

¿Cómo tratar el cáncer de seno utilizando terapia génica?

Presentado por

Manuela Pabón Bernal

Asesora externa

Lina María Salazar Peláez

Microbióloga. Magister en Biotecnología y Doctora en Ciencias de la Salud

Colegio Marymount

Medellín

Proyecto de grado

2018

Tabla de contenido

Figuras	4
Tablas	5
Resumen	6
Palabras clave	6
Abstract	7
Key Words	7
Introducción	8
Antecedentes	10
Pregunta planteada	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos.....	12
Capítulo 1. Marco teórico	13
El cáncer de seno.....	13
¿Qué tan común es el cáncer de seno?	13
Aspectos fisiológicos: anatomía normal del seno.....	14
¿Qué es el cáncer de seno?	14
¿Dónde se origina el cáncer de seno?.....	15
¿Cómo se origina el cáncer de seno?.....	15
¿Cómo se propaga el cáncer de seno?	19
Signos y síntomas del cáncer de seno	21
Tratamientos para el cáncer de seno	22
Novedades en las investigaciones del cáncer de seno.....	27
Capítulo 2. Terapia Génica.....	29
¿Qué es la terapia génica?.....	29
Técnicas en la terapia génica somática.....	30
Capítulo 3. Metodología de la investigación	34
La investigación cualitativa.....	34
Capítulo 4. Análisis de resultados	35
Modalidades de terapia génica para el cáncer	39
Terapia génica por compensación de mutaciones	39
Terapia génica suicida	39
Lisis de células tumorales usando adenovirus de replicación selectiva (oncólisis viral)	40
Terapia génica inmunopotenciadora.....	41
Terapia antiangiogénesis	41
Avances de los ensayos clínicos en terapia génica	42
Expectativas y retos de la terapia génica	44
Conclusiones	45

Referencias47

Figuras

Figura 1. Tejido mamario normal.....	14
Figura 2. Ganglios linfáticos en relación con el seno.....	20
Figura 3. Signos del cáncer de seno.....	22
Figura 4. Terapia génica de aumento de genes.....	30
Figura 5. Terapia génica de inhibición de genes.....	31
Figura 6. Terapia génica de exterminio de células específicas.....	33

Tablas

Tabla 1. Factores de riesgo externo comunes del cáncer de seno.....	16
Tabla 2. Ventajas y desventajas generales del sistema de vectores.....	36
Tabla 3. Vectores usados y su distribución en los ensayos clínicos para terapia génica.....	37
Tabla 4. Técnicas de transferencia génica con sus ventajas y desventajas.....	38
Tabla 5. Algunos ejemplos de ensayos clínicos llevados a cabo mediante diferentes modalidades de terapia génica.....	43
Tabla 6. Algunos ejemplos de ensayos clínicos llevados a cabo mediante diferentes modalidades de terapia génica (continuación).....	44

Resumen

El cáncer de seno es la enfermedad responsable de una de las tasas de mortalidad en mujeres más alta del mundo y debido a su ubicación, la probabilidad de que desarrolle metástasis es muy alta. Actualmente, se ofrece una amplia variedad de tratamientos para tratarlo, sin embargo, en general todos traen consigo efectos secundarios devastadores para el paciente. Para ello, se está desarrollando la terapia génica que, entre todas sus ventajas, busca eliminar la mayoría de las células cancerígenas del cuerpo y evita los efectos secundarios que afecten el bienestar del paciente. Por ello, en este trabajo, se abordará todo un marco conceptual sobre el cáncer para luego adentrarse a la terapia génica, sus técnicas y modalidades, y entender, a través del análisis de documentos, la forma en la que esta alternativa es un camino viable para las personas que padecen el cáncer de seno. Finalmente se expondrán unas conclusiones sintetizando las ideas centrales y respondiendo a la pregunta de investigación.

Palabras clave

Cáncer de seno

Ganglios linfáticos

Protooncogenes

Oncogen

Gen supresor de tumor

Terapia génica

Vector

Transfección

Expresión génica

Abstract

Breast cancer is responsible for one of the highest death rates of women worldwide and due to its location, it's almost impossible for it not to develop metastasis. Nowadays, you can find a wide variety of procedures for its treating process, although generally all of them bring to the patient undesirable secondary effects. In order to avoid these secondary effects, a new procedure is being developed called gene therapy, which among all the benefits it will bring, the most amazing thing is that if it works, it has all the potential to eradicate cancer cells from the human body and it will not produce any kind of secondary effect that intervenes in the patient's welfare.

Key Words

Breast cancer

Lymph nodes

Protooncogenes

Oncogene

Tumor suppressor gene

Gene therapy

Vector

Transfection

Gene expression

Introducción

El cáncer es un conjunto de numerosas enfermedades que causan en el cuerpo un crecimiento descontrolado y cambios inesperados en la cantidad y el tamaño de las células, impidiendo el buen funcionamiento de este mismo. Existen diferentes tipos de cáncer, pero todos ellos cuentan con muchas similitudes. Uno de los factores que diferencia los unos de los otros es la manera en la que crecen y se propagan.

Es importante saber que una vez diagnosticado el cáncer, entre más rápido se trate, más efectivo será su tratamiento. No obstante, esta efectividad depende también de la etapa en la que se encuentre. Uno de estos tipos y podría decirse, que uno de los más frecuentes hoy en día, es el cáncer de seno, patología que se abordará a lo largo de este trabajo.

El cáncer de seno es una enfermedad con gran impacto mundial dado que es una de las patologías con mayor prevalencia en mujeres con 50 años o más y el cáncer con la tasa de mortalidad más alta en casi todos los países del mundo (Angarita & Acuña, 2008). A pesar de ser una enfermedad con altas cifras de mortalidad, una detección temprana de esta va ligada a una respuesta óptima ante el tratamiento que se haga, como la terapia génica.

Es de suma importancia aclarar que gran parte de las investigaciones sobre el tema de la terapia génica en el cáncer de seno están situadas en los Estados Unidos de América debido a su alto presupuesto asignado al área de investigaciones científicas, disímil a muchas otras naciones, entre ellas Colombia, no obstante, este trabajo no tendrá un enfoque en la nación americana.

El impulso para investigar sobre este tema surge de la combinación de dos temáticas de las que anhelo conocer más a fondo al finalizar este trabajo, tanto el concepto del cáncer de seno como la terapia génica recientemente avalada para ser utilizada en seres humanos. Fue elegido el cáncer de seno por ser una de las

enfermedades más relevantes del momento, del mismo modo que la terapia génica fue elegida por conocimientos previos que adquirí investigando sobre el tema con el fin de debatirlo en diferentes modelos de simulación de las naciones unidas.

A partir de esta visión, el objetivo de la investigación esta centrado en conocer a fondo los orígenes del cáncer de seno tanto anatómicamente como fisiológicamente, establecer qué es la terapia génica y hacer una relación de ambos revisando la manera en que evoluciona dicho trabajo que busca intensificar o mejorar resultados de la cura de esta patología.

Antecedentes

La descripción más antigua del cáncer proviene de Egipto y es del 1600 a. de C., aproximadamente. El papiro de Edwin Smith (1862) describe ocho casos de tumores del cáncer que fueron tratados con cauterización, con una herramienta llamada “la orquilla de fuego”. El escrito dice que para esta enfermedad “no existe tratamiento”. Por siglos, los médicos han descrito casos similares, todos teniendo la misma triste conclusión. No fue sino hasta el siglo XVII que la ciencia médica logró mayor entendimiento del sistema circulatorio y se lograron algunos avances (Gómez, Altagracia, Kravzov, Cárdenas, & Poo, 2008).

Entre todos los tipos de cáncer, el de mama o de seno, se conoce y se trata científicamente desde hace más de cien años; no se ha modificado su frecuencia ni mucho menos su mortalidad. Su origen no se ha aclarado aún y existen múltiples factores que han motivado muchas publicaciones en revistas científicas. El cáncer de mama es una enfermedad crónica en la mujer con una larga historia natural y se puede manifestar en la primera y segunda década luego de haber sido controlado. Quizá el periodo crítico para establecer un pronóstico y valorar el lapso de mayor frecuencia de recaída son los primeros cinco años posteriores al tratamiento. Una paciente se considerará libre de enfermedad si en ese lapso no hay demostración clínica de existencia del tumor (Vargas, Aguilar, Millán, & Cima, 2006).

Autores como Vargas, Aguilar, Millán y Cima (2006) afirman que la dificultad para probar la eficacia de los tratamientos recae en la falta de información que todavía se tiene acerca de la naturaleza del cáncer de seno y esto tiene como consecuencia una cantidad extensa de opciones de tratamientos de los cuales ha sido realmente duro poder identificar cuál es realmente curativo.

Hasta la fecha, el cáncer de seno se ha tratado desde distintos métodos como la quimioterapia, la radioterapia, terapias hormonales, cirugías, entre otras.

Una de ellas, y podría considerarse como una de las más recientes e innovadoras, es la terapia génica. Esta técnica fue desarrollada por primera vez en el año 1972, con ella se busca poder brindar máxima comodidad al paciente con una intervención de un grado de invasión y repercusión tanto psicológica, como física, casi nula. De aquí que esta investigación se centre en esa terapia como tratamiento para el cáncer de seno.

Pregunta planteada

¿Cómo tratar el cáncer de seno utilizando terapia génica?

Objetivo general

Explicar la forma en la que se trata el cáncer de seno a través de la terapia génica.

Objetivos específicos

1. Identificar los factores relacionados con el desarrollo del cáncer de seno.
2. Identificar qué es la terapia génica.
3. Relacionar la patología del cáncer de seno con la terapia génica.

Capítulo 1. Marco teórico

El cáncer de seno

A continuación, se hará un resumen sobre las características anatómicas, fisiológicas y genéticas del cáncer de seno. La siguiente información fue obtenida de la página web (American Cancer Society, 2018).

¿Qué tan común es el cáncer de seno?

