



Ciencia UANL

Universidad Autónoma de Nuevo León

rciencia@mail.uanl.mx

ISSN (Versión impresa): 1405-9177

MÉXICO

2006

Diana Elisa Zamora Ávila / Cristina Rodríguez Padilla / Laura Trejo Ávila / Pablo
Zapata Benavides

EL CÁNCER DE PULMÓN Y LA TERAPIA GÉNICA

Ciencia UANL, julio-septiembre, año/vol. IX, número 003

Universidad Autónoma de Nuevo León

Monterrey, México

pp. 236-240

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

reDalyC
LA BIBLIOTECA CIENTÍFICA EN LÍNEA
<http://redalyc.uaemex.mx>



DIANA ELISA ZAMORA ÁVILA, CRISTINA RODRÍGUEZ PADILLA,
LAURA TREJO ÁVILA, PABLO ZAPATA BENAVIDES

El cáncer de pulmón es el más común en el mundo, es la neoplasia con mayores índices de prevalencia y mortalidad, y en nuestro país la frecuencia y el número de casos de muertes por esta patología va en aumento.¹

Se reconocen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia, donde el tabaquismo es el factor de riesgo con mayor asociación en el desarrollo de este tipo de cáncer (85-90%); además, la exposición ambiental al humo del tabaco también puede causar cáncer en no fumadores. La Organización Mundial de la Salud estima que el 47% de los hombres y el 12% de las mujeres de 15 años o menos, en el mundo, son fumadores. La Sociedad Americana del Cáncer estima que el riesgo de mortalidad entre fumadores aumenta de un 7.5% en pacientes que consumen de uno a catorce cigarrillos por día, a un 25.4 para aquéllos que fuman 25 o más cigarrillos diarios.

Otros factores de riesgo son la exposición en el ambiente laboral a materiales como el arsénico, los asbestos, el cromo, el níquel y el cloruro de vinilo, que incrementan el ries-

go de desarrollar este tipo de neoplasia; además, fumar tiene un efecto aditivo con alguno de estos agentes.

Existen diferencias raciales en la incidencia de cáncer pulmonar: los afro-americanos tienen 1.8 veces mayor riesgo que los individuos blancos, mientras los hispanos y asiáticos tienen un menor índice comparado con los individuos de raza blanca. En menor proporción, se ha mencionado el efecto de la dieta; y se ha señalado como riesgo potencial el consumo alto en grasas y un efecto protector de las vitaminas A, C y E.^{2, 3}

Tipos de cáncer de pulmón

El cáncer pulmonar se divide en dos

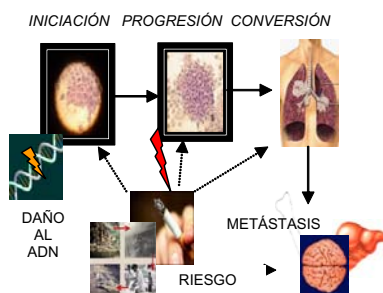


Fig. 1. Desarrollo y progresión del cáncer pulmonar.

grandes grupos, según la apariencia de las células ante el microscopio:

1. Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC): Constituye el 20% de los cánceres pulmonares, las células se multiplican rápidamente y poseen la capacidad de extenderse a otros órganos mayores como: ganglios linfáticos, huesos, cerebro, glándulas suprarrenales e hígado. Dentro de este grupo se reconocen los subtipos: carcinoma de células pequeñas, carcinoma mixto de células pequeñas y grandes y carcinoma combinado de células pequeñas. La causa principal de este tipo de cáncer es el tabaco.

2. Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC): Representa casi el 80% del total de cánceres de pulmón. Se extiende más lentamente que el de células pequeñas. Existen tres subtipos: carcinoma de células escamosas o epidermoide (30%), que suele iniciarse en los tubos bronquiales y evolucionar en un periodo largo; adenocarcinoma (40%), de origen glandular, y carcinoma indiferenciado de células grandes (10%), el cual tiende a crecer y extenderse rápidamente, dando un mal pronóstico para el paciente.²

