación selectiva de productos génicos tóxicos para el cáncer o células estromales tumorales.

Inmunopotenciación genética: Lograr inmunización activa contra antígenos asociados al tumor por transferencia genética ya sea en células tumores o componentes celulares del sistema inmune.

Oncolisis virus-mediada: Vectores virales con replicación condicional en células tumores ejerciendo oncolisis con efectos citopáticos directos.

De acuerdo con el tipo de trastorno, la terapia génica se realiza a través de alguno de los siguientes abordajes: [14]

Adición génica: consiste en introducir una copia correcta del gen funcional para que éste produzca en cantidades adecuadas la proteína correspondiente en el tejido a tratar. Es el procedimiento más utilizado.

Corrección génica: busca corregir el gen alterado sustituyéndolo por el gen correcto mediante recombinación homóloga, aunque por el momento este método es poco eficiente. En su lugar, es posible intercambiar un nucleótido específico mutado, lo que resulta útil para tratar enfermedades con mutaciones puntuales.

Supresión génica: consiste en reducir la expresión de un determinado gen, lo cual se logra mediante el uso de RNA de interferencia (shRNA) que induce la degradación o silenciamiento del RNA mensajero (mRNA) blanco.

Por otra parte Hernández-Alcoceba propone una esquematización basada en la función de la terapia: [11]

Transferencia de genes supresores de tumores: el tratamiento puede incidir en la base del cáncer e inhibir la expresión de oncogenes, o transferir copias correctas de genes supresores de tumores que han presentado deleciones o mutaciones. De esta manera, las células tumorales recuperan su respuesta a estímulos proapoptóticos, y se vuelven más sensibles a la quimioterapia.

Transferencia de genes citotóxicos: Al utilizar rutas de administración selectivas o modificaciones del tropismo de los vectores (*targeting)* se puede lograr una transferencia relativamente específica de genes en las células tumorales. Esto permite introducir genes “suicidas” que por diversos mecanismos (apoptosis, necrosis) causan la destrucción.

Inhibición angiogénica: Ciertos polipéptidos, como la angiostatina, la endostatina y otros, han demostrado su capacidad de inhibir la formación de nuevos vasos en los tumores y controlar su crecimiento.

Inmunoterapia génica: la estimulación de la respuesta inmunitaria frente a las células cancerosas.

La modulación de la respuesta inmune ante una neoplasia es una de las vertientes más prometedoras de las estrategias previas descritas, esto como en la inmunoterapia de células T por ejemplo con un número de ensayos clínicos crecientes relacionados a CAR (receptor antigénico quimérico).[14]

Viroterapia: los llamados virus oncolíticos son aquellos que, ya sea de manera natural o mediante modificaciones genéticas, causan una destrucción preferente de las células tumorales frente a las normales.[11]

El número de estudios abiertos en cáncer registrado está aumentando rápidamente; a diciembre de 2015, hay más de 200 protocolos con la inscripción de más de 8000 pacientes en todo el mundo. Aproximadamente el 40% de los protocolos abordan el uso de las células CAR T con la mayoría de los ensayos (85%) que se realizan en los EE. UU. Y en China. Alrededor del 65% de los estudios están dirigidos contra tumores malignos hematológicos.[15]

Varios son los fármacos en estudio que utilizan la terapia génica como base de tratamiento dentro de ellos se destacan los encaminados al tratamiento de cancer de mama[16], al hepatocarcinoma[11], melanomas[17], sarcoma uterino[20, 21] y otros.

