

Adenovirus mutantes. Nueva estrategia anticancerosa.

Luis Benítez-Bribiesca*

En los últimos 25 años ha sido posible, mediante el impresionado desarrollo de la genética molecular, descubrir los procesos íntimos que conducen a la generación de células malignas a partir de células benignas.

Primero el descubrimiento de secuencias promotoras anormales llamadas oncogenes por Varmus y Bishop y luego el de secuencias supresoras conocidas como antioncogenes, por Weinberg permitieron establecer un esquema consistente del proceso de carcinogénesis. Finalmente el modelo de transformación maligna en el cáncer hereditario no poliposo del colon, propuesto por el grupo de Vogelstein que incluyó las alteraciones de genes de reparación del ADN, ofreció una visión secuencial compleja de la generación de los cánceres.¹ Ahora sabemos que las mutaciones translocaciones o amplificaciones de algunos oncogenes combinadas con deleciones o mutaciones, de antioncogenes son responsables de la producción de la mayoría de los cánceres.² Aunque existe una gran diversidad de alteraciones de esos genes según el tipo y la variedad de cáncer que se trate, y que muchas de ellas no son constantes aún en la misma variedad histológica, algunas de esas anomalías genéticas parecen ser comunes en un buen número de neoplasias malignas. Quizás la más frecuente y la más estudiada es la que ocurre en el gen supresor conocido como p-53. Se sabe que en más del 50% de los cánceres, se encuentra alguna alteración, deleción o mutación, de esta secuencia supresora. Su función en la célula nor-

mal, hasta hace poco mal entendida, consiste en evitar que el ADN dañado, o un ADN extraño, por ejemplo de un virus, se replique. Esto lo logra, deteniendo el ciclo celular hasta que el ADN se repare, o induciendo a la célula a morir por apoptosis cuando el daño no se puede reparar. En esta forma el gen p-53 actúa como un celoso y exquisito vigilante de la fidelidad de replicación del ADN en una célula normal. Cuando este gen se inactiva, las células se replican indiscriminadamente acumulando errores en el ADN e inhibiendo el mecanismo de muerte celular programada, lo que a su vez permite la acumulación de células genéticamente inestables y anormales o malignas.³

Ante la posibilidad, cada vez más cercana, de manipular genes y corregir sus defectos, se han propuesto diversos métodos que pudieran usarse para revertir el genotipo y el fenotipo maligno, pero desafortunadamente sólo han podido usarse en sistemas experimentales y a la fecha no parece haber ninguno que pudiera aplicarse al paciente canceroso. Por ejemplo la restitución de p-53 a líneas celulares que carecen de él, conduce a la restitución del fenotipo benigno, aunque este método no es aplicable a sujetos con cánceres deficientes en p-53. Pero el grupo de Frank McCormick ha propuesto una nueva estrategia que encierra un enorme potencial para tratar algunos cánceres, precisamente aquellos deficientes en p-53.

Estos investigadores descubrieron hace unos años que los adenovirus, al infectar las células de su hospedero, fabrican una proteína que inactiva

*Académico numerario. Jefe de la Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Sialo XXI, IMSS

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jefatura de Investigación en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología y Nivel 3 Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Cuauhtémoc 330, Coahuila, Doctores 06725 México, D.F.

a la proteína del p-53 para facilitar su reproducción y generar nuevas partículas virales que hacen estallar la célula, asegurando así su replicación y diseminación. Por otra parte, las cepas mutantes de ese adenovirus que no fabrican la proteína anti p-53 son incapaces de reproducirse, no destruyen a la célula y su patogenicidad es muy baja.⁴

El estudio molecular de los adenovirus humanos reveló que existe una región denominada EIB que codifica para la síntesis de una proteína de 55-kD que se une específicamente a p-53 y la inactiva. Por otra parte, se conoce una mutante (dl 1520) del adenovirus que carece de ese gen y por lo tanto no se reproduce en las células normales con expresión normal de p-53 ya que en esos casos, la célula elimina al ADN extraño o induce a la célula a muerte por apoptosis. Sin embargo, esta variedad carente de EIB podría teóricamente reproducirse en células con p-53 inactivado. Con esta hipótesis Bischoff y cols. se dedicaron a infectar líneas celulares de diversos cánceres deficientes en p-53 con adenovirus mutante sin EIB y demostraron la verdad de su hipótesis.⁵ El adenovirus mutante se reprodujo activamente y destruyó las células malignas infectadas, pero no a las células benignas que se usaron como comparación. Con estos resultados *in vitro*, los investigadores extendieron sus estudios inoculando el virus en ratones desnudos a los cuales se les había injertado carcinomas cervicales deficientes en p-53 obteniendo una regresión completa de la neoplasia en 60% de los casos y una reducción significativa del tumor en el 40%.

Tan alentadores resultados aunados a la ausencia de toxicidad o efectos secundarios observados en animales ha permitido iniciar estudios de fase-I en pacientes con cánceres de cabeza y cuello, los que parecen mostrar hasta ahora, una respuesta favorable.

Lo sorprendente del descubrimiento de McCormick es quizás la simplicidad de su concepción. Combinando dos campos tan disímiles como la genética viral y la genética oncológica pudo lograrse una estrategia ingeniosa que permite destruir específicamente a ciertas células malignas sin afectar a las células benignas, usando un virus mutante. Aunque todavía no se tienen resultados clínicos, es indudable que esta estrategia anticancerosa abre un nuevo derrotero de investigación y una nueva esperanza para el tratamiento de cánceres con deficiencias de p-53.

Referencias

1. Varmus H, Weinberg RA. Genes and the Biology of Cancer. Scientific American Library, 1993
2. Bruge J, Curran T, Harlow E, McCormick F. Origins of Human Cancer. Cold Spring Harbor, New York. Laboratory Ed. 1991
3. Cooper GM. Oncogenes. Jones and Bartlett Pub. Inc Ed London England, 2nd. ed. 1995.
4. Pennisi E. Will a Twist of Viral Fate Lead to a New Cancer Treatment?. Science 274: 342-343, 1996.
5. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Heise C, Horn S, Muna M, Ng L, Nye JA, Sampson-Johannes A, Fattaey A, McCormick F. An Adenovirus Mutant that Replicates Selectively in p53-Deficient Human Tumor Cells. Science 1996 274: 373-376.