

Viroterapia mediante Virus Oncolíticos en Tumores Sólidos.

Virotherapy with Oncolytic Virus in Solid Tumors.

Jaime R. Merchán Barros ¹

Juan J. Madera Merchán ², Sheila P. Auz Ramírez ³, Edmundo A. Vera Pérez ²

¹ Doctor en Medicina y Cirugía, División de Hematología-Oncología, Universidad de Miami Escuela Miller de Medicina, Miami, FL, EE.UU.;

² Estudiante 9no Ciclo, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil Carrera de Medicina, Guayaquil, Ecuador;

³ Estudiante 5to año, Universidad de Guayaquil Escuela de Medicina, Guayaquil, Ecuador.

RESUMEN

Los virus oncolíticos son virus modificados para replicarse dentro de las células tumorales, destruirlas y esparcirse en otras cercanas. Mediante este artículo de revisión los autores desean identificar las ventajas y desventajas de la viroterapia anticancerígena y describir los efectos al combinar la viroterapia con la quimioterapia. Para lograr estos objetivos, utilizaron 19 artículos obtenidos de la base de datos del New England Journal of Medicine y adicionalmente se obtuvo información del libro Current Clinical Medicine edición 2009. Los autores concluyeron que la principal ventaja de la viroterapia es su selectividad hacia las células tumorales y su principal desventaja es la rápida destrucción del virus por parte del sistema inmune del huésped. Finalmente el efecto de la combinación de la viroterapia con la quimioterapia fue un efecto sinérgico que provocó la destrucción de células tumorales en gran cantidad y por ende reducción del tamaño del tumor haciendo posible su resección.

Palabras Clave: Adenovirus; Cáncer; Viroterapia; Virus Herpes Simple.

ABSTRACT

Oncolytic viruses are viral agents that can selectively replicate inside tumor cells, to destroy them and scatter to others nearby. The objectives of this review article are to identify the advantages and disadvantages of the oncolytic virotherapy and to describe the effects of combining virotherapy with chemotherapy. To achieve these objectives, 19 articles obtained from the New England Journal of Medicine database were utilized, and additionally information from the book of Current Clinical Medicine 2009 edition was gathered. The authors concluded that the main advantage of virotherapy is its selectivity for tumor cells and its main disadvantage is the fast destruction of the virus by the host's immune system. Finally the effect of the combination between virotherapy and chemotherapy was a synergistic effect that caused the destruction of tumor cells in great quantity and thus reducing the size of the tumor, making its resection possible.

Key words: Adenovirus; Cancer; Herpes Simplex Virus; Virotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los virus oncolíticos son virus genéticamente modificados para replicarse dentro de las células tumorales, destruirlas y esparcirse en otras células cancerosas. La selectividad de estos virus hacia las células malignas está determinada por células del huésped que no poseen ciertos genes para bloquear su replicación.^(1,2)

Desde principios del pasado siglo se conoce la actividad oncolítica de algunos virus, a través de estudios realizados por Dock y DePace, quienes reportaron casos de regresiones tumorales en relación con los virus de influenza y rabia.

Recibido 17/11/10; Revisado 27/11/10; Aceptado 01/12/10.

Correspondencia: Dr. Jaime R. Merchán Barros.

División de Hematología-Oncología, Universidad de Miami Escuela Miller de Medicina. 1475 NW 12th Avenue, Suite 3300. Miami, FL 33136. Telf: +1-305-243-1287; Fax: +1-305-243-9828

E-mail: jmerchan2@med.miami.edu

© 2011 Programa Publicaciones Médicas Pregrado.

© 2011 Revista MedPre.

En los años 20 se realizaron ensayos que mostraban la replicación de ciertos virus en tumores inducidos experimentalmente en animales de laboratorio. De estos estudios el que tuvo mayor repercusión fue el realizado en 1956 por el National Cancer Institute (NCI), utilizando adenovirus salvajes en el tratamiento del carcinoma de cérvix. ⁽³⁻⁴⁻⁵⁾

En Ecuador, durante el 2009, dentro de las principales causas de muerte, las neoplasias de estómago ocuparon el 10mo lugar con una tasa de mortalidad de 12,8%, seguida por las neoplasias de tejido linfático en 15to, las neoplasias de próstata y útero ocupan el 17mo y el 18mo lugar respectivamente, y finalmente las neoplasias de aparato respiratorio se encuentran en el 22do lugar. ⁽⁶⁾

Con esta revisión bibliográfica los autores pretenden alcanzar los siguientes objetivos: Identificar ventajas y desventajas de la viroterapia anticancerígena, y; describir los efectos de la quimioterapia y viroterapia combinada.