Talimogene laherparepvec (T-VEC) es un fármaco con un basamento en la terapia oncolítica, es un virus establecido a partir del herpes simple tipo 1 y su funcionalidad se estudia en el tratamiento del melanoma.[17, 18, 19]. Estudios clínicos expresan que T-VEC acrecienta la respuesta inmune local incluso distante[20]

Gendicine es un fármaco que se combina con la quimioterapia tradicional y según un estudio en Japón es utilizado con buenos logros en el sarcoma

uterino. [21, 22] El fármaco está basado en un prototipo de p53 administrado con un vector de adenovirus.[23]

Stimuvax o L-BLP25 es una vacuna liposomal basada en un péptido sintético de 25 aminoácidos que contiene la secuencia repetitiva del dominio extracelular de MUC1, unida a una estructura lipídica (colesterol, dimiristoil fosfatidilglicerol y dipalmitoil fosfatidilcolina) y al lípido A como adyuvante. Anticuerpos tipo IgM y IgG contra MUC1han sido encontrados en sueros de mujeres multíparas sanas; generados posiblemente por un aumento en la producción de MUC1durante el embarazo y la lactancia, y se cree que estos anticuerpos tienen un efecto protector capaz de reducir el riesgo de cáncer de mama. Vale destacar que MUC1está aberrantemente glicosilado en las células cancerígenas, por lo que su estructura difiere ampliamente del expresado en células normales, así que un anticuerpo dirigido contra el MUC1aberrante de la célula cancerígena posiblemente no afecte el tejido normal.[1, 24]

El ipilimumab (anti-CTLA-4) es un anticuerpo monoclonal recombinante humano (inmunoglobulina IgG1 kappa) aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2011 para el tratamiento de melanoma metastásico. El anticuerpo monoclonal humano nivolumab (anti-PD-1) es una inmunoglobulina IgG4 kappa autorizada en Japón en el 2014 para el tratamiento del melanoma no resecable. La FDA aprobó el anticuerpo monoclonal humanizado pembrolizumab (inmunoglobulina IgG4 kappa) contra PD-1 en septiembre de 2014 y el nivolumab en diciembre de 2014, ambos para el tratamiento de melanomas avanzados. En marzo del 2015 la FDA aprobó el nivolumab para el tratamiento de cáncer de pulmón.[25]

MUC_1 es otro de los medicamentos esta es una proteína glicosilada transmembrana en la célula normal es expresada solo en la porción apical de las células epiteliales pero en la célula cancerosa es expresada hasta 100 veces más y con una glicosilación anormal generalmente; hasta el momento se han desarrollado tres variantes de vacunas con antígenos MUC_1 basadas en el virus de vaccinia, la célula dendríticas y vacuna de ADN. Todas con resultados alentadores para el cancer de mama.[26, 27]

Otros nuevos fármacos se discuten en la actualidad y con logros esperanzadores este es el caso del Poxvirus JX-594, que es un virus oncolítico utilizado en el carcinoma hepatocelular [28, 29], el NY-ESO-1[30], el Trastuzumab[31, 32], el Anti VEGF[33] y el Bevacizumab[34, 35].

Conclusiones:

La terapia génica ha ganado en la última década un valor extraordinario ante el tratamiento del cáncer, si bien aún no es la cura para dicha patología cada vez son más los protocolos aprobados y con resultados alentadores. Las principales técnicas están dirigidas a reforzar nuestro organismo y a favorecer la autodestrucción neoplásica por diferentes vías.

Referencias Bibliográficas:

1. Sarmiento-Rubiano, L. A. Antígenos asociados a tumores y su potencial uso en el tratamiento del cáncer. Salud Uninorte. 2015; 31(1). Disponible en https://www.redalyc.orgpdf81781739659012.pdf
2. Hernandez D. E. Biología del cancer de mama. Rev Venez Oncol; 2016,28(3), 188-200
3. Bosch BJ, López PGJM, García FLJ, Prósper CF. Célula madre y cáncer: dilucidando el origen de la célula madre tumoral. Rev Med Univ Navarra. 2007; 51(2): 14-17. https://dadun.unav.edu/handle/10171/35476
4. Real Arribas F. X. Genes, Herencia y Cancer. En Farreras Rozman Medicina Interna [internet], 2016,1191-1202.
5. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2019. 2019. Disponible en: https://www.nccn.org
6. Romero, M. M., Mendieta, E. J. L., Sánchez, G. M. V., Alonso-Cerezo, M. C., & Clemente, M. O. Oncología personalizada: principales biomarcadores en el pronóstico y tratamiento de tumores sólidos. Rev del Lab Clínic. 2019; 12(3): e1-e8.
7. de Ilarduya, C. T., Fructuoso, M., & Blanco, L. Nuevas formulaciones farmacéuticas basadas en la nanotecnología dirigidas al tratamiento del

cáncer mediante estrategias de terapia génica. In Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2018; 84(1).