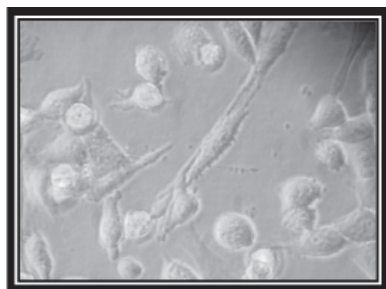


Fig. 2. Cultivo de células de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Epidemiología del cáncer pulmonar en México

La frecuencia de cáncer pulmonar en nuestro país ha aumentado considerablemente en décadas recientes. En México, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en un estudio realizado durante el periodo de 1997 a 2002, ingresaron 845 pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar, de los cuales 577(68.3%) presentaron adenocarcinoma, 175 (20.7%) presentaron carcinomas celulares escamosos, y 93 (11%) presentaron otro tipo histopatológico. Se encontró que el adenocarcinoma es el subtipo histopatológico más frecuente en hombres jóvenes y con menor incidencia al tabaquismo.⁴

Anormalidades moleculares en cáncer pulmonar

Para que las células de pulmón se trasformen en malignas debe ocurrir una serie de eventos genéticos y mo-

leculares que conduzcan a alteraciones en la regulación del ciclo celular y mecanismos de proliferación y apoptosis. Hay factores que regulan positivamente la proliferación celular como los de crecimiento y genes que lo hacen negativamente, como los genes supresores de tumor, cuando existe un desbalance entre ambas formas se puede originar un proceso neoplásico.

La activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores eliminan los puntos de revisión del ciclo celular y apoptosis y aceleran la división celular.

Se ha descrito la alteración de alrededor de 50 genes supresores de tumores y 100 oncogenes en cáncer pulmonar, entre los que destacan: alteraciones en el oncogen c-myc, mutaciones en el oncogen K-ras, sobreexpresión del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidermal), cildina D1 y el gen antiapoptótico BCL2. (20). Los principales genes supresores de tumor que se encuentran alterados incluyen a p53 (90% en SCLC; 50% NSCLC), Rb (90% SCLC; 20% NSCLC) y p16 (50% NSCLC; 1% SCLC), y recientemente se encontró la expresión del gen WT1 (Tumor de Wilms) en líneas celulares de cáncer de pulmón (45%).⁵⁻⁷

Nuevas alternativas de tratamiento

El tratamiento tradicional para cáncer pulmonar se basa en el uso de métodos como la cirugía, radioterapia y quimioterapia; sin embargo, el

cáncer de pulmón sigue siendo una enfermedad sumamente agresiva, en la que menos del 15% (10-13%) de los pacientes diagnosticados con esta neoplasia tienen una sobrevivencia mayor a los cinco años, lo que representa la tasa de sobrevida más baja para los tipos de cáncer, asimismo, más del 80% de los casos no responden favorablemente a las terapias convencionales.

La causa más importante del bajo grado de recuperación en cáncer de pulmón se debe a la alta tasa de frecuencia de metástasis previa al diagnóstico.

En el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cerca de dos tercios de los pacientes son inoperables como resultado de metástasis; de los pacientes con condiciones operables, el 80% tiene brotes en sitios distantes.

En el cáncer de pulmón de células pequeñas, la metástasis se presenta en la mayoría de los pacientes, el hígado es el sitio de metástasis en el 10 al 34% de los casos, y en primer lugar está la metástasis al cerebro.⁸

Debido al serio problema de salud pública que representa el cáncer pulmonar y gracias a los avances que se han presentado en la biología molecular en los últimos años, se ha incursionado en el desarrollo de la terapia génica para el tratamiento de esta neoplasia.

Terapia génica

La terapia génica es un procedimiento terapéutico en el que un gen(es) o

fragmento génico se introduce intencionalmente en las células somáticas humanas. Existen dos estrategias generales: la terapia génica *in vivo*, en la que los genes se introducen directamente a las células blanco en el cuerpo; y en la terapia génica *ex vivo* las células blanco son modificadas genéticamente fuera del cuerpo y posteriormente son reimplantadas.

