Los virus oncolíticos

Printed from https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/tratamientos/los-virus-oncoliticos on 05/13/2024

Parecería improbable que un virus funcione como una herramienta para combatir el cáncer, ya que se sabe que los virus pueden llegar a provocar sufrimiento y muerte en los humanos - por ejemplo: un simple resfriado, el VIH o la influenza. Pues ya que un virus puede ser bastante eficaz invadiendo células, tiene el potencial para matar cánceres. La siguiente sección presenta información sobre los virus que logran matar a cánceres (oncolíticos, onco = tumor, lisis = descomponer), y describe los más competentes.

Contenido:

- **La historia del uso de los virus para tratar el cáncer**
- **Los virus como 'asesinos' del cáncer**
- **Herpes**
- **Reovirus**
- **Sarampión**
- **Adenovirus**
- **Los Poxvirus**

La historia del uso de los virus para tratar el cáncer

El uso de los virus para tratar el cáncer se ha estado considerando por**bastante tiempo.** 1 Después de haber observado que infecciones virales pueden provocar la mejora (no cura) de pacientes con leucemia, se han hecho varios intentos para infectar pacientes con cáncer con varios virus para curarlos. Aunque algunos pacientes reaccionaron relativamente bien a la infección, otros contrajeron otras enfermedades, y otros fallecieron. Intentos posteriores emplearon varios virus para tratar el cáncer cervical, y demostraron que los virus tienen la habilidad de atacar al cáncer, sin embargo las vidas de los pacientes no se lograron extender.

Los primeros éxitos en la terapia de cáncer usando infecciones virales fueron logrados en los 1970s con el virus de las paperas. Ya que este virus puede causar una enfermedad severa, el uso de una versión no alterada del virus no fue una buena idea. Desde entonces, la posible habilidad de matar a células cancerígenas ha sido investigada en varios virus humanos y animales.

¡El proceso de aprobación para utilizar los virus para tratar el cáncer ha sido largo! El primer virus oncológico que fue aprobado fue un tipo de adenovirus, en China (más sobre esto a seguir) 2

Los virus como 'asesinos' del cáncer

A pesar de la miseria provocada por varias infecciones virales, los virus no son considerados como seres vivos. A diferencia de las células, los virus no pasan por procesos bioquímicos como el metabolismo, ya que solamente son parásitos compuestos por proteínas y partes genéticas simples. Para sobrevivir y reproducirse, los virus deben invadir a células vivas. Comúnmente, esta invasión provoca la muerte de la célula infectada.

Para puedan realizar la invasión, los virus tienen que pegarse a la superficie de las células para ingresar. Las membranas de las células contienen varias proteínas que permiten que la célula se pegue a otras moléculas, que se mueva, y que complete otras actividades celulares. Existen varios tipos de proteínas, con formas y funciones variadas. Los virus también tienen proteínas en sus superficies, que se unen a la superficie de las células, como una llave dentro de una cerradura. Como resultado, el virus puede incorporarse a la célula, o inyectar su material genético dentro de la célula.

Una vez infectada por un virus, una célula es obligada a producir más virus. Las células vivas tienen la habilidad de replicar su información genética y reproducirse, y los virus se aprovechan de esto para obligar a las células infectadas a producir copias del material genético viral. Los virus también invaden la maquinaria dentro de las células que producen proteínas y otras estructuras biológicas. Así, los virus logran reproducirse, y como resultado, las células infectadas terminan muriendo.

¿Pero qué pasaría si en vez de causar daños a células saludables, los virus se programarían para atacar e infectar solamente a células cancerígenas? Los virus se pueden emplear para combatir a las células cancerígenas en dos maneras: infectando a células cancerígenas provocando su auto-destrucción (proceso denominado apoptosis), o impulsando una reacción inmune en contra de las células cancerígenas3 . Ya que los cánceres invaden el sistema inmune, las infecciones virales pueden alertar al cuerpo de algo dañino.