Según el World Cancer Research Fund International, el cáncer de seno es el cáncer más común en mujeres alrededor del mundo. En promedio para la totalidad de la población, una mujer tiene 1 en 8 probabilidades de desarrollar cáncer de mama a lo largo de una vida de 80 años. Ahora bien, entre la persona más joven sea, menor será su riesgo también (BREASTCANCER.ORG, 2017). Asimismo, el riesgo de padecer cáncer de mama se duplica cada década hasta la menopausia, después de lo cual el aumento se ralentiza. Sin embargo, es más común después de la menopausia. Adicionalmente, es el tipo de cáncer más mortífero entre las mujeres de 20 a 59 años (OMS, 2013).

La OMS, en el año 2012, más de 408,000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer en América, y 92,000 fallecieron a causa de esta enfermedad (OPS, 2018).

De acuerdo con los estudios realizados en Estados Unidos frente al tema, se calcula que para el año 2018, según los cálculos de la Sociedad Americana Contra el Cáncer, se diagnosticarán alrededor de 266,120 nuevos casos de cáncer de seno invasivo en mujeres de este país y alrededor de 40,920 mujeres morirán de cáncer de seno. Por otro lado, según el especial de la revista *Semana* acerca del cáncer de seno, en Colombia, se estima que cada año aparecen aproximadamente 7,000 nuevos casos, que la probabilidad de que una mujer colombiana desarrolle cáncer de seno es de 1 en 16 y dicta que el riesgo de morir como consecuencia de esta enfermedad es de 1 en 50 (Revista Semana, 2015).

Aspectos fisiológicos: anatomía normal del seno

Es importante para el entendimiento de algunos términos a lo largo del trabajo y para poder visualizar la locación de los puntos más vulnerables ante el cáncer, entender la anatomía de un seno. A continuación, una imagen que la explica:

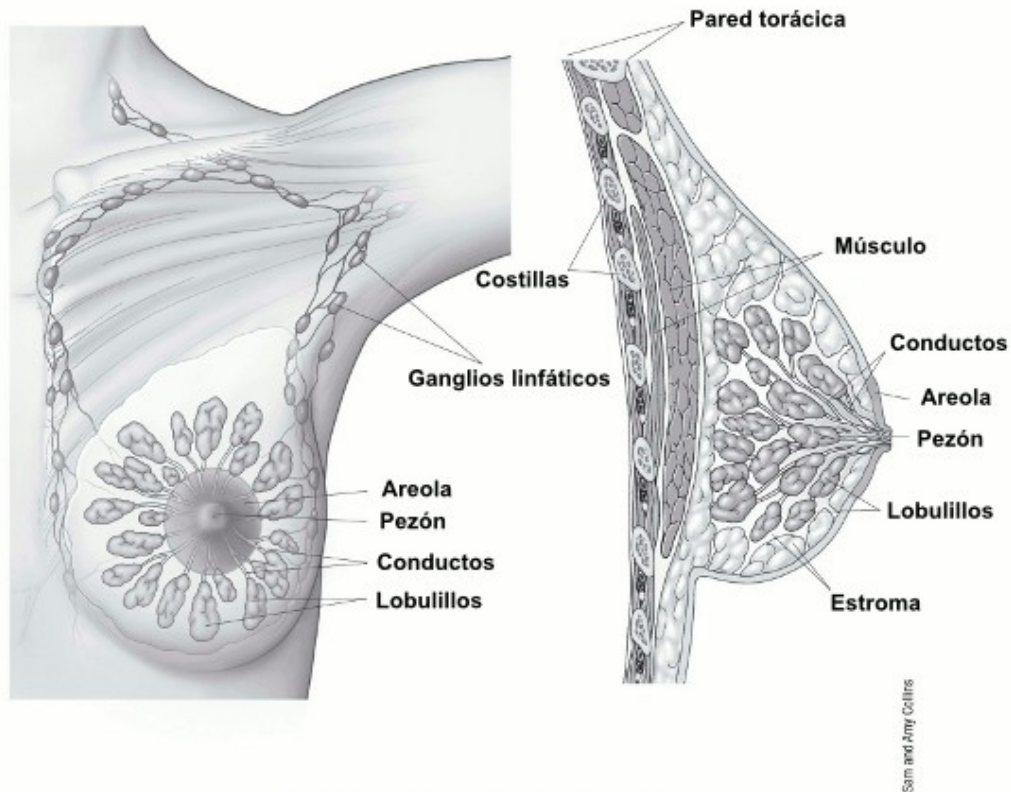


Figura 1. American Cancer Society (2018). *Tejido mamario normal*.

¿Qué es el cáncer de seno?

El cáncer de seno, se origina cuando las células del seno comienzan a crecer de forma descontrolada. Es importante resaltar que casi cualquier célula del cuerpo puede convertirse en cáncer y propagarse. Generalmente, estas células forman un tumor el cual puede identificarse por medio de radiografía o algunas veces se siente al palpar el seno como una masa. En la mayoría de los casos estos tumores son benignos, pero no siempre es así.

El tumor maligno que indica la presencia del cáncer, si no es tratado a tiempo, se extiende y las células invaden otros tejidos próximos o se propagan hacia otras áreas distantes en el cuerpo (metástasis), lo que hace más difícil el control de esta enfermedad. Los crecimientos anormales de la evolución de seno que no se propagan fuera de éstos o tumores benignos, deben cuidarse, pues estas protuberancias pueden aumentar el riesgo de padecer dicha patología. Por esto, cualquier masa o cambio en el seno debe ser examinado por un experto para así prevenir el riesgo de tener cáncer en un futuro.

El cáncer de mama puede acontecer en ambos sexos, a pesar de ello, esta enfermedad ocurre casi exclusivamente en las mujeres. A los hombres se les atribuye tan sólo 0,8 a 1,0% de los casos (Angarita & Acuña, 2008).

¿Dónde se origina el cáncer de seno?

Aunque este cáncer puede originarse en diferentes partes del seno, la mayoría de los casos comienzan en dos partes específicas. La primera, es en los ductos que llevan la leche hacia el pezón, estos se llaman cánceres ductales y, la segunda, es en las glándulas que producen la leche, estos se llaman cánceres lobulillares.

Por otra parte, un pequeño porcentaje de los cánceres de seno comienzan en otros tejidos del seno, a estos se les denomina sarcomas y linfomas, y en realidad no se consideran como un cáncer de seno porque, como bien se mencionó antes, se forman fuera de las áreas vulnerables.

¿Cómo se origina el cáncer de seno?

Las mutaciones en el ADN pueden causar que las células se vuelvan cancerosas. Ciertos cambios en el ADN se heredan de los padres y pueden aumentar su riesgo de adquirir esta patología. Por otro lado, aun cuando no se sabe exactamente de que manera impactan en las células, otros factores de riesgo relacionados con el estilo de vida que lleve la persona, estos aumentan la probabilidad de adquirir el cáncer también.

En la siguiente tabla se listan dichos factores. Adicionalmente, el cáncer de seno es más común en mujeres blancas y mujeres de raza negra, que en mujeres de otras razas o grupos étnicos. Últimamente, las tasas de incidencia en las mujeres de raza blanca no ha cambiado mientras que, estas mismas en las mujeres de raza negra se ha acrecentado ligeramente (más o menos 0.3% cada año).

Tabla 1. Factores de riesgo externo comunes del cáncer de seno.

Factores de riesgo externo comunes del cáncer de seno	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Nunca haber tenido hijos • Primer embarazo después de los 30 años de edad • Inicio de la menstruación a temprana edad • Haber tenido cáncer en la matriz o en los ovarios • El sedentarismo • Obesidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Llegar a la menopausia después de los 55 años • Uso excesivo de pastillas anticonceptivas • Exposición a la radiación UV o ionizante • El consumo de tabaco • El consumo de alcohol • El consumo de grasas saturadas • Haber tenido una terapia de reemplazo hormonal por un tiempo prolongado.

Fuente: elaboración propia, 2017.

Todos aquellos factores mencionados anteriormente y todos los demás casos les corresponde un catálogo de tratamientos específicos que incluyen la quimioterapia, la cirugía, la radioterapia, etc.

Por otro lado, entre un 7% y un 10% de los casos de cáncer de seno en las mujeres son hereditarios, es decir, desde que la mujer nace tiene activados ciertos genes que en el futuro desarrollaran el cáncer. La causa más común de cáncer de seno hereditario es una mutación en los genes *brca1* y *brca2*.

Mutaciones hereditarias versus mutaciones adquiridas del ADN

El ADN es el producto químico de nuestras células y conforma nuestros genes. Nuestros genes contienen todas las instrucciones sobre como deben funcionar nuestras células. Aunque algunos casos de cáncer de seno han sido heredados, la mayoría de los cambios en el ADN relacionados con el cáncer de seno han sido adquiridos. Los cambios del ADN adquiridos ocurren con el pasar del tiempo en las células del seno u otras áreas adyacentes. Se necesita una sola secuencia de ADN mutado, para generar una cantidad de genes mutados. Algunos de estos genes, llamados Protooncogenes, controlan el crecimiento y el periodo de vida de las células, cuando estos fallan es cuando se puede presentar el cáncer.

Protooncogenes y Oncogenes

Los Protooncogenes son los genes que ayudan al crecimiento normal de las células cancerígenas. Cuando uno de estos genes experimenta una mutación o hay demasiadas replicas de él, éste pasa a ser perjudicial, puesto que cuando esto sucede la célula comienza a crecer y a dividirse fuera de control. Este gen “malo” recibe el nombre de “oncogen” y la mayoría de las veces puede ser el responsable del cáncer.

Genes supresores de tumor

Son genes normales que se encargan de desacelerar la división celular, reparan errores en el ADN o les indican a las células cuando deben morir. El proceso en el que se le indica la finalización del ciclo útil a la célula se conoce como apoptosis o muerte celular programada.

Cuando los genes supresores de tumor dejan de funcionar como deben, las células comienzan a crecer y a reproducirse en forma descontrolada, adicionalmente no hacen el proceso de apoptosis y muchas células inservibles quedan en el cuerpo. El cáncer también puede aparecer como resultado de esto.

Cambios genéticos hereditarios

Ciertas mutaciones en el ADN hereditarias pueden aumentar significativamente el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer y se vinculan a muchos de los cánceres que afectan a algunas familias. Como un ejemplo de estos, tenemos los genes supresores de tumor *brca1* y *brca2*.

