



Revisión de literatura sobre los virus con posible capacidad oncolítica para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Bacteriología y Laboratorio Clínico  
Bogotá, Noviembre de 2018



Revisión de literatura sobre los virus con posible capacidad oncolítica para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Lorena Buitrago Mejía

Proyecto de grado para optar al título de  
Bacteriólogo y laboratorista clínico

Edith del Carmen Hernández MSc

Asesor Interno

Mauricio Humberto Rodríguez Panduro Biólogo Esp.

Asesor Externo

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Bacteriología y Laboratorio Clínico  
Bogotá, Noviembre de 2018

## **DEDICATORIA**

A Dios por sus inesperados milagros.

A mi hijo por su comprensión ante mi ausencia.

A mi esposo por tanto amor.

A la memoria de mis padres, que de seguro estarían muy orgullosos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, especialmente a mis asesores de tesis, la profesora Edith del Carmen Hernández por su orientación y apoyo, el profesor Mauricio Humberto Rodríguez por su interés y por sembrar en mí la pasión por este proyecto. A los profesores que a lo largo de la carrera demostraron dedicación al impartir el conocimiento.

A mi familia por su amor, apoyo, comprensión y paciencia. A mis amigas Nicol y Camila por su apoyo, amistad y palabras de aliento en cada contratiempo transcurrido en la realización del presente trabajo.

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO .....	2
2.1 Planteamiento del Problema.....	2
2.2 Justificación .....	3
3. OBJETIVOS.....	4
3.1 GENERAL.....	4
3.2 ESPECÍFICOS.....	4
4. ANTECEDENTES .....	5
5. MARCO TEORICO.....	8
5.1 Virus oncolíticos. ....	8
5.1.1 Mecanismo de acción de los virus oncolíticos .....	9
5.1.2 Usos actuales de los virus oncolíticos .....	12
5.2 Definición de cáncer .....	16
5.3 El Cáncer de mama .....	18
5.3.1 Definición del cáncer de mama.....	18
5.3.2 Epidemiología del Cáncer de mama .....	18
5.3.3 Clasificación molecular del Cáncer de mama .....	22
5.3.4 Cáncer de mama HER2 Positivo.....	23
5.3.5 Tratamiento para el Cáncer de mama .....	24
5.3.5.1 Tratamiento farmacológico tradicional .....	24
5.3.5.2 Tratamiento con virus oncolíticos .....	26
6. METODOLOGÍA .....	29
6.1 Diseño Metodológico .....	29
6.2 Procedimientos .....	29
6.2.1 Búsqueda de la información.....	29
6.2.2 Recolección de la información .....	29
6.2.3 Análisis de la información .....	29
7. RESULTADOS.....	30
7.1 Año de Publicación.....	30
7.2 Tipo de publicación .....	31

7.3	País de publicación .....	32
7.4	Tema de las publicaciones .....	33
7.5	Virus empleados en investigación para el tratamiento del cáncer....	34
7.6	Uso de los virus oncolíticos en Cáncer de mama y otros tipos de cáncer .....	35
7.7	Tipos de virus oncolíticos empleados en investigación para cáncer de mama.....	36
7.8	Mecanismos de acción de los virus del herpes simplex para cáncer de mama.....	37
7.9	Mecanismos de acción de los adenovirus para cáncer de mama.....	39
8.	DISCUSIÓN .....	41
9.	CONCLUSIONES .....	44