METODOLOGÍA

Se utilizaron en total 18 artículos, los cuales se obtuvieron de la base de datos del New England Journal of Medicine (NEJM) las mismas que abarcan varios temas de las diferentes áreas en Medicina. Adicionalmente para la parte teórica se consultó el libro Current Clinical Medicine (William D. Carey, 2009) y para la parte epidemiológica se consultó la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Mediante la base de datos del NEJM se obtuvo acceso gratuito a artículos publicados por el Journal Cancer Research, avalado por la Sociedad Americana de Investigación contra el Cáncer.

Los artículos utilizados por los autores en su mayoría trataban sobre la viroterapia mediante Virus del Herpes Simple (VHS) y Adenovirus, mientras que otros artículos mencionaban un tipo de virus diferente, Ej.: Picornavirus, Sarampión, entre otros. También se consultaron artículos científicos sobre los diferentes tipos de neoplasias que se mencionan en esta revisión.

Los autores consultaron artículos desde el año 2000, pero se sistematizó los artículos publicados desde el 2006 en adelante.

MARCO TEÓRICO

¿Cómo actúan los virus oncolíticos?

Los virus oncolíticos, son virus modificados genéticamente que pueden destruir células cancerígenas.

Estos virus han sido modificados mediante diferentes procedimientos genéticos gracias a los cuales se ha aumentado su selectividad hacia las células tumorales y su eficacia para destruirlas a largo plazo. ⁽⁷⁾

Para comprender el funcionamiento de estos virus vamos a referirnos al mecanismo de acción de dos virus oncolíticos que se han usado en la mayoría de los estudios revisados, estos son: VHS y los Adenovirus.

Virus del Herpes Simple

El VHS presenta múltiples características que lo hacen idóneo para servir de agente oncolítico, ya que se han identificado los genes que le confieren neurotoxicidad y los que presentan actividad oncolítica; además es el único virus, de los que se ha usado, cuya infección puede ser tratada mediante antivirales. ⁽³⁾ (Fig. 1)

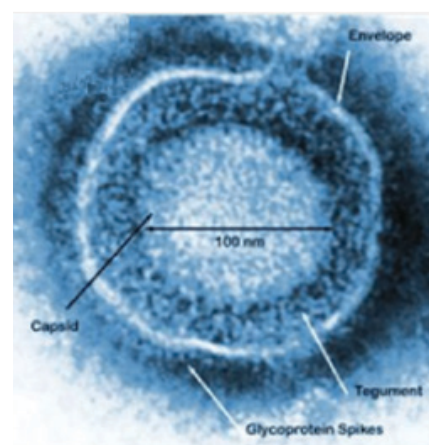


Fig. 1. Virus del Herpes Simple.

Autor: Kenneth Todar PhD. University of Wisconsin Madison. Department of Microbiology.

El primer VHS genéticamente modificado fue el dlsptk, el cual era un virus mutante al que se había provocado la delección del gen timidina-quinasa lo cual aumentaba su selectividad a las células tumorales, este agente se ensayó en gliomas inducido en roedores. ⁽³⁾

Las investigaciones posteriores fijaron su interés en el gen γ 134.5 del VHS, ya que este gen produce la proteína de célula infectada 34.5 (ICP34.5), cuya función es romper los mecanismos de defensa de la célula ante la infección uniéndose a la fosfatasa-1, por lo tanto al eliminar este gen, se consigue dotar al virus de selectividad hacia la célula tumoral. Finalmente se creó mediante ingeniería genética el G207, que resulta tras provocar en el VHS una doble delección: la primera delección es del gen γ 134.5 lo cual le confiere al virus mayor selectividad hacia las células tumorales y mediante la delección del gen UL39 el virus

reduce su capacidad para mutar hacia su forma salvaje y así poder provocar patologías por infección herpética. ⁽³⁾