Para las mujeres con una mutación en *BRC1*, el riesgo de desarrollar cáncer de mama antes de los 70 años varía entre el 55 y 65% y, a menudo, ocurre a una edad más temprana que a la que se desarrolla normalmente. En el caso de las mujeres con una mutación en *BRC2*, el riesgo es de un 45%. También se asocia un aumento del riesgo de cáncer de ovario con estas mutaciones genéticas (BREASTCANCER, 2017).

Otras mutaciones hereditarias menos comunes pueden aparecer en los genes supresores de tumor PALB2, ATM O CHEK2. Cuando estos dejan de funcionar, como se mencionó anteriormente, ya no se suprime el crecimiento celular anormal y a menudo conducen al cáncer. Un cambio en estos genes puede ser transmitido de generación en generación.

Las mutaciones en los genes supresores de tumor se consideran de “alta pertinencia” ya que a menudo conducen al cáncer. Sin embargo, la mayoría de los casos del cáncer de seno no son causados por este tipo de mutación. Por otro lado, los casos en los que existe una mutación de baja pertinencia, con mayor frecuencia, son un factor en el desarrollo del cáncer. Los genes involucrados pueden afectar los niveles hormonales, el metabolismo u otras cosas que cuentan como factor de riesgo para padecer dicha enfermedad.

Cambios genéticos adquiridos

Generalmente las mutaciones del ADN relacionadas con el cáncer de seno ocurren en la célula durante el transcurso de la vida de la mujer, no son heredadas.

Estos cambios genéticos adquiridos de los oncogenes y/o de los genes supresores de tumor pueden ser consecuencia de factores externos tales como exposición a radiación o el uso de sustancias químicas que causan el cáncer. No obstante, hoy en día se desconoce el mecanismo de adquisición de dichas mutaciones.

¿Cómo se propaga el cáncer de seno?

La mayoría de la mortalidad relacionada con el cáncer es por causa de la metástasis de las células tumorosas originales hacia sitios distantes del tumor inicial o primario. La metástasis es un proceso por el cual las células cancerosas migran a través del cuerpo. Sin embargo, es un proceso bastante ineficiente. La mayor parte de las células mueren cuando estas salen del tumor original (EMORY WINSHIP CÁNCER INSTITUTE, 2016).

De acuerdo con los estudios arrojados por los expertos del instituto del cáncer mencionado, esto sucede porque millones de células se pueden separar de un tumor diariamente, aunque solo una pequeña fracción de las células que se desprenden del tumor tienen la habilidad sobrevivir y formar un nuevo tumor, el gran número de intentos significa que un crecimiento a distancia es probable en algún momento.

El cáncer de seno se puede propagar hacia otras partes del cuerpo cuando la "migración" de estas células cancerígenas se da mediante el torrente sanguíneo o el sistema linfático. Los tumores de mama, generalmente se riegan a través del sistema linfático. El sistema linfático es una red de vasos que recorre todo el cuerpo, conectando los ganglios linfáticos. Dentro de estos vasos hay un líquido llamado Linfa, este contiene materia de desecho, células del sistema inmune y productos derivados de los tejidos. Estos vasos, transportan Linfa fuera de los senos.

Las células cancerosas pueden ingresar en los vasos linfáticos y comenzar a crecer en los ganglios. La mayoría de los vasos linfáticos del seno drenan hacia cuatro puntos específicos: los ganglios axilares, los ganglios linfáticos supraclaviculares, los infraclaviculares y los ganglios linfáticos mamarios internos. A continuación, una imagen de los ganglios mencionados anteriormente:

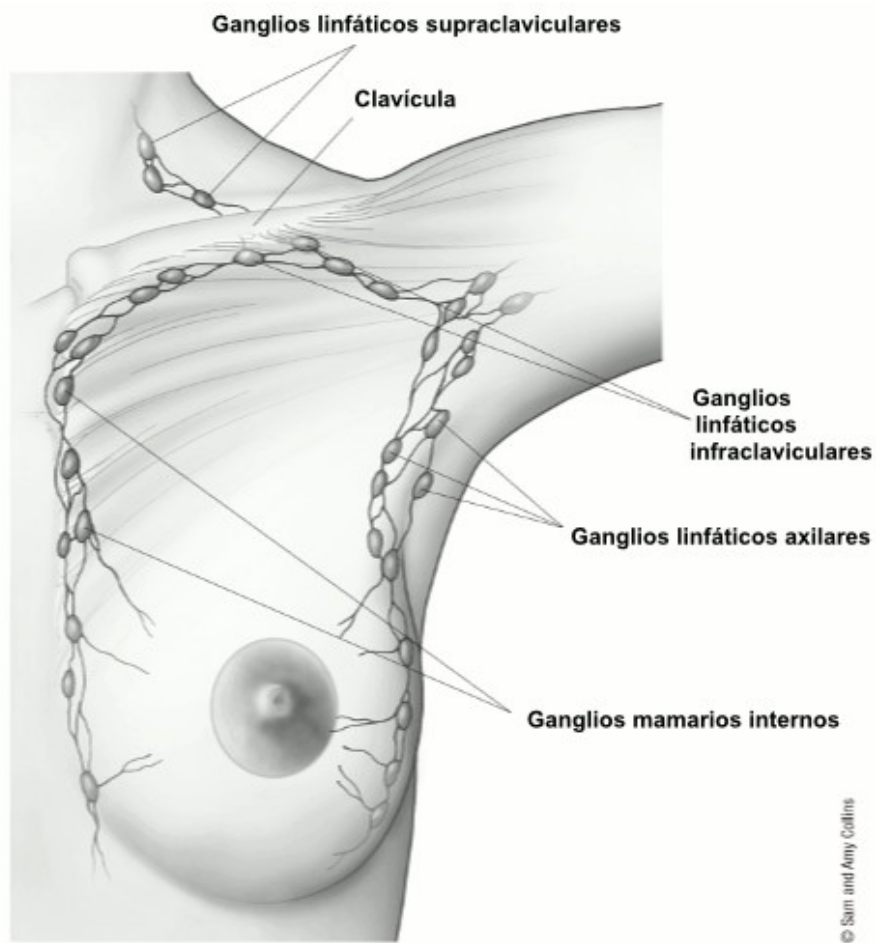


Figura 2. American Cancer Society (2018). *Ganglios linfáticos en relación con el seno.*

En caso de que las células cancerosas se hayan propagado hasta los ganglios linfáticos, hay una mayor probabilidad de que exista una metástasis. Mientras más ganglios haya con estas células, es mayor la probabilidad de encontrar el cáncer en otras partes del cuerpo. En este caso, generalmente se realiza un procedimiento llamado biopsia de ganglio linfático centinela.

Una biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB, en inglés) es un procedimiento en el que se identifica, se extirpa y se examina el ganglio linfático centinela para determinar si hay células cancerosas presentes. Un ganglio linfático centinela se define como el primer ganglio linfático a donde las células cancerosas tienen

más probabilidad de diseminarse desde un tumor primario. A veces, puede haber más de un ganglio linfático centinela (NIH, s.f.).

No obstante, no todas las mujeres que presentan células cancerosas en sus ganglios hacen metástasis, pero también es posible que mujeres que no las presenten, desarrollen una metástasis posteriormente.

Signos y síntomas del cáncer de seno

A la hora de identificar un cáncer de seno, es primordial tener conciencia de cómo se ven y cómo se sienten los senos normalmente. Es importante resaltar que, conocer los signos a los que se debe estar atento, no reemplaza los mamogramas o cualquier otro tipo de prueba de detección. Estas pruebas pueden incluso, encontrar el cáncer en sus etapas iniciales, cuando ningún síntoma se ha manifestado aún.

Aunque los tumores pueden ser sensibles al tacto, el síntoma más común del cáncer de seno es una masa blanda y con forma definida, pero una masa dura, con bordes irregulares y que no cause ningún dolor, tiene mayor probabilidad de ser un cáncer. Las masas no siempre estarán situadas en el seno como tal, es de suma importancia que un médico revise cualquier tipo de hinchazón o sensación de masa que esté cerca de la clavícula o las axilas, ya que esto podría indicar el compromiso de los ganglios en dicha situación médica, incluso antes de palpar alguna protuberancia en el seno.

Otros síntomas o signos posibles del cáncer de seno se ven ilustrados en la siguiente imagen:



Figura 3. Arguelles, M. (19 de marzo de 2017). *Signos del cáncer de seno*.

Tratamientos para el cáncer de seno

Hay varias maneras de tratar el cáncer de seno, dependiendo de su tipo y etapa. Por lo general, el tumor se extirpa por medio de cirugía y en la mayoría de los casos se combinan varios tratamientos para que sea eficaz el adiós a la enfermedad. Los tratamientos para el cáncer de seno pueden dividirse en dos: locales y sistémicos.

La prognosis y la decisión sobre cual de todos estos tratamientos utilizar están determinados por diferentes factores. Entre los más relevantes están: la edad del paciente, la etapa clínica del cáncer, el grado histológico y nuclear del tumor primario (descripción general del tumor y tamaño y forma del núcleo de las células tumorales), estado del receptor hormonal, receptores de estrógeno y de progesterona, capacidad proliferativa de las células y la sobreexpresión histoquímica (Vargas, Aguilar, Millán, & Cima, 2006).

Tratamientos locales: tratan el tumor sin afectar al resto del cuerpo.

Cirugía

En la mayoría de las mujeres con cáncer de seno se realiza una cirugía como parte del tratamiento. Hay diferentes tipos de cirugía de seno, todas con distintos fines muy puntuales. Por ejemplo, la cirugía puede hacerse para: eliminar tanto cáncer como sea posible (cirugía con conservación del seno o mastectomía), averiguar si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos debajo del brazo (biopsia de ganglio centinela o disección de ganglio linfático axilar), restaurar la forma del seno después de extraer el cáncer (reconstrucción del seno) o para aliviar los síntomas del cáncer avanzado.

Radioterapia

Es un tratamiento que usa rayos o partículas de alta energía (como los rayos X) para eliminar las células del cáncer. Generalmente se utiliza para deshacerse de tumores que afectan la piel, son muy grandes o para reducir la probabilidad de que el cáncer regrese en el seno o en los ganglios linfáticos adyacentes. Se pueden usar dos tipos principales de radioterapia: radioterapia externa (este tipo de radiación proviene de una máquina que está fuera del cuerpo) o radiación interna, también llamada braquiterapia (para este tratamiento, una fuente radiactiva se coloca dentro del cuerpo por un corto tiempo).