Los virus utilizados para tratar el cáncer se modifican para que no causen enfermedades. Por ejemplo, expertos pueden insertar genes a los virus para que solo ataquen a células cancerígenas (así todas las células saludables se protegen), y/o incapacitar al los virus de invadir a células saludables. 4 Existen evidencias que demuestran que los virus oncolíticos también pueden destruir a células cancerígenas que logran sobrevivir los tratamientos. 5 Varios virus están bajo investigación para su posible

uso en las terapias del cáncer; más detalles sobre cuatro de estos virus, los virus herpes simples, los reovirus, el sarampión, y los adenovirus, se encuentran a continuación.

Herpes

El Herpes es un virus común que infecta a áreas orales o genitales de personas, a través de fluidos corporales. Versiones no alteradas del herpes pueden llegar a causar enfermedades.

El virus del herpes se puede modificar genéticamente con facilidad, por ende podría ser una buena herramienta para tratar a varios tipos de cáncer. Se podría agregar genes que mejoran la actividad de la quimioterapia para atacar a células cancerígenas. 6 Los virus también se pueden cubrir y proteger para incrementar la eficacia del tratamiento.6 La presencia del virus del herpes altera las reacciones inmunes del paciente. Actualmente, se está investigando la posibilidad de que estas reacciones alteradas puedan provocar que las células inmunológicas ataquen al cáncer.

En el 2015, un virus oncolítico proveniente del herpes (talimogén laherparepvec, marca Imlygic™) se convirtió en el primer virus oncológico aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA). El uso talimogén laherparepvec está aprobado para el tratamiento de algunos casos del cáncer de piel (melanoma).7 8 9

Ensayos clínicos usando talimogén laherparepvec

Reovirus

Los reovirus se encuentran en los tractos gastrointestinales y respiratorios, y típicamente, no son malignos. Los reovirus tienen habilidades potentes para encoger tumores. Los tumores con mutaciones en el oncogen RAS son particularmente susceptibles a ser tratados con reovirus.10 Un estudio hecho en el 2009, ha demostrado que los reovirus pueden provocar la regresión de tumores en ratones.11

El Pelareorep (marca Reolysin®) logró pasar un ensayo clínico de fase II con pacientes con cáncer al senometastático, con éxito.12 En este ensayo clínico, la supervivencia general mejoró significativamente. Otro ensayo clínico de fase III con pacientes con cánceres en la cabeza y en el cuello se está realizando13 . Más ensayos clínicos con Pelareorep siguen en marcha.

Ensayos clínicos con pelareorep (Reolysin®).

Aprenda más sobre el oncogén RAS

Sarampión

El virus del sarampión provoca una enfermedad infecciosa denominada igualmente. El virus ataca al tracto respiratorio de niños jóvenes con frecuencia. Algunos investigadores han utilizado el virus del sarampión para desarrollar el MV-NIS, un virus que ataca a una proteína (denominada CD46) que se encuentra en la mayoría de células del mieloma.14 La CD46 facilita la entrada del MV-NIS a la célula. Un estudio hecho en el 2014 demuestra que el MV-NIS aparentó reducir el tamaño de los tumores en dos pacientes.15 Ensayos clínicos con el MV-NIS se están realizando en la actualidad.

Ensayos clínicos con MV-NIS.

Adenovirus

Los adenovirus se distinguen de otros virus en esta lista ya que logran infectar a células que se dividen tanto como las células que no se dividen. Los adenovirus pueden provocar enfermedades leves en el sistema respiratorio superior, o infecciones digestivas en humanos saludables.16 Los adenovirus utilizados para tratar el cáncer se modifican genéticamente, y se los conoce como adenovirus de replicación condicional (CRAds). Las alteraciones se las hace para que los virus solo se reproduzcan en células cancerígenas.17 Los adenovirus naturales se pegan a células normales al unirse a las proteínas sobre las membranas de las mismas. La proteína receptora se encuentra en muchas células saludables con frecuencia, y raramente en células de tumores18 Expertos primeramente proceden a modificar a los virus para que no puedan unirse a los receptores, y así, prevenir la infección de células saludables. Los virus también se pueden alterar para que tengan una variedad de genes que permitan a los virus a identificar, infectar, y destruir a células cancerígenas con precisión.19 Varios estudios han demostrado que cuando se los usa en conjunto con la quimioterapia, los CRAds pueden provocar mejorías en los pacientes20