Adenovirus

Los adenovirus fueron uno de los primeros virus en los que se estudió la capacidad oncolítica gracias al estudio realizado por el NCI en 1956. Los adenovirus salvajes tienen la capacidad de inactivar el antioncogén p53, el cual provoca la apoptosis de la célula cuando esta es infectada, impidiendo así la replicación del virus. ⁽³⁾

Gracias a una proteína que se codifica en el gen E1B del genoma del virus, eluden la acción del p53 y con ello evitan que la célula se autodestruya. Basándose en esta idea, Bischoff y cols. crearon una mutación del adenovirus denominada ONYX-015, la cual consiste en provocar la delección del gen E1B lo que permite que el virus se replique selectivamente en aquellas células cuyo gen p53 esté alterado. Los tumores en los que se han realizado ensayos clínicos con ONYX-015 son los carcinomas de cabeza y cuello, los tumores de aparato digestivo y ovario. ⁽³⁾

Un virus similar fue creado en China (H1O1), el que fue concebido con un diseño de estudio similar al diseño propuesto por Bischoff y cols. ^(3,7)

Otra diana molecular propuesta para el tratamiento de gliomas mediante adenovirus oncolíticos es el supresor tumoral pRB. Los adenovirus poseen una región genética, E1A, que está encargada de inactivar al gen de supresión tumoral pRB de la célula infectada y así inducir a la célula a que entre en el ciclo de proliferación celular provocando un efecto similar al que se explicó anteriormente. ⁽³⁾

Por último, Susuki y cols. generaron una modificación que hizo al adenovirus independiente de los receptores de coxsackievirus y adenovirus (RCAs), ya que esto representaba un problema debido a la escasez de estos receptores en las diferentes líneas tumorales. Así se creó el 24-RGD que consistía en la delección de 24 pares de bases en la región E1A para conferirle selectividad hacia las células con alteración del pRB, y; la inserción del péptido RGD que le permite anclarse a las integrinas de la célula directamente sin necesidad de unirse a los RCAs. ⁽³⁾

Viroterapia en Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos de América (EUA) y alrededor del mundo. Las dos tipos de cáncer de pulmón que se conocen actualmente son: cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas. De los dos tipos de cáncer de pulmón el más común es el cáncer de

pulmón de células no pequeñas ya que corresponde a un 85% de todos los casos. Este tipo de neoplasia se la diagnostica en etapas avanzadas en la mayoría de pacientes a pesar de todos los métodos diagnósticos que hay en la actualidad. ⁽⁸⁾

El cáncer de pulmón de células no pequeñas puede ser dividido en subtipos histológicos:

- Carcinoma escamocelular.
- Adenocarcinoma.
- Cáncer de pulmón de células grandes.

El principal factor de riesgo es el consumo de cigarrillo para todos los tipos de cáncer de pulmón, aunque está más relacionado con el cáncer de pulmón de células pequeñas mientras que el adenocarcinoma escamocelular se lo encuentra con mayor frecuencia en pacientes no consumidores de tabaco. Actualmente se conoce que ciertas personas presentan mayor susceptibilidad para desarrollar cáncer de pulmón debido a que presentan mutación en el p53, también conocido como el guardián del genoma. ⁽⁸⁾

Otra de las mutaciones que se han encontrado en el cáncer de pulmón son las que ocurren en el Epidermal Growth Factor Receptor kinase (EGFR-kinase) durante la etapa temprana del desarrollo del adenocarcinoma, las mismas que se encuentran en los pacientes que nunca han consumido tabaco. Por otro lado, mutaciones en el gen K-RAS ocurren en el desarrollo temprano del adenocarcinoma escamocelular y de células pequeñas, los que están relacionados con pacientes fumadores. ⁽⁸⁾

El EGFR regula importantes procesos tumorogénicos, incluyendo proliferación, apoptosis, angiogénesis e invasión. Recientemente se han realizado ensayos clínicos usando inhibidores de la EGFR tirosina-kinasa (erlotinib) como tratamiento de 2da y 3ra línea y también se han realizado ensayos clínicos usando anticuerpos monoclonales contra el EGFR (cetuximab) en combinación con la quimioterapia para pacientes que presentan enfermedad avanzada. ^(8,9) (Fig. 2)