La radioterapia puede traerle al paciente algunos efectos secundarios como cansancio, hinchazón en el seno o enrojecimientos/cambios de color en el área de la piel tratada, como una quemadura. En el caso de la braquiterapia, el paciente puede quedar con moretones en el área tratada o acumulación de líquido en el seno, entre algunas otras.

Tratamientos sistémicos: pueden alcanzar las células cancerosas en casi cualquier parte del cuerpo. Pueden ser administradas por vía oral o directamente en el torrente sanguíneo.

Quimioterapia

Es un tratamiento con medicamentos administrada por vía intravenosa o por vía oral. La quimioterapia utiliza diferentes medicamentos dependiendo del momento en el que se aplique. Hay dos momentos claves donde se receta el tratamiento con quimio. Después de la cirugía (quimio adyuvante) o antes de la cirugía (quimio neoadyuvante). En el caso de un cáncer de seno catalogado como avanzado, se añaden otros medicamentos y se modifican las dosis.

A. Quimioterapia adyuvante

Es utilizada después de la cirugía para deshacerse de todas las células cancerosas que hayan quedado en el área afectada o se hayan propagado sin ser visibles en los estudios por imágenes. De esta manera se previene la creación de un nuevo tumor y la aparición de cáncer en el seno subsiguientemente.

B. Quimioterapia neoadyuvante

Es utilizada antes de la cirugía, comúnmente para reducir el tamaño del tumor y para que la cirugía para extirparlo sea menos riesgosa y extensa. Además, al administrar quimioterapia antes de extraer el tumor, los doctores pueden evaluar mejor cómo responde el cáncer. Si el tamaño del tumor no se ve afectado con el uso de estos medicamentos, se adicionan unos diferentes. Al igual que la quimio adyuvante, con este tratamiento se previene la creación de un nuevo tumor y la aparición de cáncer en el seno en un futuro.

En ambos tipos de quimioterapia se utiliza una mezcla, generalmente entre dos o tres, de medicamentos para que el tratamiento este en su

nivel de eficacia más alto. Los medicamentos más comunes en dichos tratamientos incluyen:

- ✓ Antraciclinas, como la doxorubicina (Adriamycin) y la epirubicina (Elevance)
- ✓ Taxanos, como el paclitaxel (Taxol) y el docetaxel (Taxotere)
- ✓ 5-fluorouracilo (5-FU)
- ✓ Ciclofosfamida (Cytosan)
- ✓ Carboplatino (Paraplatin)

La quimioterapia adyuvante y neoadyuvante a menudo se administra por un total de tres a seis meses dependiendo de los medicamentos que se usen. La duración del tratamiento del cáncer avanzado puede tomar más tiempo según cuán bien esté surtiendo efecto y qué efectos secundarios presente el paciente.

Cuando se trata de un cáncer de seno avanzado, se utilizan medicamentos diferentes y a menudo se utilizan en conjunto como en las terapias pasadas, estos tienden a ser más potenciales si se utilizan individualmente. Para el cáncer de seno HER2 positivos, uno o más medicamentos que tienen como blanco a la proteína HER2 se pueden administrar con quimioterapia (terapia dirigida).

La quimioterapia puede traerle al paciente algunos efectos secundarios que se espera terminen al finalizar el tratamiento. Existen varios métodos para aminorar estos efectos como: la caída del pelo, cambios en las uñas, úlceras en la boca, la pérdida de apetito o cambios en el paso, náuseas y vómito, diarrea, problemas de memoria, aumento de la probabilidad de contraer infecciones (esto se debe a que las células productoras de sangre en la médula ósea se ven afectadas, disminuyendo el nivel de glóbulos blancos), cambios en el ciclo menstrual, infertilidad y el cansancio.

Adicionalmente, en casos menos frecuentes, se ha obtenido como efecto secundario de la quimioterapia daños en el corazón, en los nervios y el síndrome de mano-pie.

Terapia hormonal

Cuando el cáncer está afectado por hormonas en la sangre se utiliza este tipo de tratamiento el cual disminuye los niveles de estrógeno o evita que el estrógeno actúe en las células cancerosas del seno. Los casos de cáncer se ven afectados cuando las células del cáncer de seno positivas para receptores de estrógeno y positivas para receptores de progesterona (cáncer ER-positivo y PR-positivo) tienen receptores (proteínas) que se adhieren al estrógeno, lo que les ayuda a crecer y propagarse. Alrededor de dos de cada tres cánceres del seno son cánceres con receptores de hormonas positivos (ACS 2017). Hay diferentes formas para evitar que el estrógeno se adhiera a estos receptores. No obstante, la terapia hormonal no ayuda a las mujeres que padecen cánceres con receptores de hormonas negativos (ambos ER- y PR negativo).

La terapia hormonal puede utilizarse antes o después de la cirugía y normalmente el tratamiento tiene una duración de 5 años. Los medicamentos más comunes empleados para este tratamiento son Tamoxifeno y Fulverstrant. Estos evitan que el estrógeno estimule el crecimiento de las células del cáncer de seno. También, se utilizan Inhibidores de la aromatasa para reducir los niveles de estrógeno en el cuerpo.

Algunos efectos secundarios que puede traerle al paciente la terapia hormonal son: acaloramientos, secreción o resequedad vaginal, cambios de humor y en situaciones más extremas cáncer uterino, coágulos sanguíneos y accidentes cerebrovasculares.

Terapia dirigida

Son medicamentos diseñados para bloquear el crecimiento y propagación de las células cancerosas a diferencia de la quimioterapia que consiste en detener el crecimiento acelerado de cualquier célula del cuerpo. Existen tres tipos de terapia dirigida: terapia dirigida para el cáncer de seno HER2 positivo, terapia dirigida para el cáncer de seno con receptores de hormonas positivos y terapia dirigida para las mujeres con mutaciones en el gen BRCA.

A. Terapia dirigida para el cáncer de seno HER2 positivo

La Sociedad Americana del cáncer en el año 2018, señala que alrededor de 1 de cada 5 mujeres con cáncer de seno, las células cancerosas tienen demasiada cantidad de una proteína que promueve el crecimiento, conocida como HER2. Es muy importante resaltar que, si la paciente es mujer y se encuentra embarazada, no debe tomar estos medicamentos. Estos tipos de cáncer generalmente crecen y se propagan de una manera más rápida que todos los demás. Para este tipo de tratamiento se utilizan los siguientes medicamentos: Herceptin, Perjeta, TDM-1, Tykerb y Nerlynx. Algunos efectos secundarios que puede traerle al paciente esta terapia incluyen daño cardíaco y síndrome de mano-pie.

Novedades en las investigaciones del cáncer de seno

Actualmente se llevan a cabo, en diferentes países alrededor del mundo, investigaciones intensivas sobre cómo mejorar los métodos de prevención, detección y tratamiento para el cáncer de seno. Todo esto con el fin de mejorar la calidad de vida, no solo de los pacientes, sino también de los sobrevivientes. En especial, los investigadores estudian la manera de calcular las probabilidades de que un carcinoma ductal situ se convierta en un cáncer de seno invasivo por medio de computadoras y medios estadísticos. Algunos estudios buscan mejorar también los síntomas del cerebro y el corazón afectados por la quimioterapia.

Respecto a las causas de esta enfermedad, se están realizando estudios para evaluar diferentes aspectos. Entre ellos, los efectos de todo tipo de cambios en el peso corporal debido al ejercicio y la alimentación, en el riesgo de padecer cáncer de seno y las posibles causas ambientales de dicha enfermedad.

En cuanto a la reducción del riesgo de padecer cáncer de seno, se siguen evaluando diferentes medicamentos como los inhibidores de la aromatasa y los medicamentos no hormonales con sus respectivos usos, que podrían ayudar a reducir el riesgo de que las mujeres, sobretodo las que tienen un alto riesgo a desarrollar la patología. Algunos estudios también se encuentran evaluando la probabilidad de extraer las células tumorales circulantes (células que se desprenden del tumor y viajan por el torrente sanguíneo) para determinar qué medicamentos tendrán la mejor respuesta a la hora de atacar el tumor.

Finalmente, se están estudiando nuevos métodos por imágenes para detectar que cambios en el seno pueden indicar cáncer, la Gammagrafía mamaria es uno de ellos; en este se inyecta en una vena un marcador con cierto grado de radioactividad que se une a las células cancerosas del seno y, luego, con una cámara especial se detectan. Este podría ser utilizado para la detección del cáncer de seno, sobretodo cuando las pacientes más jóvenes tienen los senos densos. (American Cancer Society, 2018).

Capítulo 2. Terapia Génica

A continuación, se hará una descripción conceptual sobre la terapia génica, cómo funciona y su incidencia en algunas de las enfermedades en general (yourgenome, 2016).

¿Qué es la terapia génica?

La terapia génica puede ser definida como la transferencia de genes a células humanas específicas con el objetivo de producir un efecto terapéutico con el que se pueda corregir un defecto genético (Vélez & Sánchez, 2013). Es una técnica actualmente experimental para tratar o prevenir enfermedades. Toda la información acerca de cualquier enfermedad que sufre el cuerpo se encuentra en el ADN. Para llevar a cabo este tipo de tratamiento, generalmente se utilizan secciones del ADN (la mayoría de las veces genes). Sin embargo, existen tres opciones diferentes de técnicas para realizarla. La primera es reemplazar un gen mutado que esté causando la enfermedad con una copia saludable del gen (terapia génica de aumento de genes); la segunda consiste en inactivar un gen mutado que funciona incorrectamente (terapia génica de inhibición de genes, óptima para tratar el cáncer y cualquier tipo de enfermedades hereditarias); y, finalmente, en la tercera se introduce un nuevo gen en el cuerpo para ayudar a combatir la enfermedad (terapia génica de exterminio de células específicas, adecuado para tratar el cáncer también).

Existen dos tipos de terapia génica dependiendo del tipo de células que serán tratadas: la terapia génica somática y la terapia génica germinal.