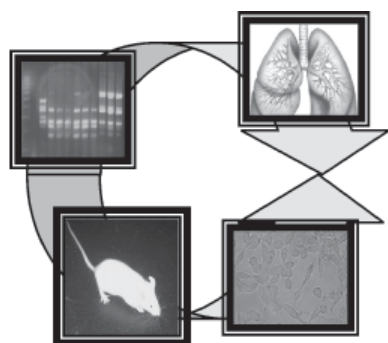


Fig. 3. Terapia génica.

cer de pulmón se dificulta, ya que ésta es una enfermedad multifactorial y existen múltiples defectos genéticos, por lo que se han propuesto diversas alternativas como: estimular al sistema inmune, la transferencia de genes suicidas, la inactivación de oncogenes, el reemplazamiento de genes supresores de tumor defectuosos y la transferencia de genes pro-apoptóticos.¹⁰

Estimulación del sistema inmune. Este tipo de terapia se basa en la activación del sistema inmune del paciente: se logra una regresión

Tabla I. Estrategias de terapia génica en cáncer pulmonar

- Estimulación del sistema inmune
- Transferencia de genes suicidas
- Inactivación de oncogenes
- Reemplazo de genes supresores de tumor
- Transferencia de genes pro-apoptóticos

tumoral, mediante la administración de citocinas, como las interleucinas (IL) -2, 4, 6, 7, 12, factor estimulador de colonia de macrófago granulocito (GM-CSF), factor necrosante de tumor- α (TNF- α), interferón- α (IFN- α) e IFN- γ ; sin embargo, su uso en humanos se ha limitado debido a su toxicidad.⁹

Transferencia de genes suicidas. Se basa en la transducción de un gen capaz de convertir un compuesto no tóxico en un metabolito tóxico capaz de matar selectivamente a las células tumorales.

Los dos genes más utilizados para este tipo de terapia son la timidina kinasa del virus herpes simple (HSV-tk) y el gen de la citosina desaminasa. En un modelo murino de cáncer de pulmón con metástasis al hígado y utilizando este tipo de terapia se logró una regresión significativa del tumor y una prolongación de la supervivencia.⁹

Inhibición de oncogenes. Este tipo de terapia se basa en la identificación e inhibición de aquellos genes críticos para el desarrollo de una carcinogénesis. Los oncogenes de la fa-

milia ras son de los más comunes activados en cáncer de pulmón y, por lo tanto, son blanco para este tipo de terapia, otro gen potencial que se ha estudiado es el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-Ir).

Entre las estrategias para la inhibición de oncogenes se encuentran: el uso de oligonucleótidos antisentidos (degradación del RNAm del oncogen), RNA de interferencia (RNAi) y ribozimas (corte directo del RNAm del oncogén).⁹

Genes supresores de tumores. Otra estrategia de terapia génica se basa en trabajar en la restauración de los genes supresores de tumor que se encuentran mutados en cáncer pulmonar, para restaurar las vías de crecimiento normal y proliferación celular.

Uno de los genes más mutados (50-70% en pacientes con cáncer de pulmón) es el p53, los productos de los genes p16 y retinoblastoma (Rb) también han mostrado que inhiben el crecimiento tumoral en modelos animales.⁹

Transferencia de genes pro-apoptóticos. Entre los genes candidatos para este tipo de terapia se encuentran los genes de la familia de Bcl-2, los cuales son importantes en la regulación de apoptosis. Otro gen que induce apoptosis es el gen fas, el cual, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, está relacionado con una mayor supervivencia. También puede lograrse apoptosis suprimiendo inhibidores como el factor nuclear kB (NF-kB).⁹

Métodos para la transferencia de genes

Muchos sistemas se han utilizado para la administración de genes en el tratamiento de cáncer, como adenovirus, adenovirus asociados, poxvirus y virus herpes simple, pero todos éstos pueden provocar una respuesta inmune contra el vector, de manera que se requiera utilizar diferentes cepas o diferentes rutas de administración.

Una técnica de transferencia génica ideal debe de ser no tóxica para el organismo y con una alta eficiencia para transfectar diferentes tipos de células con uno o más genes, en donde la transferencia sea un proceso selectivo.⁹

Deliberación génica por la técnica de aerosol

La mayoría de las drogas y complejos de DNA-vectores se han administrado por las vías convencionales: oral o intravenosa, pero la biodistribución de las drogas por medio de estas estrate-



Fig. 4. Transferencia de genes en cáncer pulmonar.

gias es diseminada y la cantidad de la misma que se deposita en el pulmón es baja. Otro aspecto importante a considerar en estos tipos de sistemas es la toxicidad que se observa después de una inyección.