Otra vía importante en cáncer de pulmón es la vía PI3K-Akt-mtor la cual se activa en la etapa temprana de la carcinogénesis. El oncogén Akt se asocia a displasia bronquial relacionada a cáncer de pulmón mientras que la inhibición de este oncogén puede inducir la apoptosis de células pulmonares malignas y premalignas logrando prevenir la carcinogénesis en modelos animales. ^(8,9)

Recientemente se ha propuesto un incremento del riesgo de padecer cáncer de páncreas en pacientes cuyo tipo sanguíneo es A, B o AB. El cáncer de páncreas es el resultado de la acumulación de varias mutaciones; estas mutaciones provocarían la evolución de este tipo de cáncer desde lesiones premalignas hasta llegar al cáncer altamente invasivo. ⁽¹³⁾

Las mutaciones que ocurren durante la evolución del cáncer de páncreas son: activación del oncogén K-RAS2; inactivación del gen supresor de tumores CDKN2A, que codifica al inhibidor de la kinasa 4 dependiente de ciclina (INK4A), e; inactivación del tp53. ⁽¹³⁾ (Fig. 3)

En el estudio realizado en noviembre de 2009 por los Doctores M. Hidalgo y Anirban Maitra se menciona que dentro de la carcinogénesis del cáncer de páncreas se ha observado la activación de la vía Hedgehog por esta razón actualmente se están realizando estudios con drogas inhibidoras de esta vía. ⁽¹⁴⁾

El tratamiento actual para este tipo de neoplasia consiste en la combinación de cirugía mas radioterapia o quimioterapia post operatoria. Si el paciente presenta un tumor resecable, el tratamiento de elección será la cirugía, dependiendo de la localización del tumor el cirujano oncológico elegirá el mejor procedimiento