La terapia génica somática consiste en la transferencia de una sección de ADN a cualquier célula del cuerpo que no produzca ni esperma ni óvulos. Los efectos de esta terapia no serán transmitidos por ningún motivo a los hijos del paciente.

La terapia génica germinal consiste en la transferencia de una sección de ADN a las células que producen esperma u óvulos, como efecto de esto, los efectos de la terapia serán transmitidos a los hijos del paciente e incluso a generaciones

subsecuentes.

Para este trabajo solamente se abordará la terapia génica somática debido a que la germinal no es utilizada para el fin médico.

Técnicas en la terapia génica somática

Terapia génica de aumento de genes

Es utilizada para tratar enfermedades que son causadas por alguna mutación genética que esté impidiendo que un gen produzca algún producto funcional como las proteínas. Consiste en agregar ADN que contenga una versión funcional del gen perdido en la célula de nuevo, este nuevo gen funcional tiene un impacto positivo y a gran escala, logrando así reemplazar la proteína que faltaba en un comienzo. Esta terapia, solo resulta exitosa, si los efectos de la enfermedad que se está tratando, son reversibles o no han ocasionado en el cuerpo algún daño duradero. Ver la ilustración del proceso a continuación.

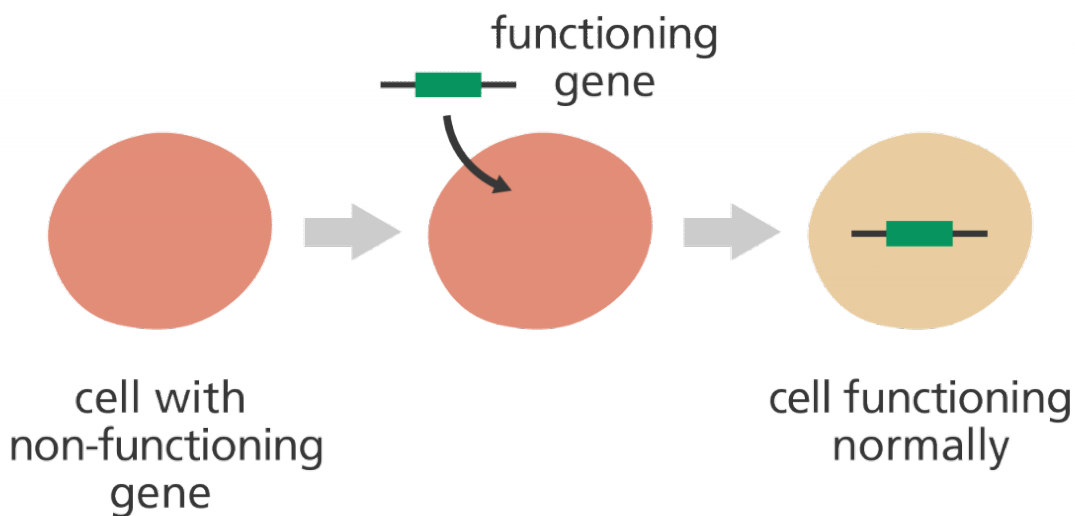


Figura 4. yourgenome.org (2016). *Terapia génica de aumento de genes*.

Terapia génica de inhibición de genes

Este tipo de terapia se hace con el fin de eliminar la actividad de un gen que está estimulando el crecimiento de las células relacionadas con la enfermedad, por esto, es el tratamiento adecuado para todo tipo de enfermedades infecciosas, cáncer y cualquier enfermedad hereditaria producto de actividad genética inapropiada. El objetivo de esta terapia génica es introducir un gen cuyo producto sea la inhibición de la expresión de otro gen o cuyo producto interfiera con la actividad del producto de otro gen. Ver la ilustración del proceso a continuación.

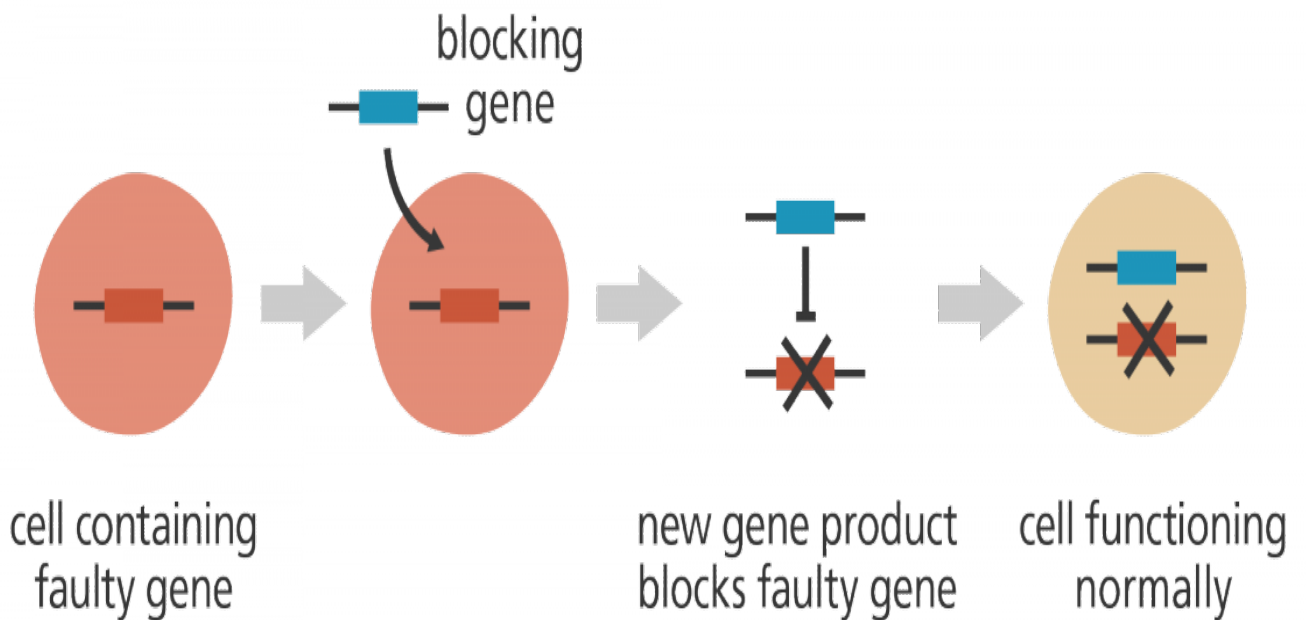


Figura 5. Instituto Wellcome Trust Sanger e Instituto Europeo de Bioinformática. (2016). *Terapia génica de inhibición de genes*.

De acuerdo con el gráfico anterior, el cáncer a veces es el resultado de la activación excesiva de un oncogen (gen que estimula el crecimiento celular) como se mencionó en el capítulo anterior. Por lo tanto, al eliminar la actividad de ese oncogen a través de la terapia de inhibición de genes, es posible prevenir un mayor crecimiento

celular y detener el cáncer en sus pistas. (Instituto Wellcome Trust Sanger e Instituto Europeo de Bioinformática, 2017)

Terapia génica de exterminio de células específicas

Funciona como una quimioterapia, pero de una mejor manera, evitando la muerte de células sanas. Esta terapia es apropiada para enfermedades como el cáncer que pueden tratarse exterminando agrupaciones de células específicas. Básicamente este tipo de terapia génica consiste en insertar ADN en una de las células que no esté funcionando correctamente, causando la muerte de esta misma.

Esto se puede lograr de una de dos maneras: la primera es cuando el ADN que se inserta contiene un gen "suicida" que elabora un producto con un nivel de toxicidad alto que extermina la célula "enferma", y la segunda es cuando el ADN que se inserta causa la expresión de una proteína que marca las células de manera que el sistema inmune natural del cuerpo detecta cuales son las células damnificadas y se deshace solamente de ellas. En este caso, se debe ser bastante riguroso con que el ADN que se inserta esté dirigido de manera correcta para evitar la muerte de las células que se encuentran sanas o funcionando normal (Instituto Wellcome Trust Sanger e Instituto Europeo de Bioinformática, 2017)

Ver la ilustración del proceso a continuación

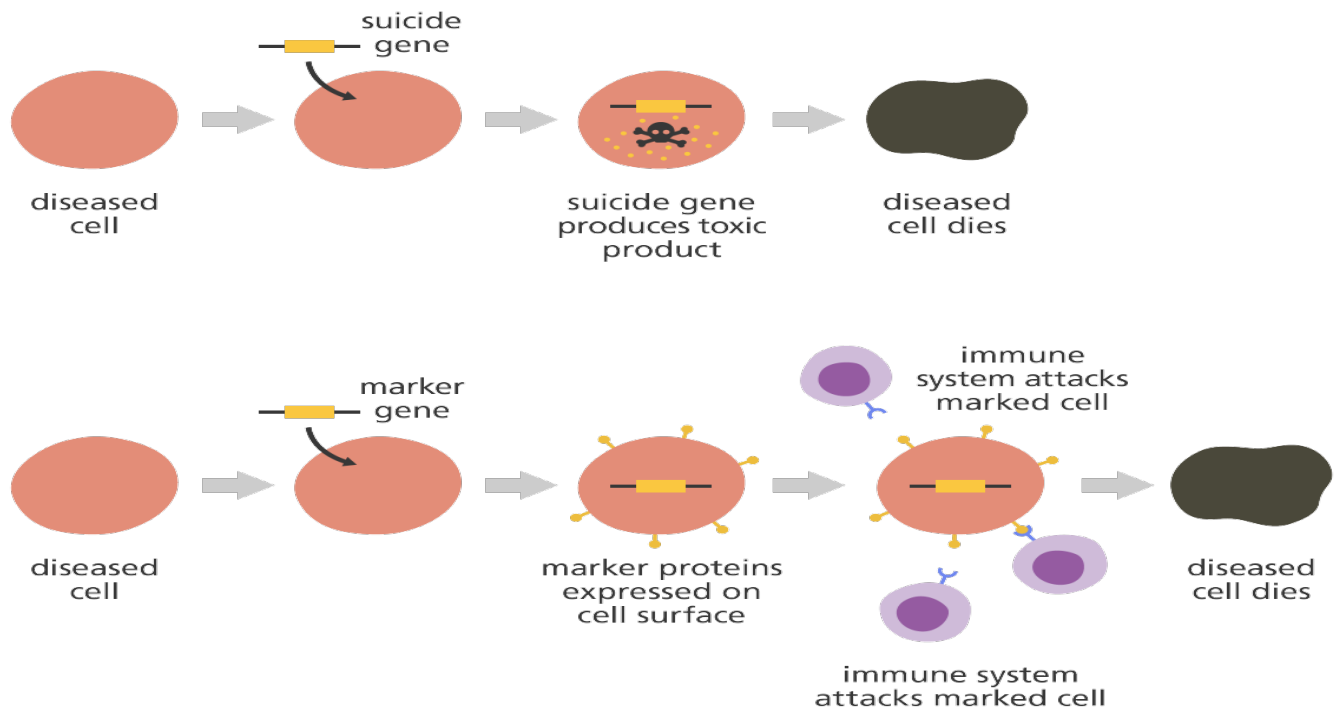


Figura 6. Instituto Wellcome Trust Sanger e Instituto Europeo de Bioinformática. (2016). *Terapia génica de exterminio de células específicas*.

