

## Neurocirugía molecular

*Jaime G. Gómez, M.D.\**

Utilizando técnicas de ingeniería molecular se han diseñado métodos de transferencia genética por medio de retrovirus. Para conseguir una integración estable se requiere la síntesis dinámica del DNA tal como ocurre en la reproducción celular. La introducción de un gene infeccioso dentro de una célula tumoral ocasiona la proliferación de partículas de retrovirus, las cuales penetran la síntesis del DNA, modifican la célula tumoral y la hacen susceptible al tratamiento con drogas antivirales.

La técnica de Ingeniería genética utiliza retrovirus para llevar genes al interior de las células mediante un proceso llamado "traducción". Los retrovirus portan el código genético en el ácido ribonucleico (RNA). Cuando el retrovirus penetra en las células, el RNA se convierte en DNA, el cual se mezcla con el DNA de la célula tumoral.

Para crear el vector de retrovirus es necesario eliminar el mecanismo de reproducción del virus para evitar la infección del huésped. Luego se utilizan genes de otras moléculas o virus como el herpes simple para introducirlo dentro del vector de fibroblasto murino.

Basados en el sistema anterior, Culver y col., de la sección de inmunología celular del Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos, iniciaron una serie de experimentos en ratones a los cuales inyectaron por vía subcutánea células de fibrosarcoma mezcladas con vectores retrovirales. Utilizaron como controles células de fibrosarcoma mezcladas con genes resistentes a la neomicina.

Tres días después del implante se observó crecimiento tumoral. Se empezaron a tratar los ratones con Ganciclovir (GCV) por vía intraperitoneal. En el grupo control los tumores continuaron creciendo. En los animales inyectados con el complejo de células tumorales y vectores retrovirales tratados con GCV los tumores desaparecieron.

Culver y col. prosiguieron sus experimentos con ratas Fisher con gliomas implantados en el hemisferio cerebral derecho. Utilizando técnicas estereotácticas se inyectaron los gliomas con vectores retrovirales con genes del virus herpes simple, los cuales iniciaron la producción de la enzima timidina kinasa. Después de cinco días se inició el tratamiento con GCV intraperitoneal (Fig. 1).

En los controles inyectados con solución salina intraperitoneal los tumores continuaron creciendo y todos los animales murieron al cabo de 35 días. Por el contrario, en 11 de 14 ratas inyectadas con el complejo de fibroblastos modificados, los tumores desaparecieron macro y microscópicamente. Las ratas sobrevivieron más de 100 días.

Otros experimentos realizados en primates no mostraron signos de toxicidad con la inyección del complejo de fibroblastos murinos con vectores retrovirales con genes del virus herpes simple.