## **TABLA DE ILUSTRACIONES**

<b>Figura 1.</b>	Resumen generalizado de los mecanismos de acción de los virus oncolíticos. ....	11
<b>Figura 2.</b>	P14 incrementa la replicación, diseminación y activación de VSV. ....	15
<b>Figura 3.</b>	Particularidades de la célula cancerígena. ....	17
<b>Figura 4.</b>	Incidencia del cáncer de mama en América latina. ....	19
<b>Figura 5.</b>	Mortalidad del Cáncer de mama en América latina. ....	20
<b>Figura 6.</b>	Prevalencia del Cáncer de mama en América latina. ....	21
<b>Figura 7.</b>	Protocolo de manejo de pacientes cáncer de seno.....	24
<b>Figura 8.</b>	Distribución de los documentos analizados según el año de publicación. ....	30
<b>Figura 9.</b>	Distribución de los documentos analizados según tipo de publicación. ....	31
<b>Figura 10.</b>	Distribución de los documentos analizados según país de Publicación. ....	32
<b>Figura 11.</b>	Distribución de los documentos analizados según su tema. ....	33
<b>Figura 12.</b>	Distribución de los documentos analizados según los virus empleados para el tratamiento del Cáncer. ....	34

<b>Figura 13.</b> Distribución de los documentos analizados según el uso de los virus oncolíticos en Cáncer de mama y otros tipos de cáncer.....	35
<b>Figura 14.</b> Distribución de los documentos analizados según tipos de virus oncolíticos empleados en cáncer de mama.....	36
<b>Figura 15.</b> Distribución de los documentos analizados sobre los mecanismos de acción en HSV para cáncer de mama .....	38
<b>Figura 16.</b> Distribución de los documentos analizados sobre los mecanismos de acción en adenovirus para cáncer de mama.....	40

### **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Propiedades de los virus en ensayos clínicos.....	12
<b>Tabla 2.</b> Tratamientos disponibles para el cáncer de mama HER2 positivo.	25
<b>Tabla 3.</b> Compilación de los ensayos en fase 1 con virus oncolíticos en monoterapia. ....	27
<b>Tabla 4.</b> Compilación de los ensayos en fase 1 y 2 con virus oncolíticos como coadyuvante terapéutico. ....	28
<b>Tabla 5.</b> Mecanismos empleados en el virus del herpes simple para Cáncer de mama.....	37
<b>Tabla 6.</b> Mecanismos empleados en adenovirus para Cáncer de mama. ....	39

# **REVISIÓN DE LITERATURA SOBRE LOS VIRUS CON POSIBLE CAPACIDAD ONCOLÍTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO**

## **RESUMEN**

Los virus oncolíticos son virus naturales o genéticamente modificados que tienen la capacidad de infectar las células cancerígenas, replicarse dentro de ellas causando su destrucción y de esta manera estimular la respuesta antitumoral del huésped.

Por otra parte el cáncer de mama es de gran importancia en salud pública con un número de casos que crece a través del tiempo. Dentro de su clasificación se encuentra el cáncer de mama HER2 positivo que es de mal pronóstico, agresivo y de alto grado histológico alto, que incrementa con el diagnóstico tardío.

En esta revisión bibliográfica se recopiló información significativa sobre los virus oncolíticos y su posible empleabilidad en el tratamiento de cáncer de mama, descripción de su potencial, y los diferentes mecanismos de acción que los hacen agentes biológicos excelentes en terapias anti cáncer. Los resultados arrojan que la mayoría de investigaciones con virus oncolíticos se realizan en EEUU, y los virus más empleados para ensayos cáncer de mama son el virus del herpes simplex con un 31% y el adenovirus con un 13%; estos virus modificados permiten activar el sistema inmune, aumentar la selectividad hacia la célula tumoral, promover la creación de anticuerpos contra un blanco específico, ser útiles como marcadores de seguimiento, entre otros. Con esta revisión de literatura se espera motivar a los investigadores a incrementar sus ensayos no solo con otros virus oncolíticos sino también con diferentes blancos terapéuticos en el cáncer de mama que permitan ampliar las opciones terapéuticas en los pacientes, en especial el cáncer de mama HER2 positivo. Que si bien, de acuerdo a esta revisión para cáncer de mama HER2 positivo no hay una muestra representativa de experimentos que ayuden a concluir si es o no factible una alternativa terapéutica con virus oncolíticos.

### **Palabras clave**

Cáncer, Respuesta inmune, Virus oncolíticos.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La presente investigación se refiere al tema de virus oncolíticos, que se define como aquellos virus silvestres o genéticamente modificados que tienen la capacidad selectiva de infectar células cancerígenas convirtiéndose así en un prometedor tratamiento complementario contra el cáncer.