En el noviembre del 2005, el adenovirus oncolítico (H101) se aprobó para usarlo en tratamientos, y fue el primero a ser aprobado. El H101 se aprobó en China para el tratamiento de algunos pacientes con cáncer a la cabeza y al cuello. 2

Ensayos clínicos con adenovirus oncológicos

Poxvirus

En el transcurso de 12.000 años, los poxvirus han sido la causa de varias enfermedades y muertes. Se estima que la viruela ha matado a cientos de millones de personas.[21]

La viruela también fue la fuerza impulsora para la creación de la primera vacuna. Basándose en el trabajo hecho por otros médicos, Edward Jenner, un médico inglés, intencionalmente infectó a un joven con un tipo de viruela proveniente de las vacas, y luego con viruela regular. ¡El joven logró protegerse de la segunda infección! Estos resultados impulsaron el desarrollo de vacunas efectivas en contra de varias infecciones virales. En el 1979, una inmunización masiva al nivel global logró eliminar la enfermedad.[22] [23]

En los últimos años, versiones modificadas de estos poxvirus han ganado popularidad por su habilidad para matar células cancerígenas, e inducir una fuerte reacción inmune en contra de los tumores[24] .

- 1Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. Mol Ther. 2007 Apr;15(4):651-9. Epub 2007 Feb 13. [PUBMED]
- 2 a b Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2006 Mar 1;98(5):298-300. [PUBMED]
- 3Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy.Cancer Immunol Res. 2014 Apr;2(4):295-300. [PUBMED]
- 4Timothy P Cripe, Pin-Yi Wang, Paola Marcato, Yonatan Mahller and Patrick Lee. Targeting Cancer-initiating Cells With Oncolytic Viruses. Mol Ther. 2009 Oct; 17(10): 1677–1682. [PUBMED]
- 5Yonatan Y. Mahller Jon Williams, William Baird, Bryan Mitton, Jonathan Grossheim, Yoshinaga Saeki, Jose Cancelas, Nancy Ratner and Timothy Cripe. Neuroblastoma Cell Lines Contain Pluripotent Tumor Initiating Cells That Are Susceptible to a Targeted Oncolytic Virus. PLoS One. 2009; 4(1): e4235. Published online 2009 Jan 21. doi: 10.1371/journal.pone.0004235 [PUBMED]
- 6 a b Duebgen M1, Martinez-Quintanilla J1, Tamura K1, Hingtgen S, Redjal N, Wakimoto H, Shah K. Stem cells loaded with multimechanistic oncolytic herpes simplex virus variants for brain tumor therapy. J Natl Cancer Inst. 2014 May 16;106(6):dju090. doi: 10.1093/jnci/dju090. [PUBMED]
- 7Imlygic Information from the FDA. Accessed 8-1-2018 [LINK]
- 8Ledford H. Cancer-fighting viruses win approval. Nature. 2015 Oct 29;526(7575):622-3. doi: 10.1038/526622a. [PUBMED]
- 9T-VEC Manufacturer's Website Accessed 8-1-2018 [LINK]
- 10 Gong J, Mita MM. Activated ras signaling pathways and reovirus oncolysis: an update on the mechanism of preferential reovirus replication in cancer cells. Front Oncol. 2014 Jun 26;4:167. doi: 10.3389/fonc.2014.00167. eCollection 2014. [PUBMED]
- 11Paola Marcato, Cheryl A Dean, Carman A Giacomantonio, and Patrick WK Lee. Oncolytic Reovirus Effectively Targets Breast Cancer Stem Cells Mol Ther. 2009 Jun; 17(6): 972–979. doi: 10.1038/mt.2009.58 [PUBMED]