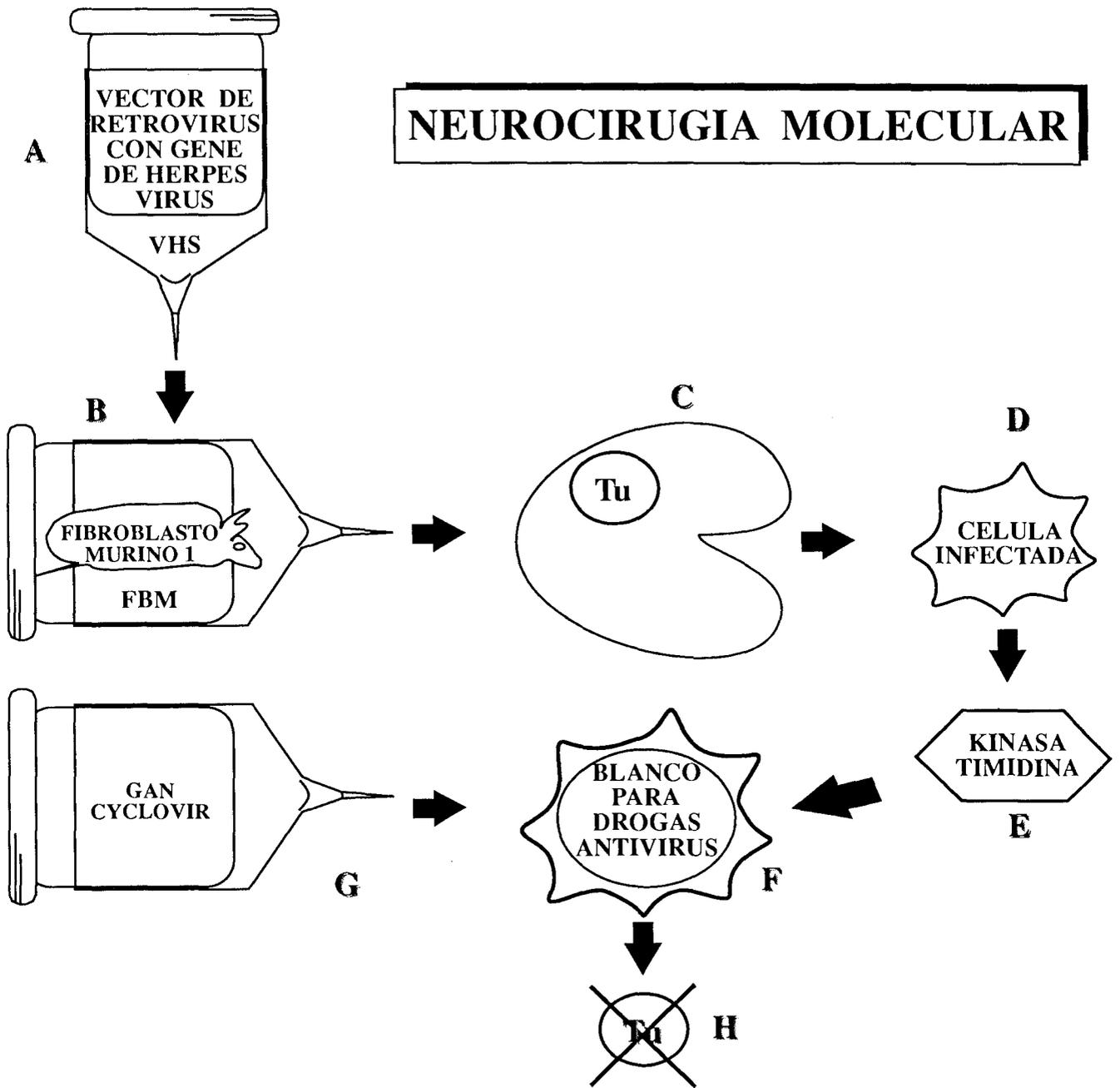
Basado en estos trabajos, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos aprobó la iniciación del tratamiento experimental de los glioblastomas humanos.

Es muy satisfactorio poder informar sobre los resultados iniciales del tratamiento experimental de los tumores cerebrales malignos. Nuestra experiencia personal se remonta a los años setenta cuando en colaboración con el Académico Guillermo Muñoz Rivas, del Instituto Nacional de Salud de Colombia, realizamos en esta institución y luego en el Instituto Neurológico de Colombia, con mis colaboradores, una serie de investigaciones con el modelo experimental de tumor cerebral.

Nuestras ideas sobre el desarrollo de la inmunoterapia celular han culminado con el excelente informe de Culver y col. Las técnicas de ingeniería genética utilizadas han hecho posible por primera vez ofrecer esperanzas a las personas con tumores cerebrales malignos. Es muy posible que estas investigaciones abran el camino para tratar otras formas de cáncer de otras regiones del organismo.

\* Miembro de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, director emérito del Instituto Neurológico de Colombia, co-profesor de cirugía neurológica, Universidad de la Florida, profesor asociado de ortopedia y rehabilitación, Universidad de Miami, Neurocirujano del Hospital Holy Cross, Ft. Lauderdale, Florida, EE.UU. de Norteamérica.