Capítulo 3. Metodología de la investigación

Para esta investigación se ha planteado la siguiente ruta: el enfoque de la investigación es cualitativo bajo un estudio correlacional descriptivo de documentos, principalmente artículos de revisión médica y/o científica publicados posterior al año 2000.

Las categorías de análisis son: el cáncer de seno y la terapia génica.

La investigación cualitativa

La investigación cualitativa es aquella donde se estudia la calidad de las actividades, relaciones, asuntos, medios, materiales o instrumentos en una determinada situación o problema. La misma procura por lograr una descripción holística, esto es, que intenta analizar exhaustivamente, con sumo detalle, un asunto o actividad en particular (Vélez, 2008).

Generalmente, la investigación cualitativa implica el estudio de una población o comportamiento de sujetos; para esta investigación la metodología estará centrada en un análisis documental con un estudio correlacional porque se establecerá una relación entre el cáncer de seno y la terapia génica, y descriptivo, ya que se centrará en describir el proceso de la terapia génica como tratamiento para el cáncer de seno, definir sus efectos, resultados, entre otras variables del paciente. Tal como menciona Taylor y Bogdan (1986) citado por Rodríguez (1996), quienes consideran, en un sentido amplio, la investigación cualitativa como “aquella que produce datos descriptivos: las propias palabras de las personas, habladas o escritas, y la conducta observable”.

Bajo esta mirada, los criterios de búsqueda estarán centrados en *cáncer de seno, terapia génica y gene therapy for breast cancer*. Esta investigación consistirá en depurar y sintetizar información tras hacer la revisión bibliográfica de avances de la terapia génica en diferentes documentos que se hallan en bases de datos como: Google académico, Redalyc y Epscohost.

Capítulo 4. Análisis de resultados

Actualmente el cáncer de seno puede tratarse con cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia hormonal. Todos los anteriores tienen efectos y limitaciones. Sin embargo, estos no garantizan la erradicación completa de las células cancerígenas en el cuerpo, ni un porcentaje alto en la esperanza de vida. Un nuevo enfoque terapéutico hacia el cáncer es la terapia génica. La terapia génica para humanos no ha comprobado no solo ser eficiente en el cáncer sino también con algunos otros tipos de enfermedad (Abaan & Criss, 2002).

Este análisis se enfocará en los abordajes más recientes que se le ha dado a la terapia génica como tratamiento del cáncer, específicamente en el tratamiento de cáncer de seno. Cabe resaltar, que la terapia génica en los distintos casos del cáncer, dependiendo de su localización o etapa solo difiere en los genes blanco y los vectores que se acomodan de la mejor manera para llegar hacia ellos. En la terapia génica para el cáncer de seno, los genes blancos más comunes son *brca1*, *brca2* y HER2.

Según Abaan & Criss (2002), la terapia génica para el cáncer puede ser definida como la repartición de genes hacia las células cancerígenas del cuerpo, quienes desarrollan un efecto terapéutico ya sea directo, o indirecto en la persona. La tarea de estos genes, una vez entran al sistema del paciente, es eliminar las células tumorales, mejorar la respuesta inmune o bloquear la proliferación tumoral.

Para que dicha repartición pueda llevarse a cabo, es necesario el uso de "vehículos portadores", llamados vectores. Los vectores son los que pueden recibir instrucciones específicas de hacia cual tejido o célula deben estrictamente dirigirse, para allí, depositar el gen terapéutico.

Para obtener el mejor efecto terapéutico posible, los vectores y los genes expresados deben cumplir con ciertos requisitos como:

1. Los vectores deben tener una alta eficiencia de transfección.
2. El vector tiene que tener la habilidad de apuntar o llegar directamente a las células tumorales, e incluidas especialmente las células metastásicas.

3. Para una expresión génica óptima (proceso por medio del cual las células transforman la información codificada por los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias) (Mandal, 2017), los genes deben ser controlables o compatibles para que puedan combinar con secuencias de ADN potenciadoras adecuadas.

Los vectores se dividen en dos: virales y no virales. Cada uno de los grupos cuenta sus ventajas y desventajas respectivas. En la siguiente tabla, escrita en inglés, y tomada de el artículo de revisión científica, se nombran algunas de las cualidades principales que debe tener un vector para que la expresión génica y el efecto terapéutico sean óptimos. Además, se hace la clasificación del vector frente a dichas cualidades dividida en categorías de: Limitado, Ilimitado, Variable, Alto, Bajo, Ineficiente, Transitorio, Difícil, Fácil.

Tabla 2. Ventajas y desventajas generales del sistema de vectores

	Viral Vectors	Nonviral Vectors
Capacity for DNA	Limited	Unlimited
Expression	Variable	Transient
Transfection Efficiency	High	Inefficient
Immunogenicity	High	Low (toxic)
Manufacturing	Difficult	Easy

Adaptado de: Abaan & Criss (2002). *General advantages and disadvantages of vector systems.*

Dependiendo del tipo de cáncer que se desee tratar con los genes, cambian las características que deba tener el vector, se busca el que más ventajas le brinde al tratamiento. Sin embargo, en la mayoría de los ensayos clínicos, de los que el 60% son con el cáncer, un 71.8% de los casos, como se evidencia en la siguiente tabla (tabla 3),

se utilizan los virus como vector. Esto gracias principalmente a que el virus tiene una agilidad de reproducción muy superior al de un vector no viral y el virus puede penetrar cualquier tipo de célula gracias a su estructura y manera de funcionar sabiendo que, a lo que apunta principalmente la terapia génica, es a llegar e infectar el mayor número de células cancerígenas.

Los retrovirus solían ser los más usados en los ensayos clínicos de terapia génica para cualquier tipo de enfermedad, incluyendo el cáncer. No obstante, en la actualidad, los adenovirus son los más populares y estudiados ya que, además de sus características deseables, han demostrado poseer un excelente récord de seguridad en pacientes con cáncer (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cómbita, 2014).

Tabla 3. Vectores usados y su distribución en los ensayos clínicos para terapia génica.

VECTORS		PROTOCOLS	
		Number	%
Retrovirus	V	212	35.5
Adenovirus	V	164	27.4
Lipofection	NV	77	12.9
Naked / Plasmid DNA	NV	59	9.9
Pox virus	V	37	6.2
Adeno-associated virus	V	13	2.2
Gene gun	NV	5	0.8
RNA transfer	NV	5	0.8
Herpes simplex virus	V	3	0.5
N/C	-	23	3.8
Total	-	598	100

Adaptado de: Abaan & Criss (2002). *Vectors used and their distribution in clinical gene therapy trials*.
 Nota: V para vector viral y NV para vector no viral. Columna "Number" indica el número de ensayos clínicos en los que se utilizaron dichos vectores hasta el año 2002.

Para la transferencia génica, además de utilizarse diferentes vectores dependiendo del caso, se implementan también, distintas técnicas para hacerlo. En la siguiente tabla (tabla 4), se puede observar múltiples técnicas que han sido utilizadas en ensayos clínicos recientes para el tratamiento del cáncer con genes, allí se nombran las ventajas y desventajas de cada técnica respectivamente.

Tabla 4. Técnicas de transferencia génica con sus ventajas y desventajas.

Sistema	Técnica	Ventajas	Desventajas
No-viral	Inyección directa ADN/Plásmido	Transferencia local, no tóxica. Simple. Más eficiente en músculo cardíaco o esquelético	Solo tejidos accesibles Baja eficiencia de transfección Expresión génica transitoria
	Pistola de genes	Técnicamente simple Transfección de grandes cantidades de ADN	No específica Daño celular al insertar el ADN Baja eficiencia de transfección
	Electroporación Liposomas catiónicos	Transfección local, simple Para cualquier tipo celular No inmunogénico	Requiere uso de electroporador No hace blanco en una célula específica Baja eficiencia de transfección
Viral	Adenoviridae	Transducción de cualquier tipo celular Células quiescentes, o en división, no se integra en el genoma de la célula diana, Eficiente para transfección <i>in vivo</i> , sobreexpresa proteínas humanas, se pueden producir fácilmente y en altos títulos	Muy inmunogénico Expresión transitoria Potencial desarrollo de virus silvestre Pequeño tamaño de inserción (8Kb de ADN)
	Parvoviridae: virus adenoasociados	Transducción de células en división o quiescentes Integración sitio-específica (Cr 19) Expresión génica de larga duración	Difícil de obtener en altos títulos Riesgo de mutagénesis insercional Pequeño tamaño de inserción (4,7 Kb) Posible inmunogenicidad
	Gamma Retroviridae 5 elementos genéticos	Transducción de cualquier tipo celular en división Integración en el genoma Expresión permanente del transgén Son los vectores más adecuados para la transferencia génica <i>ex vivo</i>	Transduce únicamente células en división Ineficiente <i>in vivo</i> Riesgo de mutagénesis insercional Pequeño tamaño de inserción (8 kb)
	Virus <i>Herpes Simplex</i>	Neotropismo Gran capacidad de inserción (30 Kb) Expresión génica duradera	Difícil de manipular debido a su ciclo de vida complejo. Riesgo de reversión a virus silvestre. Pequeño tamaño de inserción (4 kb) y riesgo de mutagénesis insercional
	Vaccinia virus	Muy utilizado especialmente como agente oncolítico Se puede utilizar contra enfermedades infecciosas o tumores	Se requiere el uso de cepas altamente atenuadas para garantizar la seguridad de su uso con humanos
	Baculovirus	Vehículo alternativo y seguro para dirigir la terapia génica hacia células tumorales	Necesidad de modificarlo para mejorar su tropismo hacia células de mamífero

Adaptado de: (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cóbbita, 2014). *Técnicas de transferencia génica con sus ventajas y desventajas*.