- 12Bernstein V, Ellard SL, Dent SF, Tu D, Mates M, Dhesy-Thind SK, Panasci L, Gelmon KA, Salim M, Song X, Clemons M, Ksienski D, Verma S, Simmons C, Lui H, Chi K, Feilotter H, Hagerman LJ, Seymour L. A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jan;167(2):485-493. doi: 10.1007/s10549-017-4538-4. [PUBMED]
- 13Clinical Trials Information for Efficacy Study of REOLYSIN® in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Platinum-Refractory Head and Neck Cancers. Accessed 8-1-2018 [LINK]
- 14Dingli D, Peng KW, Harvey ME, et al. Image-guided radiovirotherapy for multiple myeloma using a recombinant measles virus expressing the thyroidal sodium iodide symporter. Blood. 2004;103(5):1641–1646. [PUBMED]
- 15Stephen J. Russell, MD, PhD, Mark J. Federspiel, PhD, Kah-Whye Peng, PhD, Caili Tong, MS, David Dingli, MD, PhD, William G. Morice, MD, PhD, Val Lowe, MD, Michael K. O'Connor, PhD, Robert A. Kyle, MD, Nelson Leung, MD, Francis K. Buadi, MD, S. Vincent Rajkumar, MD, Morie A. Gertz, MD, Martha Q. Lacy, MD, and Angela Dispenzieri, MD. Remission of Disseminated Cancer After Systemic Oncolytic Virotherapy Mayo Clin Proc. 2014 Jul; 89(7): 926–933. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.003 [PUBMED]
- 16Lynch JP 3rd, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. Semin Respir Crit Care Med. 2011 Aug;32(4):494-511. doi: 10.1055/s-0031-1283287. [PUBMED]
- 17Oosterhoff D, van Beusechem VW. Conditionally replicating adenoviruses as anticancer agents and ways to improve their efficacy. J Exp Ther Oncol. 2004 Apr;4(1):37-57. [PUBMED]
- 18Timothy P Cripe, Pin-Yi Wang, Paola Marcato, Yonatan Y Mahller, and Patrick WK Lee. Targeting Cancer-initiating Cells With Oncolytic Viruses Mol Ther. 2009 Oct; 17(10): 1677–1682. Published online 2009 Aug 11. doi: 10.1038/mt.2009.193 [PUBMED]
- 19Sherry W. Yang, James J. Cody, Angel A. Rivera, Reinhard Waehler, Minghui Wang, Kristopher J. Kimball, Ronald A. Alvarez, Gene P. Siegal, Joanne T. Douglas, and Selvarangan Ponnazhag. Conditionally-Replicating Adenovirus Expressing TIMP2 for Ovarian Cancer Therapy Clin Cancer Res. 2011 Feb 1; 17(3) doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1628. [PUBMED]
- 20C K Ingemarsdotter, S K Baird, C M Connell, D Öberg, G Halldén, and I A McNeish. Low-dose paclitaxel synergizes with oncolytic adenoviruses via mitotic slippage and apoptosis in ovarian cancer Oncogene. 2010 Nov 11; 29(45): 6051–6063. doi: 10.1038/onc.2010.335 [PUBMED]

- 21Simmons BJ, Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Nouri K. Smallpox: 12,000 years from plagues to eradication: a dermatologic ailment shaping the face of society. JAMA Dermatol. 2015 May;151(5):521. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.4812. [PUBMED]
- 22Thèves C, Crubézy E, Biagini P.History of Smallpox and Its Spread in Human Populations. Microbiol Spectr. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.PoH-0004-2014. [PUBMED]
- 23Stewart AJ, Devlin PM. The history of the smallpox vaccine. J Infect. 2006;52(5):329–334. doi:10.1016/j.jinf.2005.07.021 [PUBMED]
- 24Ricordel M, Foloppe J, Pichon C, et al. Cowpox Virus: A New and Armed Oncolytic Poxvirus. Mol Ther Oncolytics. 2017;7:1–11. Published 2017 Aug 24. doi:10.1016/j.omto.2017.08.003 [PUBMED]