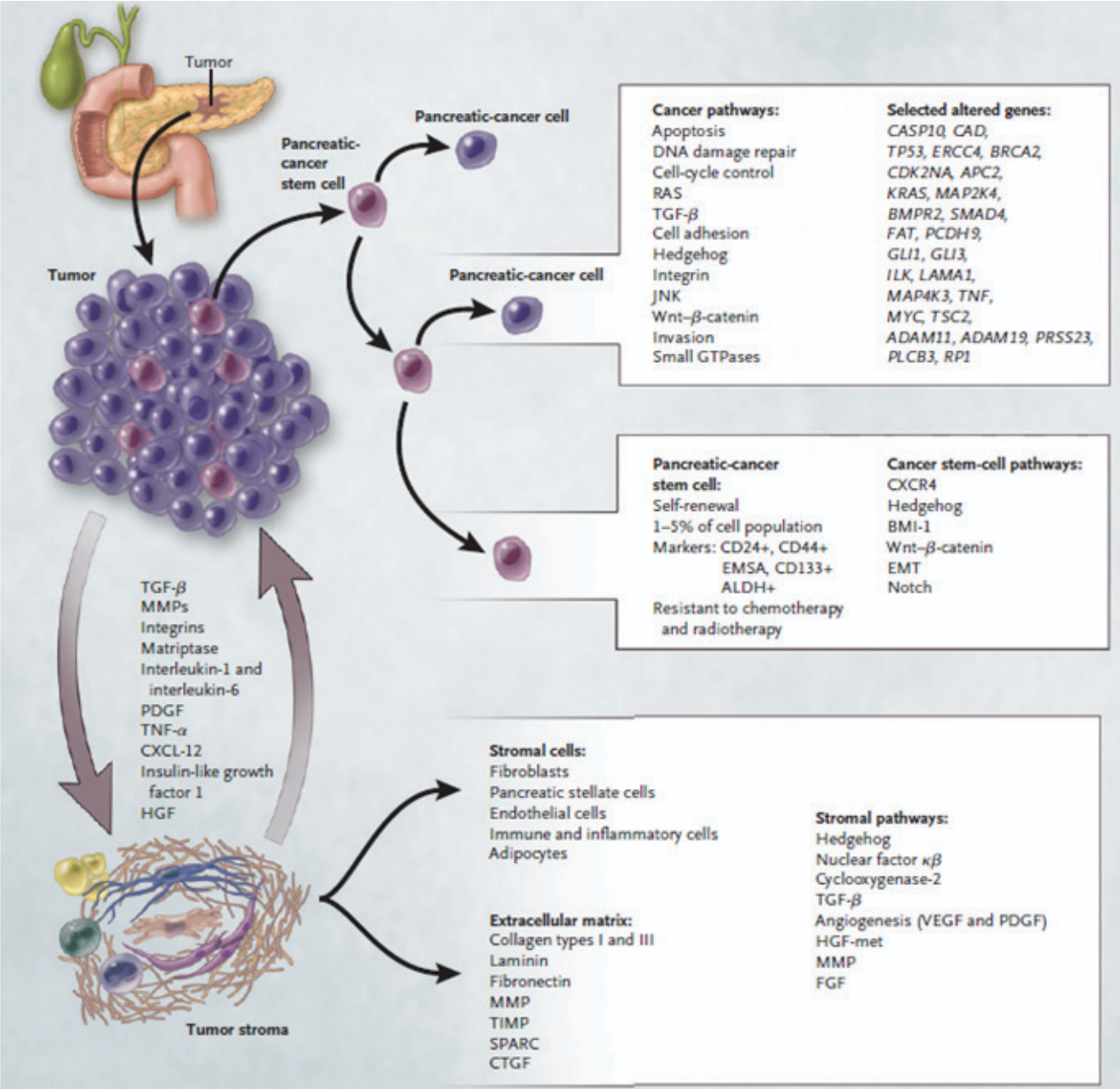


Fig.3. Vías de señalización celular afectadas en el cáncer de páncreas.
Fuente: Pancreatic Cancer Review Article, N Engl J Med., 2010.

quirúrgico para el paciente, que puede ir desde una pancreatoduodenectomía cefálica o procedimiento de Whipple hasta una pancreatectomía total.⁽¹³⁾

Estudios anteriores mencionan que la quimioterapia post operatoria con fluoruracilo y leucovorin o gemcitabina aumenta la expectativa de vida de los pacientes con cáncer de páncreas.⁽¹³⁾

Varios ensayos clínicos han demostrado la utilidad de diversos virus con capacidad oncolítica para tratar casos de cáncer de páncreas. En el 2005 se publicó un estudio de fase I en el que se utilizaba un adenovirus salvaje modificado genéticamente en laboratorio, denominado ONYX-015, el cual dio buenos resultados en pacientes que presentaban cáncer de páncreas en estado avanzado. La eficacia de este virus fue comprobada controlando el tamaño del tumor mediante técnicas radiológicas como la CT contrastada lo que demostró que hubo reducción del tumor en 50% de los pacientes que se sometieron a este ensayo clínico.⁽¹⁵⁾

Se han planteado diferentes mecanismos de acción de los virus oncolíticos contra las células cancerígenas. Uno de estos mecanismos, y el más aceptado por los autores, es la replicación viral dentro de la célula tumoral llegando al punto de producir lisis y liberar los viriones para infectar células vecinas.⁽¹⁵⁾

Otros virus oncolíticos estudiados anteriormente para cáncer de páncreas son el Herpes Virus -1 y actualmente se ha demostrado la eficacia del Parvovirus H-1PV en combinación con la gemcitabina para cáncer de páncreas de estadio avanzado.^(15,16)

El estudio realizado sobre la capacidad oncolítica del H-1PV demostró que este virus podía destruir a las células tumorales resistentes y sensibles a la gemcitabina. También se demostró que al usar H-1PV en conjunto con gemcitabina se eliminan las células tumorales pero se produce la liberación de cathepsina B en el citoplasma. Finalmente, este estudio demostró que puede usarse al H-1PV como monoterapia pero también puede aplicarse la terapia combinada H-1PV mas gemcitabina produciendo un sinergismo entre ambos, ya que el H-1PV elimina las células cancerígenas que la gemcitabina no logra destruir.⁽¹⁶⁾