Modalidades de terapia génica para el cáncer

La eliminación de células tumorales puede llevarse a cabo mediante la terapia por compensación de mutaciones (corrección de genes supresores de tumor o inhibición de oncogenes activados); la terapia génica suicida (infección del tumor con un virus de replicación selectiva que codifique una enzima capaz de activar un profármaco en el tumor) y la terapia oncolítica (infección de las células tumorales con un virus lítico) (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cómbita, 2014).

Terapia génica por compensación de mutaciones

Puesto que la mayoría de las veces una mutación en los protooncogenes (ver capítulo uno), los genes supresores de tumor y los genes que reparan el ADN, tienen como fruto el desarrollo de un tumor, el restablecimiento de sus funciones puede ser objetivo de la terapia génica contra el cáncer.

Por ejemplo, el gen p53, se encuentra mutado en más del 50% de tumores, y su expresión normal puede restablecerse mediante un adenovirus que codifique la copia silvestre del mismo (Ad-p53). Un ensayo preclínico en cáncer de pulmón demuestra que Ad-p53 induce la regresión tumoral con una toxicidad aceptable cuando se usa solo o en combinación con radioterapia y/o quimioterapia. Debido al excelente perfil de seguridad y a los efectos antitumorales significativos obtenidos con estos vectores, se han conducido más de cien ensayos clínicos utilizando Ad-p53 (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cómbita, 2014).

Terapia génica con genes suicida

Este tipo de terapia vuelve mucho más proclive el tumor a la quimioterapia, por medio de la expresión de un gen suicida que codifica una enzima capaz de catalizar la conversión de un profármaco no tóxico en un metabolito tóxico potente y de corta duración con capacidad para difundir desde la célula tumoral en la que se produce y eliminar las células tumorales que la rodean (efecto *bystander*) tras la administración del profármaco, sin entrar en la circulación

sistémica ni causar efectos secundarios.

Puesto que el cáncer es el resultado de múltiples alteraciones genéticas, el desarrollo de terapias génicas que puedan utilizarse simultáneamente con otras es de gran importancia. Estudios con xenoinjertos de glioma humano en ratas permitieron demostrar que la terapia génica con genes suicida en combinación con la terapia por compensación de mutaciones tiene mayor efecto antitumoral (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cómbita, 2014).

Lisis de células tumorales usando adenovirus de replicación selectiva (oncólisis viral)

En el campo de la oncología, la terapia génica puede utilizar virus oncolíticos, una de las estrategias más novedosas para eliminar o revertir el desarrollo de un tumor canceroso en el organismo (Cristina de Martos , 2011). Consiste en la modificación de un adenovirus para maximizar su efectividad.

Los adenovirus son seguros, fáciles de manipular genéticamente y poseen ciclo de vida lítico, lo cual es una gran ventaja, ya que gracias a esto se han desarrollado variantes virales incapaces de replicarse en células normales, pero capaces de infectar y lisar efectivamente células tumorales. Una vez la célula tumoral está infectada, el virus lítico se replica en el interior hasta que la lisa para liberar las nuevas partículas virales que van directo a infectar las células tumorales vecinas. Según *La Revista Colombiana de Cancerología (2014)*, estos adenovirus actúan como un agente biológico antitumoral más que como vehículo para administrar genes terapéuticos; sin embargo, su efecto puede mejorarse al insertar genes de citocinas o enzimas.

Con el fin de dirigir su actividad oncolítica, se desarrollaron los adenovirus de replicación selectiva, mediante la depleción de funciones virales no necesarias en células tumorales y la substitución de promotores virales por promotores selectivos del tumor como la alfa-fetoproteína, el antígeno prostático específico, la kallikreína, la mucina 1 y la osteocalcina, entre otros (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cómbita, 2014) .

Terapia génica inmunopotenciadora

De acuerdo con Rodríguez, Martínez, Cruz & Cómbita (2014), las células tumorales son poco inmunogénicas, y como durante su desarrollo, el cáncer no causa una inflamación o alguna señal de peligro, el cuerpo no activa una respuesta inmune efectiva que controle el crecimiento de ellas. La terapia génica inmunopotenciadora en cáncer, se ha desarrollado con base en la inducción de una inmunización activa que module los componentes celulares del sistema inmune e incremente su capacidad para reconocer y rechazar los antígenos tumorales.

Esta estrategia solo es posible en tumores que expresen antígenos tumorales específicos. Adicionalmente, células del sistema inmune pueden modificarse para optimizar los protocolos de inmunopotenciación.

Terapia antiangiogénesis

La angiogénesis es formación de vasos sanguíneos. La angiogénesis tumoral es el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos que los tumores necesitan para crecer. Esto ocurre porque el tumor y las células huésped descargan sustancias químicas cerca del tumor (NIH, s.f.). Gracias a este proceso, las células tumorales se encuentran en un ambiente propicio para hacer metástasis.

La estrategia de antiangiogénesis, consiste básicamente en detener este proceso. Un tumor incapaz de inducir la angiogénesis permanece en estado latente, por lo cual, una terapia antiangiogénesis conducirá a la muerte de las células tumorales al impedir su irrigación sanguínea.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la endostatina es el inhibidor endógeno de la angiogénesis con mayor espectro antitumoral y menor toxicidad, por lo cual se aprobó su uso para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, no ha tenido mucha aplicación clínica por la dificultad para producirla a gran escala y por su inestabilidad in vitro. Se han desarrollado metodologías que permiten producir y purificar la endostatina humana recombinante mediante la infección de células Ad293 con el vector adenoviral AdrhEndo. Esta proteína es más

efectiva y estable que la obtenida a partir de levaduras, y su administración no genera resistencia en modelos animales ni en humanos. Diferentes vectores que portan el gen de la endostatina han demostrado actividad antitumoral en recientes ensayos clínicos (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cómbita, 2014).

Avances de los ensayos clínicos en terapia génica

A la fecha, se llevan a cabo diversos ensayos clínicos que hacen uso de una gran variedad de enfoques terapéuticos con el fin de tratar el cáncer. Un ejemplo de ello son los reportes de 1886 ensayos clínicos con terapia génica en Estados Unidos. De estos reportes, 81 están usando adenovirus. Son prometedores los resultados que se han obtenido frente al desarrollo de múltiples agentes virales y no virales para la terapia génica. Sin embargo, aun queda mucho por experimentar, pues se presentan limitaciones importantes como la imposibilidad para identificar un único gen que funcione en una terapia antitumoral, la falta de selectividad hacia el tumor, la corta duración de la expresión del gen terapéutico, la dificultad para transfectar toda la masa tumoral y la fuerte respuesta inmune antiviral generada en el hospedero son las principales limitaciones para la aplicación de la terapia génica (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cómbita, 2014).

A continuación, se observan diferentes ensayos clínicos llevados a cabo mediante diferentes modalidades de la terapia génica.

Tabla 5. Algunos ejemplos de ensayos clínicos llevados a cabo mediante diferentes modalidades de terapia génica, parte 1.

Sistema	Técnica	Ventajas	Desventajas
No-viral	Inyección directa ADN/Plásmido	Transferencia local, no tóxica. Simple. Más eficiente en músculo cardíaco o esquelético	Solo tejidos accesibles Baja eficiencia de transfección Expresión génica transitoria
	Pistola de genes	Técnicamente simple Transfección de grandes cantidades de ADN	No específica Daño celular al insertar el ADN Baja eficiencia de transfección
	Electroporación Liposomas catiónicos	Transfección local, simple Para cualquier tipo celular No inmunogénico	Requiere uso de electroporador No hace blanco en una célula específica Baja eficiencia de transfección
Viral	Adenoviridae	Transducción de cualquier tipo celular Células quiescentes, o en división, no se integra en el genoma de la célula diana, Eficiente para transfección <i>in vivo</i> , sobrexprende proteínas humanas, se pueden producir fácilmente y en altos títulos	Muy inmunogénico Expresión transitoria Potencial desarrollo de virus silvestre Pequeño tamaño de inserción (8Kb de ADN)
	Parvoviridae: virus adenoasociados	Transducción de células en división o quiescentes Integración sitio-específica (Cr 19) Expresión génica de larga duración	Difícil de obtener en altos títulos Riesgo de mutagénesis insercional Pequeño tamaño de inserción (4,7 Kb) Posible inmunogenicidad
	Gamma Retroviridae 5 elementos genéticos	Transducción de cualquier tipo celular en división Integración en el genoma Expresión permanente del transgén Son los vectores más adecuados para la transferencia génica <i>ex vivo</i>	Transduce únicamente células en división Ineficiente <i>in vivo</i> Riesgo de mutagénesis insercional Pequeño tamaño de inserción (8 kb)
	Virus <i>Herpes Simplex</i>	Neotropismo Gran capacidad de inserción (30 Kb) Expresión génica duradera	Difícil de manipular debido a su ciclo de vida complejo. Riesgo de reversión a virus silvestre. Pequeño tamaño de inserción (4 kb) y riesgo de mutagénesis insercional
	Vaccinia virus	Muy utilizado especialmente como agente oncolítico Se puede utilizar contra enfermedades infecciosas o tumores	Se requiere el uso de cepas altamente atenuadas para garantizar la seguridad de su uso con humanos
	Baculovirus	Vehículo alternativo y seguro para dirigir la terapia génica hacia células tumorales	Necesidad de modificarlo para mejorar su tropismo hacia células de mamífero

Adaptado de: (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cómbita, 2014). Algunos ejemplos de ensayos clínicos llevados a cabo mediante diferentes modalidades de terapia génica. *Revista Colombiana de Cancerología*.

Tabla 6. Algunos ejemplos de ensayos clínicos llevados a cabo mediante diferentes modalidades de terapia génica, parte 2.