La característica principal de estos virus es que no infectan células sanas y por tanto producen una sintomatología leve en los pacientes que han sido tratados, estos virus oncolíticos ya han sido empleados en varios países, para diferentes tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de piel, próstata entre otros. Si bien estos virus oncolíticos son prometedores y lo han demostrado diversos ensayos clínicos en fase 2 y 3, es necesario encontrar otros virus candidatos para otros tipos de cáncer.

La investigación de virus oncolíticos se realizó por el interés de proponer un virus con potencial infectante en células cancerígenas diferentes a los reportados en la literatura.

Por otra parte, realizar una revisión sobre virus oncolíticos de interés para toda la comunidad científica y dejar un precedente que motive más ensayos e investigación para cánceres con mayor incidencia y mortalidad existentes en Colombia, tal como lo es el cáncer de mama HER2 positivo

La investigación se realiza con una recopilación bibliográfica teniendo en cuenta los artículos más representativos experimentalmente y que aportan información significativa sobre cáncer de mama y la terapia génica con virus oncolíticos.

Con esta revisión de literatura se pretende ampliar la información sobre los mecanismos de los virus oncolíticos, y como estos pueden ser empleados en los diferentes tipos de cáncer y como de alguna manera esta terapia con virus oncolíticos podría favorecer como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer de mama.

## **2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **2.1 Planteamiento del Problema**

El cáncer es una de las mayores causas de muerte en el mundo. Aun cuando los avances científicos y la tecnología han permitido su detección temprana con un diagnóstico oportuno, esta enfermedad persiste.

En Colombia, el cáncer de mama se perfila como un problema de salud pública debido a que por su causa anualmente fallecen 2.649 mujeres<sup>1</sup>. Si bien las diferentes estrategias de salud pública en la detección temprana mejora de alguna manera su pronóstico no es suficiente ya que existen otros factores predisponentes que determinan su agresividad y su presentación clínica determina el protocolo a seguir para su tratamiento. Su correcto diagnóstico clasifica su estadio en cáncer de mama invasivo y no invasivo, siendo el primero tratado por medio de cirugía y radioterapia, y el segundo con quimioterapia<sup>2</sup>.

Por otra parte los pacientes con cáncer de mama que presentan amplificación de HER2 positivo presentan generalmente una forma más agresiva de cáncer, además de una mayor resistencia a tratamientos convencionales<sup>3,4</sup>. Sin embargo, son pacientes que responden mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el dominio extracelular del receptor Her2 positivo, aumentando la tasa de supervivencia de los pacientes<sup>2,4</sup>.

Los tratamientos convencionales presentan efectos adversos que disminuyen significativamente la calidad de vida de los pacientes, así mismo y los tratamientos combinados donde se integra la quimioterapia con coadyuvantes como el trastuzumab<sup>2,3,4</sup> que si bien es usualmente bien tolerado por la mayoría de los pacientes tiene otros efectos adversos como lo son cardiotoxicidad, alto riesgo de infiltración pulmonar, cefalea, artralgia, fatiga, nasofaringitis, diarrea, pirosis y náusea, vómito, tos y edema, entre otros<sup>5</sup>. Si se recopila los efectos adversos de los tratamientos convencionales con los de los coadyuvantes se convertiría en una lista de razones por las cuales el paciente pierda la adherencia al tratamiento y la esperanza de superar la enfermedad.

## **2.2 Justificación**

Actualmente en Colombia no se emplea como coadyuvante terapéutico la inmunoterapia con virus oncolíticos, en diferentes partes del mundo se han potencializado virus por medio de la ingeniería genética con el fin de que su célula blanco sea únicamente la célula tumoral y que a su vez estimule la respuesta inmunológica antitumoral propia del paciente para que su actividad anticancerígena resulte más eficiente; las industrias farmacéuticas internacionales ya cuentan con estas formulaciones basadas en virus oncolíticos que han dado buen resultado en Melanomas hasta tercer grado y cáncer de próstata, entre otros que se encuentran en ensayos clínicos.