8. Agurres Fernadez R. E., Serra Valdez M. A., Agurre Posada E. Vision holística de nuevos desafíos: paradigmas tecnológicos y fundamentos bioéticos de la medicina futurista. Revista Habanera de Ciencia Médicas; 2017, 16 (5), 839 -849.
9. Morales González, F. Terapia génica en el arsenal de terapéutica de la enfermedad oncológica. Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. 2018; 8(1).
10. Bueren, Juan A., García D. Terapia génica en línea germinal: Aspectos científicos y éticos. Etica de la investigación de las enfermedades raras. 2016
11. Hernández-Alcoceba R., Prieto Valtueña J. Tratamiento génico del hepatocarcinoma. GH CONTINUADA. Septiembre-Octubre 2009; 8(5).
12. Adriaansen J, Vervoordeldonk MJBM,Tak PP. Gene therapy as a therapeutic approach for the treatment of rheumatoid arthritis: innovative vectors andtherapeutic genes. Rheumatology. 2006;45(6).
13. Annan AC, Fisher PB, Dent P, SiegalGP, Curiel DT. Gene Therapy in the Treatment of Human Cancer. En: Cole-man WB, Tsongalis GJ, editores. The Molecular Basis of Human Cancer [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017:p. 811–41. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-458-2_4
14. Gutiérrez-Vargas, J., & Cardona-Gómez, G. P. Terapia génica en enfermedades neurodegenerativas y demencia post infarto cerebral: perspectiva de traslación. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 2017; 41(158): 6-21. Disponible en: https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/437
15. Almåsbak H, Aarvak T, Vemuri MC.CAR T Cell Therapy: A Game Changer in Cancer Treatment. J Immunol Res.2016;2016:1–10 Disponible en: https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/5474602/abs/
16. Prieto, A. V. Cáncer de mama: tratamientos inmunológicos. Clínica. 2019; (27): 33-41. Disponible en: https://revistas.uva.es/index.php/clinica/article/view/3079

17. Andtbacka, R. H., Ross, M., Puzanov, I., Milhem, M., Collichio, F., Delman, K. A., ... & Chen, L. Patterns of clinical response with talimogene laherparepvec (T-VEC) in patients with melanoma treated in the OPTiM phase III clinical trial. Annals of surgical oncology. 2016;23(13): 4169-4177. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-016-5286-0
18. Long, G. V., Dummer, R., Ribas, A., Puzanov, I., VanderWalde, A., Andtbacka, R. H. I., ... & Fernandez, E. Efficacy analysis of MASTERKEY-265 phase 1b study of talimogene laherparepvec (T-VEC) and pembrolizumab (pembro) for unresectable stage IIIB-IV melanoma.2016.
19. Haitz, K., Khosravi, H., Lin, J. Y., Menge, T., & Nambudiri, V. E. Review of Talimogene Laherparepvec (T-VEC): A First in Class Oncolytic Viral Treatment of Advanced Melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology.2020. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220301237
20. Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. Immunotherapy. 2015; 7(6).
21. Redd Bowman, K. E., Lu, P., Vander Mause, E. R., & Lim, C. S. Advances in delivery vectors for gene therapy in liver cancer. Therapeutic Delivery. 2019; 11(1): 833-850. Disponible en: https://www.future-science.com/doi/abs/10.4155/tde-2019-0076
22. Xia, Y., Wang, L., Ma, X., & Li, X. Investigation on the genomic characterization of uterine sarcoma for rAd-p53 combined with chemotherapy treatment. Human Gene Therapy. 2020.
23. Pascual, Tomas et al Abstract OT0-01-01:SOLTI-1503 PROMETEO: Combination of talimogen laherparepvec (T-VEC) with atezolizumab in patient with residual breast cancer after standart neoadjuvant multi-agent chemotherapy.
24. Bjelic-Radisic, V., Singer, C. F., Pfeiler, G., Hubalek, M., Bartsch, R., Stöger, H., ... & Petzer, A. 209PQuality-of-life results from a randomized, phase-II-study of the therapeutic cancer vaccine L-BLP25 (Stimuvax®) in