Viroterapia en Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata es la principal causa de enfermedad y muerte en los hombres de EUA y Europa. Esta neoplasia ha evolucionado desde una neoplasia infrecuente hasta convertirse en la segunda causa de muerte por cáncer en hombres antes del cáncer de pulmón.⁽¹⁸⁾

Los factores de riesgo identificados hasta ahora son:

factores dietéticos, cambios en el estilo de vida, y el uso de andrógenos, pero también existen factores genéticos que predisponen a padecer cáncer de próstata como lo es la presencia del locus 1q24-25 en el gen del cáncer de próstata hereditario (HPC1).^(18,19)

Los últimos estudios realizados para establecer los factores de riesgo para el padecimiento del cáncer de próstata han demostrado que los niveles elevados de testosterona y de factor de crecimiento tipo I parecido a la insulina (IGF-1) son factores de riesgo.^(18,19)

En la actualidad, el tratamiento para el cáncer de próstata localizado consiste en prostatectomía total mas radioterapia. El efecto adverso de esta estrategia es la razón por la que muchos hombres deciden no continuar la terapia, este efecto adverso es la impotencia.⁽¹⁸⁾

Un reto actual para los oncólogos es el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata metastatizado, como ya se ha mencionado en otros artículos, el principal sitio de metástasis del cáncer de próstata son los huesos, seguido por la metástasis a pulmón, la misma que presenta un pronostico sombrío.

El tratamiento de primera elección para cáncer de próstata es la ablación androgénica por inhibidores de la LHRH, aunque en estudios realizados en los últimos años se ha demostrado que al término de 1 año, las células cancerígenas desarrollan resistencia a los andrógenos. Varios ensayos clínicos realizados en los últimos 5 años proponen la utilización de la viroterapia como opción viable en el tratamiento del cáncer prostático avanzado.⁽²⁰⁾

En estudios recientes se ha demostrado que la viroterapia basada en la administración del VHS puede llegar a ser de gran utilidad como coadyuvante en la terapéutica del cáncer de próstata avanzado. En un estudio realizado en 2007 por Varghese y cols. se comparó el uso del Nb1042 y Nb1023, sin embargo el Nb1042 fue más efectivo en cuanto a la extensión de supervivencia y control del crecimiento tumoral disminuyendo el tamaño y número de nódulos. El Nb1042 consiguió este efecto mediante la activación de la Interleucina-12 (IL-12) en el suero y el pulmón, lo cual induce a la secreción de Interferon- γ activando a las células asesinas naturales.⁽²⁰⁾

CONCLUSIONES

Actualmente la terapia mediante virus oncolíticos no está totalmente desarrollada, ya que en la mayoría de artículos que hemos revisado los reactivos biológicos usados han sido animales de laboratorio. Actualmente están en marcha ensayos clínicos en fase I, II y III, los mismos que usan humanos para probar la eficacia de estos virus.

Acorde a los objetivos trazados al principio de este artículo los autores concluyen que la principal ventaja al utilizar la viroterapia es su mayor selectividad hacia las células tumorales, ya que sólo destruye a estas células y no a las células sanas. Otra ventaja que presenta la viroterapia es que puede destruir células tumorales que han desarrollado resistencia a drogas citostáticas o citotóxicas.

Por otro lado, la principal desventaja de la viroterapia es que con ciertos virus se deberá adicionar inmunosupresores para evitar que el sistema inmune del huésped destruya al virus.

Actualmente no existe mucha información sobre los efectos adversos debido a que la mayoría de estos virus no han sido probados en humanos, pero ciertos ensayos refieren que el huésped puede llegar a desarrollar la enfermedad que causa el virus que se le inoculara, la misma que deberá ser controlada mediante antivirales.

En conclusión, los virus oncolíticos son agentes con un gran potencial para uso como antitumorales, ya sea como monoterapia, o en combinación con otros tratamientos establecidos. Al combinar virus oncolíticos con quimioterapia, se podría conseguir un efecto sinérgico que aumentaría significativamente el poder terapéutico de estos agentes, para beneficio del paciente.