Partiendo de todos estos hallazgos se hace necesario e importante encontrar virus que de manera natural contengan proteínas de unión específica a ligandos de las células tumorales. Los ensayos clínicos resultan costosos, toman tiempo y conllevan un riesgo por las características biológicas propias de los virus. Teniendo en cuenta también que hay una escasez de información centralizada respecto a virus oncolíticos y sus diferentes mecanismos de infección dentro de la célula tumoral.

De modo que es necesario encontrar nuevos coadyuvantes que estimulen el sistema inmune del paciente y combata el cáncer con un mínimo de efectos adversos que no le generen una carga a los tratamientos convencionales como la radioterapia y la quimioterapia que siempre serán los tratamientos en primera instancia en la lucha contra el cáncer.

La investigación documental pretende recopilar la información más relevante que oriente los posibles resultados en ensayos clínicos y sentar un precedente que despierte la atención de los investigadores para su estudio y sumir en la búsqueda de virus que puedan ser tenidos en cuenta por su posible tropismo en bioensayos y posteriormente tenidos en cuenta como alternativas terapéuticas en cáncer que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de esta manera reducir la mortalidad a causa del cáncer de mama HER2.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

Recopilar información relevante sobre los virus oncolíticos y analizar su empleabilidad terapéutica para cáncer de mama

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Describir el potencial de los virus oncolíticos y usos actuales en diferentes tipos de cáncer expuestos en la literatura científica.
- Especificar los diferentes mecanismos de acción de los virus oncolíticos.
- Proponer virus candidatos con posible capacidad oncolítica para cáncer de mama HER2 positivo conforme a la información recopilada.

#### **4. ANTECEDENTES**

Arrese y colaboradores<sup>6</sup> (2005) realizan una revisión en la literatura sobre el tratamiento de los gliomas mediante virus oncolíticos, esta recopilación reafirma la necesidad de encontrar y emplear nuevas alternativas terapéuticas para este tumor primario del sistema nervioso central que es frecuente en adultos. Arrese y González realizan diferentes comparaciones entre los virus oncolíticos más empleados como el Herpes virus, adenovirus, reovirus y sus mecanismos de virulencia que los hacen selectivos a diferentes mutaciones tales como p53 y pRB.

En Colombia, Guerrero y colaboradores<sup>7</sup> (2006) de la Universidad Nacional ha realizado diferentes estudios con Rotavirus y su relación con las proteínas de choque térmico HSC70, las cuales están aumentadas en los procesos cancerígenos. Sus estudios han comprobado cómo estas proteínas interactúan con la proteína VP6 del rotavirus por medio de una unión específica involucrada en la entrada del virus a la célula huésped. Este estudio pilar abre caminos hacia la investigación de otros virus con la capacidad de infectar líneas celulares cancerígenas.

Kelly y colaboradores<sup>8</sup> (2007) recopila una información muy importante de cómo nace el concepto de virus oncolítico, como a través del tiempo este concepto adquiere más importancia y clave terapéutica para diferentes tipos de cáncer en el mundo. Los primeros informes de casos enfatizaban la regresión de los carcinomas durante las infecciones de virus adquiridas naturalmente, proporcionando la base para los ensayos clínicos en los que se usaban fluidos corporales que contenían virus humanos o animales para transmitir infecciones a pacientes con cáncer. Muy a menudo los virus fueron detenidos por el sistema inmune del huésped y no lograron afectar el crecimiento tumoral, pero a veces, en pacientes inmunosuprimidos, la infección persistía y los tumores retrocedían.

Merchán y colaboradores<sup>9</sup> (2011) de la universidad de Miami en su revisión emplearon 18 artículos donde en su mayoría trataban sobre la viroterapia con virus del Herpes simplex y Adenovirus. En el desarrollo de su revisión exponen los mecanismos de acción del virus y su empleabilidad en

diferentes ensayos en cáncer de pulmón y páncreas. Donde concluyen la necesidad de estudiar más estos virus y que su principal ventaja es la selectividad hacia las células tumorales, manteniendo así la integridad de las células sanas.