La habilidad para expresar transgenes de una manera selectiva en el pulmón facilitaría el desarrollo de la terapia génica para una variedad de enfermedades humanas.

La administración de una terapia génica y drogas quimioterapéuticas por un sistema de aerosol representa una tecnología con futuro para lograr que los productos lleguen específica y uniformemente al pulmón.⁹

Si se utilizan liposomas catiónicos administrados por una vía aérea en aerosol, se muestran las siguientes ventajas: los liposomas catiónicos median eficientemente la transfección de células que no se dividen, esto es importante porque las células epiteliales del tracto respiratorio son muy diferenciadas y se dividen muy despacio o no del todo; en segundo lugar, los liposomas no son infecciosos ni inmunogénicos.

El polímero catiónico más utilizado para la deliberación génica por aerosol es la polietilenamina (PEI), la cual favorece los altos niveles de expresión de un transgen en pulmón con una toxicidad y respuesta de citocinas mínima y sin un fenómeno de inflamación aguda.

La polietilenamina (PEI) es un polication capaz de condensar DNA y protegerlo de la degradación por DNAsas, así como de liberarlo *in vitro*

e *in vivo*, este polímero forma complejos poliiónicos con el DNA al establecer interacciones electrostáticas cooperativas entre sus grupos amonio con los grupos fosfato del DNA; además se pueden lograr altos niveles de expresión de un gen, si a éste compuesto se le adiciona albúmina humana, albúmina de suero murina, ovalbúmina e IgG humana.¹⁰

Los complejos poliiónicos tienen un problema de solubilidad debido a la neutralización de cargas, para resolver el problema este tipo de compuestos se unen a un polímero no iónico soluble en agua: polietilenglicol (PEG), resultando en un incremento en la solubilidad, una disminución en la citotoxicidad y un incremento en la eficiencia de transfección.¹⁰

Por medio de este tipo de sistema se han logrado obtener resultados de efectos anti-tumorales en dos diferentes modelos de cáncer de pulmón utilizando el gen supresor de tumor p53, lográndose una reducción significativa en el tamaño de los tumores y un incremento de un 50% en la supervivencia.¹⁰

Referencias

1. Kirsch Ilan R. 1997. Genetics of human cancer: pathogenesis and diagnosis Keystone, Colorado, January 27-February 2, 1997. Biochimica et Biophysica Acta 1333 R1-R7.
2. Minna John D., Roth Jack and Gazdar Adi F. 2002. Focus on lung cancer. Cancer cell., 1:49-52.

3. Beckett W.S.1993. Epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med; 14:1; 1-15.
4. Medina Morales Frumencio, Flores Salazar Margarita., García-Sancho Cecilia., Franco M. Francisco. 2002. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000.. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx.,15 : 149-152.
5. Fong, K.M., Sekido,Y., Minna, J. D. 2001. The molecular basis of lung carcinogenesis. In the molecular basis of human cancer, W.B. Coleman and G.Tsongalis. eds.p.p. 379-405.
6. Zochbauer-Muller, S., Gazdar A. F, Minna J. D. 2002. Molecular Pathogenesis of lung cancer. Annu.Rev.Physiol.64:681-708.
7. Yosuke Oji,Miyoshi Shinchiro, Maeda Hajime, et al. 2002, Overexpression of the Wilm's tumor gene WT1 in de novo lung cancers. Int J. Cancer.100: 297-303.
8. Kwong Yok-Lam., Chen Shu-Hsia., Kosai Ken., Finegold Milton and Savio L,C.1997. Combination therapy with suicide and cytokine genes for hepatic metastases of lung cancer.Laboratory and animal investigations.Chest 112(5) :1332-1337.
9. Swisher Stephen, Roth Jack. 2000. Gene Therapy in Lung Cancer. Current Science Inc. 2: 64-70.
10. F. M. Orson., Song L., Gautam A., Densmore C. L., Bhogal and BM Kinsey. 2002. Gene delivery to the lung using protein/polyethylenimine/plasmid complexes. Gene Therapy, 9: 463-471.