El campo de la terapia por virus oncolíticos está progresando rápidamente con el desarrollo de nuevos virus genéticamente manipulados para aumentar su selectividad, seguridad, y eficacia. Pruebas clínicas iniciales en pacientes con cáncer darán información valiosa para mover estos agentes del laboratorio a la clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Li H., Dutuor A., Tao L., Fu X., Zhang X. Virotherapy with a Type 2 Herpes Simplex Virus- Derived Oncolytic Virus Induces Potent Antitumor Immunity against Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2007 Jan; 13 (1): 316-22.
- 2.- Wodarz D. Use of Oncolytic viruses for the eradication of drug-resistant cancer cells. *J. R.S. Interface.* 2009 Feb; 6(31): 179-86.
- 3.- Arrese I., González P., Miranda P., Pérez-Nuñez A., Pascual B., Lobato R. Tratamiento de Gliomas mediante virus oncolíticos. *Neurocirugía.* 2005 Abr; 16(2): 158-68.
- 4.- Jing Y., Tong C., Zhang J., Nakamura T., Iankov I., Russell S., et al. Tumor and Vascular Targeting of a Novel Oncolytic Measles Virus Retargeted against the Urokinase Receptor. *Cancer Res.* 2009 Feb; 69(4):1459-68.
- 5.- Smyth M., Symonds A., Brazinova S., Martin J. Bovine enterovirus as an oncolytic virus: Foetal calf serum facilitates its infection of human cells. *Int. J. Molecular Med.* 2002; 10:49-53.
- 6.- Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones - INEC 2009.
- 7.- Liu T., Kim D. Systemic Efficacy with Oncolytic Virus Therapeutics: Clinical Proof of Concept and Future Directions. *Cancer Res.* 2007 Jan; (67)2: 429-32.
- 8.- Herbst R, Heymach J., Lippman S. Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep; 359(13): 1367-80.
- 9.- Croce C. Oncogenes and Cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan; 358(5): 502-12.
- 10.- Mok T., Wu Y., Thongprasert S., Yang C., Chu D., Saijo N., et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep; 361(10): 947-57.
- 11.- Reddy P., Burroughs K., Hales L., Ganesh S., Jones B, Idamakanti N., et al. Seneca Valley Virus, a Systemically Deliverable Oncolytic Picornavirus, and the Treatment of Neuroendocrine Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Nov; 99(21): 1623-33.
- 12.- Liu D., Kojima T., Ouchi M., Kuroda S., Watanabe Y., Hashimoto Y., et al. Preclinical evaluation of Synergistic effect of telomerase-specific oncolytic virotherapy and gemcitabine for human lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 2009 Apr ;8(4): 980-7.
- 13.- Hidalgo M., Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr; 362(17):1605-17.
- 14.- Hidalgo M., Maitra A. The Hedgehog Pathway and Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2009 Nov; 361(21): 2094-96.
- 15.- Kasuya H., Takeda S., Nomoto S., Nakao A. The potential of Oncolytic Virus Therapy for pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther.* 2005 Apr; 12(9): 725-36.
- 16.- Angelova A., Aprahamain M., Grevoka S., Hajri A., Leuchs B., Giese N., et al. Improvement of Gemcitabine Based Therapy of Pancreatic Carcinoma by Means of Oncolytic Parvovirus H-1PV. *Clin Cancer Res.* 2009 Jan; 15(2): 511-19.
- 17.- Lahuerta M., Villalta J. Tratamiento paliativo del cáncer de cabeza de páncreas, dos años antes del diagnóstico. *An Med Interna.* 2006 Jun, 23(12): 585-7.
- 18.- Nelson W., Marzo A., Isaacs W. Prostate Cancer, Mechanisms of Disease. *N Engl J Med.* 2003 Jul; 349(4): 366-81.
- 19.- Carey W. Prostate Cancer. *Current Clinical Medicine.* 48va ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009. p. 675-78.
- 20.- Varghese S., Rabkin S., Nielsen G., Macgarvey U., Lin R., Martuza R. Systemic therapy of Spontaneous Prostate Cancer in Transgenic Mice with Oncolytic Herpes Simplex Viruses. *Cancer Res.* 2007 Oct; 67(19):9371-79.