Ramos y colaboradores<sup>10</sup> (2013) publicó en la Revista Colombiana de Cancerología el artículo características clínicas y mortalidad en pacientes con cáncer de mama avanzado donde analizó la información de la Clínica Oncocare en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de julio de 2012 con un total de 314 pacientes. Donde la edad media de los pacientes era de 54.9, el 13.3% correspondía a Her2 positivos, 39 pacientes sufrieron recaída y 29 con evento de muerte aun con tratamiento convencional. Ramos destaca en su publicación que en Colombia la presentación inicial sigue siendo en estados avanzados.

Rodríguez y colaboradores<sup>11</sup> (2014) del instituto Nacional de Cancerología en su revisión sobre "Terapia génica para el tratamiento del cáncer" aborda las diferentes metodologías desarrolladas para el diseño de una terapia génica contra el cáncer, abordadas desde contextos biológicos, y su aplicación clínica. Rodríguez exalta la eficacia terapéutica con una menor toxicidad usando virus como coadyuvante en el cáncer de mama en sus diferentes estadios.

El desarrollo de la biotecnología como método *in silico* para la investigación del desempeño de genes y proteínas permite hacer experimentación con menos riesgos, mejor desempeño y con un sinnúmero de posibilidades. De esta manera un trabajo muy importante que pone toda la atención en la importancia de los virus oncolíticos, es el expuesto por Cho y colaboradores<sup>12</sup> (2015) denominado "investigación bioinformática en especificidad y seguridad de virus oncolíticos" el objetivo del trabajo fue crear tecnología básica para el desarrollo óptimo de virus oncolíticos seguros usando herramientas bioinformáticas, la construcción de una base de datos web especializada en virus oncolíticos y el análisis filogenético de 32 cepas de adenovirus dirigidas hacia CD46. Este estudio demostró que el MSA (alineamiento de múltiples secuencias) y el análisis filogenético pueden ser útiles métodos bioinformáticos para estudiar las características genómicas de los virus oncolíticos, y ser tenidos en cuenta como referencia para posteriores análisis.

La bioinformática y la metagenómica en combinación han permitido descubrir, clasificar y caracterizar nuevos virus; así como lo exponen en el artículo "Editorial: Descubrimiento de virus por metagenómica: las imposibilidades" por Dutilh y Reyes<sup>13</sup> (2017). La caracterización de la ecología viral y la etiología de muchas enfermedades humanas, los comensales virales no patógenos son omnipresentes y la descripción de los viomas ambientales está progresando. Ofreciéndole a la comunidad científica una visión diferente de los virus, resaltando la importancia del viroma humano que consiste en los virus que habitualmente viven dentro del ser humano, y cuales podrían infectarlo. Dutilh y Reyes<sup>12</sup> concluyen en este análisis que estudiar secuencias virales significa trabajar al borde del conocimiento humano y por otra parte Los recientes avances tecnológicos, incluyendo la disminución de los costos de secuenciación del ADN y el desarrollo de nuevos métodos en el análisis metagenómico están haciendo el estudio de las comunidades virales viable para muchos laboratorios de todo el mundo, dejando abierta la invitación a los investigadores para que se motiven hacia el estudio de los virus.

## 5. MARCO TEORICO

### 5.1 Virus oncolíticos.

Los virus oncolíticos comprenden un grupo diverso de agentes biológicos con potencial en terapias contra el cáncer<sup>14</sup>, la mayoría de estos agentes están diseñados usando virus patógenos que infectan naturalmente a humanos<sup>15</sup>, son en general considerados como agentes inmunoterapéuticos para los cuales la efectividad en pacientes depende de la activación de la respuesta inmune antitumoral del huésped, el concepto de virus oncolíticos se originó por reportes clínicos de regresión del cáncer después de que los pacientes adquirieran infecciones virales naturalmente<sup>8,16</sup>; uno de esos casos fue el de la regresión de la leucemia linfocítica en un niño de 4 años tras su infección por varicela, Antes de la aparición de la varicela no estaba recibiendo terapia antileucémica, su hígado y bazo eran enormes y su recuento leucocitario fue extremadamente elevado<sup>8</sup>.