the preoperative treatment of women with primary breast cancer (ABCSG-34). Annals of Oncology. 2017.

25. Rangel-Sosa, M. M., Aguilar-Córdova, E., & Rojas-Martínez, A. Inmunoterapia y terapia génica como nuevos tratamientos contra el cáncer. Colombia Médica. 2017; 48(3): 138-147. Disponible en: http://www.bioline.org.br/abstract?rc17048

26. Yang, C., Murray, J. L., & Ibrahim, N. K. MUC1 and cancer immunotherapy. In Immunology .2018: 225-240. Academic Press. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128098196000150

27. Hossain, M. K., & Wall, K. A. Immunological evaluation of recent MUC1 glycopeptide cancer vaccines. Vaccines. 2016. 4(3): 25. Disponible en: https://www.mdpi.com/2076-393X/4/3/25

28. Cho, E., Ryu, E. J., Jiang, F., Jeon, U. B., Cho, M., Kim, C. H., ... & Hwang, T. H. Preclinical safety evaluation of hepatic arterial infusion of oncolytic poxvirus. Drug design, development and therapy. 2018; 12: 2467.Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6087018/

29. Yoo, S. Y., Badrinath, N., Woo, H. Y., & Heo, J. Oncolytic virus-based immunotherapies for hepatocellular carcinoma. Mediators of inflammation, 2017.disponible en: https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/5198798/abs/

30. D'Angelo, S. P., Melchiori, L., Merchant, M. S., Bernstein, D., Glod, J., Kaplan, R., ... & Basu, S. Antitumor activity associated with prolonged persistence of adoptively transferred NY-ESO-1 c259T cells in synovial sarcoma. Cancer discovery. 2018; 8(8): 944-957.Disponible en: https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/8/8/944.short

31. Jacobs, S. A., Robidoux, A., Abraham, J., Pérez-Garcia, J. M., La Verde, N., Orcutt, J. M., ... & Cortes, J. Correction to: NSABP FB-7: a phase II

randomized neoadjuvant trial with paclitaxel+ trastuzumab and/or neratinib followed by chemotherapy and postoperative trastuzumab in HER2+ breast cancer. Breast Cancer Research. 2020; 22(1): 1-2. Disponible en: https://breastcancerresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-019-1240-y

32. Krikez, I., Benmalek, R., Bennouna, G., Drighil, A., Azzouzi, L., & Habbal, R. Reversibility of trastuzumab induced cardiotoxicity in breast cancer patients: A prospective observational study. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2020; 12(1): 42. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878648019306032

33. Horikawa, N., Abiko, K., Matsumura, N., Baba, T., Hamanishi, J., Yamaguchi, K., ... & Koshiyama, M. Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment. British Journal of Cancer.2020. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41416-019-0725-x

34. Ron, D. A., Labandeira, C. M., García, S. C., Mata, J. G., & Fernández, M. S. Sustained Stable Disease with Capecitabine plus Bevacizumab in Metastatic Appendiceal Adenocarcinoma: A Case Report. Case Reports in Oncology. 2020; 13(1): 69-75. Disponible en: https://www.karger.com/Article/Abstract/505237

35. Halperin, D. M., Liu, S., Dasari, A., Fogelman, D. R., Bhosale, P., Mahvash, A., & Mckenna, E. F. A phase II trial of atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced, progressive neuroendocrine tumors (NETs). 2020 Disponible en: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.619