# NEUROCIRUGIA MOLECULAR



**Figura 1.**

- A y B. Los fibroblastos murinos (FBM) son inoculados con vectores retrovirales con genes del virus herpes simple (VHS).
- C. Gliomas experimentales en ratas Fisher son inyectados con técnica estereotáctica con el complejo de FBM + vectores retrovirales + genes del virus herpes simple.
- D. El complejo de FBM infecta las células tumorales.
- E. Se inicia la producción de la enzima timidina-quinasa (T-K).
- F. La enzima T-K convierte la célula tumoral en blanco susceptible a las drogas antivirales:
- G. Tratamiento con Gancyclovir.
- H. El tumor maligno desaparece.

Una de las mayores frustraciones de la práctica de la cirugía neurológica ha sido el tratamiento de los glioblastomas. Hasta ahora el diagnóstico tenía un pronóstico fatal a corto plazo: ni la resección quirúrgica extensa, diversas formas de radioterapia o la quimioterapia pueden detener el crecimiento progresivo de estos neoplasmas. La supervivencia de los enfermos se mide en semanas con promedio de 52 en los mejores casos.

La elección de los tumores cerebrales malignos para hacer las investigaciones de inmunoterapia radica en el privilegio inmunológico del cerebro. Tienen la ventaja, además de ser neoplasias localizadas, sin diseminación por metástasis extracranianas, posiblemente porque el crecimiento del tumor produce hipertensión endocraneana y los enfermos fallecen de hernias cerebrales con compresión de las estructuras vitales antes de alcanzar el tamaño necesario para producir metástasis.

Por otra parte, las neuronas no tienen reproducción activa en contraste con la multiplicación anormal de las células neoplásicas. En esta forma se puede actuar sobre las células neoplásicas sin alterar las neuronas. Cuando se logra interferir la replicación mitótica del DNA infectando las células tumorales con partículas retrovirales, las células se comportan como infecciones virales y desaparecen con el tratamiento con drogas antivirales, lo cual finalmente conduce a la desaparición del tumor y a la curación del sujeto. Esperamos que estas ideas sean acogidas y desarrolladas por nuestros investigadores y se establezcan los protocolos para la investigación clínica en forma coordinada, con el objeto de curar una afección hasta ahora incurable e iniciar el camino para la derrota del cáncer.

### Resumen

Se hace un informe del trabajo desarrollado por Culver y col. del laboratorio de inmunología celular del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos publicado en junio de 1992 en la revista *Science*.

Por primera vez se ha obtenido la curación de tumores cerebrales malignos experimentales mediante técnicas de ingeniería genética. Estos resultados señalan el comienzo de una nueva era para los enfermos con tumores cerebrales malignos. Es posible que este sea el camino para la curación del cáncer.

### Palabras claves

Tumores cerebrales  
Glioblastoma  
Inmunoterapia celular  
Ingeniería genética

### BIBLIOGRAFIA

1. CULVER, K. W.; RAM, Z; WALLBRODGE, S., et al.: In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. *Science*, 1992; 256: 1550-1552.
2. GOMEZ, J.G.; RUIZ, E.: Inmunoterapia de tumores cerebrales malignos. *Neurol Colombia*, 1978; 2: 106-109.
3. GOMEZ, J.G.; ANDRADE M.; VELANDIA, F.: Inmunoterapia de tumores cerebrales. I parte: Tumores cerebrales experimentales inducidos por virus de sarcoma aviar. *Neurol Colombia*, 1978; 2: 204-210.
4. GOMEZ, J.G.; ANDRADE, M.; VELANDIA, F.: Inmunoterapia de tumores cerebrales. II parte: Inmunoterapia de tumores cerebrales experimentales según el método de Bonilla-Naar. *Neurol Colombia*, 1978; 2: 234-239.
5. GOMEZ, J.G.; RUIZ, E.; VELANDIA, F.: Inmunoterapia de tumores cerebrales. III parte: Inmunoterapia de glioblastomas según el método de Bonilla-Naar. *Neurol Colombia*, 1978; 2: 240-243.
6. GOMEZ, J.G.; ANDRADE, M.; VELANDIA, F.: Tratamiento de tumores cerebrales experimentales. *Neurol Colombia*, 1980; 4: 477-480.