

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Virus oncolíticos: un nuevo aliado en la lucha contra el cáncer

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.02.1



Laura Lerma

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Biografía

Laura Lerma Martínez es licenciada en Biología y Bioquímica por la Universidad Autónoma de Madrid, donde también se doctoró en 2018 en Biociencias Moleculares bajo la dirección de los Dres. Enrique Tabarés y Bruno Sainz. Durante el doctorado trabajó en el Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología de la Facultad de Medicina. Su trabajo de tesis consistió en el estudio de las propiedades y aplicaciones del virus porcino de la pseudorrabia (PRV) como virus oncolítico al controlar su expresión génica inmediatamente temprana mediante los promotores tumorales humanos de la telomerasa y del antígeno carcinoembrionario.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Una de las líneas de investigación más novedosas en el campo de la oncología se centra en el estudio de virus para combatir y tratar el cáncer. Los virus oncolíticos se diseñan genéticamente para infectar, replicar y lisar células tumorales sin afectar a las células sanas.

Summary

One of the newest research lines in the field of oncology focuses on the study of viruses to fight and to treat cancer. Oncolytic viruses are genetically designed to infect, replicate and lyse tumor cells without causing harm to healthy cells.

La palabra cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades genéticas complejas causadas por la acumulación de múltiples mutaciones. Según la Organización Mundial de la Salud, es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y la segunda en los países desarrollados por detrás de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de los grandes avances en la tecnología diagnóstica y en los tratamientos, el principal problema actual es la incompleta erradicación de los tumores invasivos, lo que deriva en un cáncer recurrente. Es por esto que se necesitan terapias más radicales y no convencionales para combatir esta enfermedad.

En los últimos años ha habido avances significativos en el tratamiento del cáncer. Los tratamientos convencionales cada vez son más precisos y tolerables por los pacientes. Además, han surgido nuevos y prometedores abordajes como la viroterapia oncolítica, en la que se produce la muerte de las células tumorales por infección, replicación y lisis vírica selectiva sin afectar a las células sanas [1]. El empleo de virus en el tratamiento del cáncer es fruto de la observación, ya que desde mediados del siglo XIX y a lo largo del siglo XX se han notificado casos que describían cómo pacientes de cáncer que contraían una enfermedad infecciosa entraban en breves periodos de remisión [2]. No se describió ningún caso de curación completa, pero sí empezó a verse a los virus como una posible alternativa. Durante más de cien años se mantuvo el interés en emplear a los virus como agentes experimentales para el tratamiento del cáncer y, gracias a los avances técnicos, a finales de los años 90 comenzaron los primeros ensayos clínicos con virus modificados genéticamente. Sin embargo, no ha sido hasta los años 2015 y 2016 que se ha conseguido dar el salto a la clínica con la aprobación del Talimogén laherparepvec (T-VEC o Imlygic®), el primer virus oncolítico de herpes simplex tipo I aprobado en Estados Unidos, Europa y Australia para el tratamiento del melanoma [3].

El uso de virus oncolíticos presenta una serie de ventajas frente a los tratamientos convencionales, ya que pueden ser administrados mediante distintas vías y los efectos secundarios observados hasta la fecha han consistido principalmente en estados febriles y cuadros gripales, apareciendo efectos tóxicos de mayor seriedad solo en casos aislados. Sin embargo, también presenta una serie de desventajas, como que, de forma natural, expresamos anticuerpos neutralizantes contra un diverso rango de virus, muchos de los cuales se emplean como oncolíticos, o que al ser partículas extrañas nuestro organismo reaccionará frente a ellos, neutralizándolos y provocando su secuestro en el hígado o el bazo, disminuyendo así la cantidad de partículas víricas que alcanzarán el tumor [4].

Actualmente, los estudios se centran principalmente en aumentar la selectividad y la eficacia oncolítica de los virus manipulados genéticamente y en solventar las desventajas existentes. La selectividad tumoral es la clave para la implementación de estas terapias en la oncología clínica, sin embargo, los virus a menudo carecen de una selectividad inherente por las células tumorales, por lo que existen dos niveles principales para modificar la selectividad vírica [5]. En primer lugar, durante la unión y entrada del

virus en la célula, redireccionando el tropismo del virus hacia moléculas de la superficie de las células tumorales. Y en segundo lugar, tras la entrada del virus en la célula, controlando la transcripción de genes víricos esenciales mediante promotores que son específicos o que se encuentran preferentemente activos en tejidos tumorales, como son la telomerasa (hTERT; varios tipos de cáncer), el antígeno prostático específico (PSA; cáncer de próstata) o el antígeno carcinoembrionario (CEA; cáncer de colon). Adicionalmente, los virus oncolíticos pueden emplearse como vectores portadores de genes terapéuticos que ayudan a la eliminación de las células tumorales aumentando así su eficacia. Estos genes pueden codificar para inmunotoxinas (proteínas bifuncionales formadas por toxinas vegetales o bacterianas fusionadas a un anticuerpo antitumoral), sistemas de terapias suicidas mediante la activación de profármacos (CD/5-FC o TK/GCV) o inmunoestimuladores (interleuquinas, GM-CSF o inhibidores de puntos de control inmunitarios). Igualmente, se están investigando distintas estrategias que permitan eliminar las barreras que impiden una distribución eficaz de los virus oncolíticos por el organismo, como el empleo transitorio de fármacos inmunosupresores para retrasar la

respuesta inmune antivírica y la encapsulación lipídica de los virus o su transporte dentro de vectores celulares que les permitan llegar al tumor sin ser neutralizados [6]. El adenovirus Onyx-015 fue el primer virus oncolítico en someterse a pruebas clínicas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente, desde entonces muchos tipos de virus, pertenecientes, entre otras, a las familias *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae* o *Poxviridae*, se encuentran en distintas fases de estudios para diferentes tipos de tumores. La aprobación del T-VEC para su uso clínico abrió las puertas al desarrollo de nuevas terapias basadas en virus oncolíticos en combinación con inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia y que están demostrando la existencia de sinergias capaces de reducir su toxicidad y de aumentar la respuesta inmune antitumoral y la eficacia de los tratamientos.

Referencias

[1] Howells, A., Marelli, G., Lemoine, N. R., Wang, Y. 2017. Oncolytic viruses- Interaction of virus and tumor cells in the battle to eliminate cancer. *Front. Oncol.*8: 195.

[2] Kelly, E., Russell, S. J. 2006. History of oncolytic viruses: Genesis to genetic engineering. *Mol. Ther.* 15: 651-659.

[3] Rehman, H., Silk, A. W., Kane, M. P., Kaufman, H. L. 2016. Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy. *J. Immunother. Cancer* 4: 53.

[4] Filley, A. C., Mahua, D. 2017. Immune system, friend or foe of oncolytic virotherapy? *Front. Oncol.*7: 106.

[5] Miest, T. S., Cattaneo, R. 2014. New viruses for cancer therapy: meeting clinical needs. *Nat. Rev. Microbiol.* 12: 23-34.

[6] Maroun, J., Muñoz-Alía, M., Ammayappan, A., Schulze, A., Peng, K. W., Russell, S. 2017. Designing and building oncolytic viruses. *Future Virol.* 12: 193-213.

Figura. Mecanismos de acción antitumoral de los virus oncolíticos.