En el 2015 talimogene Laherparepvec (T-VEC, o Imlygic®) se convirtió en el primer virus oncolítico aprobado por la FDA<sup>17</sup>, indicado para el melanoma que consiste en el virus herpes simplex genéticamente modificado. Está indicado para el tratamiento directo de lesiones cutáneas, subcutáneas y nodales que no se pueden extirpar quirúrgicamente. La patogenicidad del virus se ha atenuado mediante la eliminación de genes de neurovirulencia. Estos han sido reemplazados por secuencias que codifican el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos de citocina (GM-CSF). Una vez que el virus se inyecta en una lesión, se cree que se multiplica dentro de las células y causa lisis tumoral<sup>14,15</sup>. El virus también causa la producción local de GM-CSF, de hecho es empleado como estrategia en la modificación genética de los virus como el adenovirus<sup>18</sup>. Las GM-CSF se cree que estimulan el sistema inmune para atacar las células de melanoma. Talimogene puede infectar células sanas, pero está diseñado para no multiplicarse dentro de ellas<sup>19,20</sup>.

Las razones por las cuales el virus del Herpe simplex tipo 1 (HSV 1) es el más empleado en la terapia génica como virus oncolítico se mencionan a continuación: (a) infecta una amplia gama de huéspedes; (b) causa lisis de la célula huésped al final de la replicación viral; (c) tiene un genoma muy grande y, por lo tanto, alberga muchos genes no esenciales, en su mayoría relacionados con la neuroinvasividad que son prescindibles y pueden ser reemplazados durante el proceso de ingeniería recombinante; (d) puede

controlarse con medicamentos antivirales en caso de una replicación incontrolada; y (e) su genoma permanece como un episoma y no se incorpora al genoma del huésped, evitando el riesgo de introducir mutaciones<sup>21</sup>.

Diverso estudios han demostrado la efectividad del HSV, en diferentes tipos de células cancerosas, inclusive en células de cáncer metastásico<sup>22,23</sup>, que en combinación con diferentes promotores aumenta significativamente el efecto citolítico<sup>24,25</sup>; ahora si bien la respuesta inmune juega un papel muy importante en el tratamiento del cáncer, a esto se le apunta en los estudios tanto en modelo de ratón como en pruebas humanas<sup>26,27</sup>. Empleando diferentes estrategias para la generación de anticuerpos que hagan equipo y logren desestabilizar el microambiente tumoral como es el caso del Ac monoclonal VEGFA que actúa como un inhibidor de la angiogénesis<sup>28</sup>.

### **5.1.1 Mecanismo de acción de los virus oncolíticos**

La eficacia de los virus oncolíticos está en la combinación de las células NK con la inmunidad antitumoral establecida. La estimulación del sistema inmune del huésped se da gracias a la liberación de desechos celulares y antígenos virales en el microambiente tumoral<sup>14,15,16,29</sup>.