Estrategia	Estudio	Objetivos	Intervenciones	Patrocinador / País/Referencia	Tipo de cáncer	Fase/Estado general
Terapia génica suicida	Terapia génica suicida con Ad5-yCD/muTKSR39 rep-ADP, solo, o con IMRT para el cáncer de próstata	Probar que el tratamiento con adenovirus competentes de replicación + radioterapia de intensidad modulada logra una mejor respuesta que la obtenida con IMRT sola en pacientes con cáncer de próstata	Biológico: Ad5-yCD/muTKSR39 rep-ADP Prodroga: 5-FC y GCV Radiación: IMRT 40 x 2 Gy	Patrocinador: Henry Ford Health System http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00583492 Mol Ther. 2007;15:636-42. Mol Ther. 2007;15:1016-23	Próstata	Fase 2/3 Activo, no reclutando
	Terapia génica para cáncer hepatocelular por inyección IT* de pAd-TK99UN	Determinar si la activación de la prodroga después de la transferencia génica IT* es segura en humanos Determinar las dosis para su posible uso clínico Evaluar la inyección IT* de adenovirus defectivos de replicación conteniendo el HSVtk en pacientes con cáncer de hígado sin posibilidad de tratamiento curativo	Biológico: inyección IT de TK99UN Dosis desde 2×10^{10} hasta 2×10^{12} partículas virales	Patrocinador: Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00844623 Cancer Gene Ther. 2010;17:837-43	Hígado	Fase 1 Completado
Inmunoterapia génica	Administración IT* de adenovirus portando el gen de la IL-12 humana en pacientes con cáncer de mama metastásico	Determinar la toxicidad y máxima dosis tolerada, respuesta al tratamiento y respuesta inmune de la inyección IT* de adenovirus portando el gen de la IL-12 humana en mujeres con cáncer de mama metastásico	Biológico: Adenovirus portando el gen de la IL-12 humana	Patrocinador: Mount Sinai School of Medicine http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00849459	Mama	Fase 1 Reclutamiento
	Inmunoterapia génica con AdCD40L para el tratamiento de melanoma metastásico	Investigar la seguridad, y efectividad de la terapia génica inmunoestimuladora mediada por un adenovirus que porta el gen del CD40L en pacientes con melanoma metastásico Evaluar la respuesta inmune frente a la propagación del vector	Biológico: AdCD40L (serotipo 5 depletado en E1/E3 que porta el gen del CD40L bajo el control del promotor del RSV)	Patrocinador: Universidad de Uppsala http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01455259		Fase 1/2a reclutamiento

Adaptado de: (Rodríguez, Martínez, Cruz, & Cóbbita, 2014). Algunos ejemplos de ensayos clínicos llevados a cabo mediante diferentes modalidades de terapia génica. *Revista Colombiana de cancerología*.

Expectativas y retos de la terapia génica

A pesar del progreso que se ha logrado en más de 40 años de investigación sobre el uso de ácidos nucleicos como fármacos, todavía existen dudas sobre los vectores utilizados para administrar estas terapias. Las preocupaciones inmunológicas que rodean la administración viral, la administración menos potente mediante vectores no virales, y las preocupaciones sobre la fabricación de vectores recombinantes, se deben abordar para aplacar a los organismos reguladores. Las herramientas biológicas

en constante evolución están aumentando el conocimiento y comprensión de la genómica del cáncer de mama, abriendo nuevas vías de exploración y se espera que siga sucediendo de igual manera hasta obtener un listado más amplio de genes involucrados en la enfermedad. Adicionalmente, con el uso de la terapia génica para el cáncer de seno, y otras enfermedades también, se busca la maximización de la medicina personalizada (McCrudden & McCarthy, 2014).

Conclusiones

El cáncer es un conjunto de numerosas enfermedades que causan en el cuerpo un crecimiento descontrolado y cambios inesperados en la cantidad y el tamaño de las células, impidiendo el buen funcionamiento de este mismo. Existen diferentes tipos de cáncer, pero todos ellos cuentan con muchas similitudes. Uno de los factores que diferencia los unos de los otros es la manera en la que crecen y se propagan.

Como se conceptualizó a lo largo del trabajo, el cáncer de seno, se origina cuando las células de las glándulas mamarias comienzan a crecer de forma descontrolada. A lo largo del marco teórico, se buscó darle respuesta al objetivo uno, trazado como ruta de este proceso, con el fin de entender los factores relacionados con el desarrollo del cáncer de seno.

En un segundo apartado del ese marco, se dio respuesta al segundo objetivo, ampliando en concepto de terapia génica y así poder visibilizar la existencia de tratamientos diversos que atienden a atender el cáncer de seno, sus ventajas y desventajas. Es la terapia génica una técnica actualmente experimental para tratar o prevenir enfermedades. Toda la información acerca de cualquier enfermedad que sufre el cuerpo se encuentra en el ADN. Para llevar a cabo este tipo de tratamiento, generalmente se utilizan secciones del ADN (la mayoría de las veces genes). Dentro de este proceso de terapia, existen tres opciones diferentes de técnicas para realizarla. La primera es la terapia génica de aumento de genes, la segunda es terapia génica de inhibición de genes, óptima para tratar el cáncer y cualquier tipo de enfermedades hereditarias, y finalmente en la tercera es terapia génica de exterminio de células

específicas, adecuado para tratar el cáncer también.

Comprendiendo este tipo de terapia, se da respuesta al tercer objetivo y se puede observar la forma en la que el cáncer de seno es un objetivo actualmente para ser tratado con la terapia génica. Esto se lleva a cabo interviniendo los genes específicos para la patología, con herramientas genéticas, entre ellas los vectores adecuados y los métodos con mayor precisión para cada paciente.

Finalmente, es necesario ahondar en estudios que permitan combatir los obstáculos que presenta la terapia génica para tratar el cáncer de seno, pues las posibilidades de darle una mayor calidad de vida a las mujeres que padecen, o pudieran padecer esta enfermedad, indican ser muy altas en los estudios clínicos más recientes. Los retos para el uso efectivo de la terapia génica giran en su mayoría, en torno a que en que el sistema inmunológico ha jugado un papel antagónico en una gran parte de los estudios publicados hasta el momento, atacando los virus portadores del gen a transferir.

Las ventajas para los pacientes serán importantes, entre ellas, la posibilidad de evadir el uso de tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia que traen efectos secundarios devastadores para el paciente, por su parte se espera que la terapia génica no traiga efectos secundarios tras su uso. Esto resultaría en la mejoría de la calidad de vida de miles de mujeres con esta enfermedad, no solo brindándoles una terapia sin efectos secundarios, un tratamiento completamente personalizado, sino también la seguridad tras saber el porcentaje de células cancerígenas que serán erradicadas del cuerpo del paciente.

Se espera que con el pasar del tiempo, sean descubiertos más genes asociados a la patología de cáncer de seno, y por tanto se amplíe el número de objetivos en el ADN que puedan ser tratados mediante la terapia génica. Esta terapia es el inicio de un futuro inimaginable para la medicina y sus pacientes, lleno de posibilidades casi ilimitadas para el tratamiento no solo de esta, sino de muchas enfermedades.

Referencias

- Abaan, O. D., & Criss, W. E. (2002). *Gene Therapy in Human Breast Cancer*. Ankara. American Cancer Society. (2018). Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es.html>
- American Cancer Society. (21 de septiembre de 2018). *American Cancer Society*. Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>
- American Cancer Society. (21 de septiembre de 2018). *American Cancer Society*. Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>
- BREASTCANCER. (19 de enero de 2017). *BREASTCANCER*. Obtenido de organización privada: http://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/estadisticas
- Cristina de Martos . (05 de septiembre de 2011). *EL MUNDO*. Recuperado el 23 de mayo de 2018, de Líder Mundial en Español: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/08/31/oncologia/1314810590.html>
- EMORY WINSHIP CÁNCER INSTITUTE. (2016). *CANCERQUEST*. Obtenido de EMORY WINSHIP CANCER INSTITUTE: <https://www.cancerquest.org/index.php/es/biologia-del-cancer/metastasis>
- Gómez, J. A., Altagracia, M., Kravzov, J., Cárdenas, R., & Poo, C. R. (2008). *Cáncer de mama y las actuales alternativas de tratamiento*.
- Instituto Wellcome Trust Sanger e Instituto Europeo de Bioinformática. (06 de enero de 2017). *Wellcome Genome campus. Public Engagement*. Obtenido de Yourgenome.org: <https://www.yourgenome.org/facts/what-is-a-genome>
- Mandal, D. A. (03 de agosto de 2017). *NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES*. Obtenido de NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES: <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Gene-Expression.aspx>
- McCrudden, C. M., & McCarthy, H. O. (2014). *Current status of gene therapy for breast cancer: progress and challenges*. School of Pharmacy, Queen's University Belfast. Belfast, UK: Dovepress.

- NIH. (s.f.). *Diccionario de cáncer*. Recuperado el 23 de mayo de 2018, de INSITUTO NACIONAL DEL CANCER:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/angiogenesis>
- OMS. (2013). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de OMS:
<http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>
- OPS. (02 de febrero de 2018). *Organización Panamericana de la Salud*. Obtenido de Oficina Regional de las Americas:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041&Itemid=3639&lang=es&Itemid=3639
- Revista Semana. (2015). *Semana*. Obtenido de Especiales Semana :
<http://especiales.semana.com/cancer-de-mama/>
- Rodríguez, J. A., Martínez, L. M., Cruz, N., & Cómbita, A. L. (10 de febrero de 2014). Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología*, 14.
- Vargas, A. N., Aguilar, M. P., Millán, B. M., & Cima, R. B. (2006). *medigraphic Artemisa en línea* . Recuperado el 12 de Marzo de 2018, de medigraphic:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2006/gom062g.pdf>
- Vélez, C. A., & Sánchez, L. M. (2013). Terapia génica: una opción de tratamiento y una controversia ética.
- Vélez, L. V. (2008). *LA INVESTIGACIÓN CUALITATIVA*. Obtenido de UNIVERSIDAD INTERAMERICANA: <http://www.ponce.inter.edu/cai/Comite-investigacion/investigacion-cualitativa.html>
- yourgenome. (19 de 12 de 2016). *yourgenome*. Obtenido de yourgenome:
<https://www.yourgenome.org>