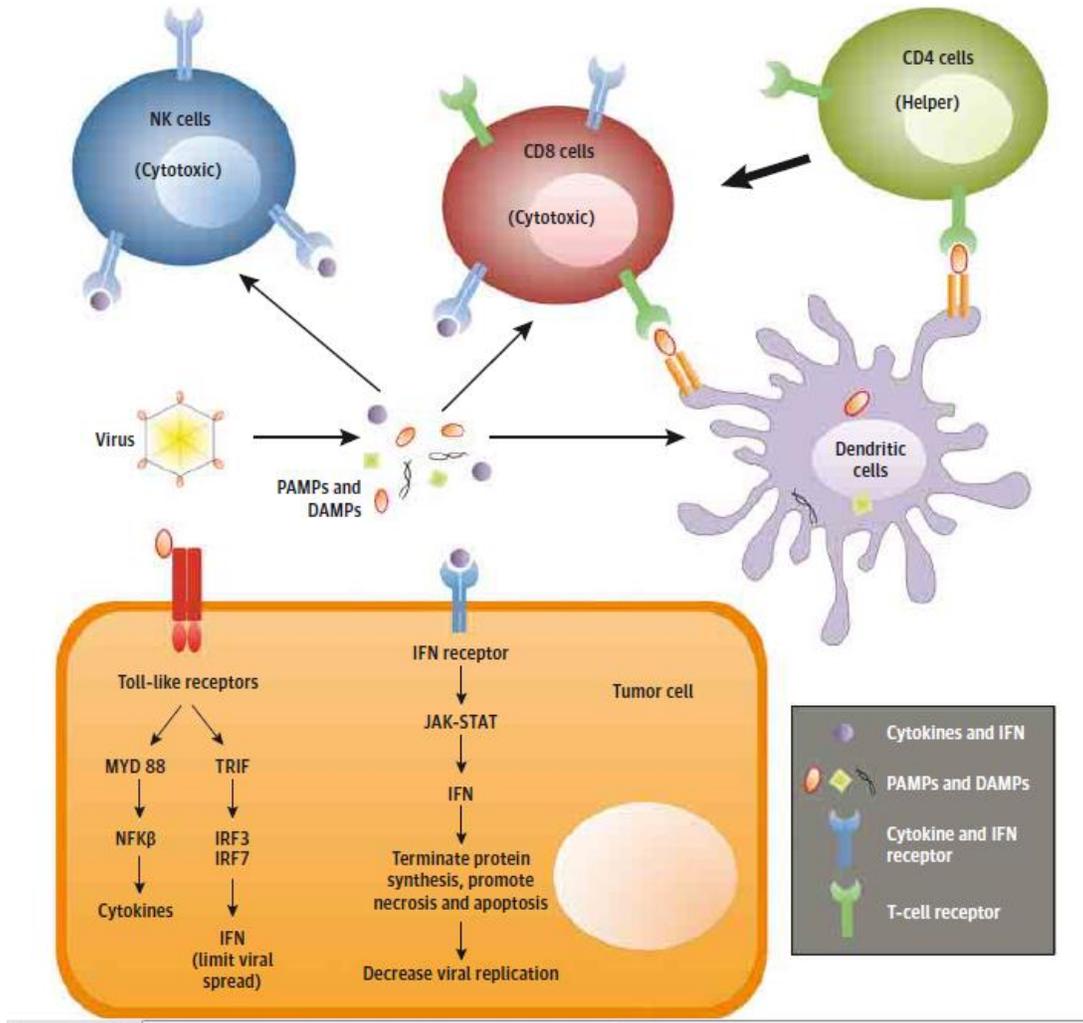
Se cree que la mayoría de los virus oncolíticos funcionan a través de una combinación de lisis de células tumorales y estimulación de la inmunidad innata y adaptativa a través de la presentación de antígenos virales y tumorales<sup>15,16,21</sup>. DAMPs indica patrones moleculares asociados al daño; IFN, interferón; JAK-STAT, transductor de señal de quinasa de Janus y activador de la transcripción; MYD88, gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88; NFK $\beta$ , factor nuclear  $\kappa$ B; NK, asesino natural; PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos; RF, factor regulador de interferón; y TRIF, TIR (receptor de peaje / receptor II-1) que contiene interferón- $\beta$  inductor<sup>14,21,30</sup>. Las características que permiten la activación de los diferentes mecanismos de los virus oncolíticos para infectar la célula tumoral y a su vez activar el sistema inmune del huésped, esto se puede lograr por medio de coestimuladores insertados en virus oncolíticos<sup>31,32</sup>, los mecanismos<sup>14</sup> se resumen en la figura 1.

La selectividad tumoral en la terapia OV es conducida por varios factores:

- 1.** La entrada celular a través de virus específicos por medio de un mecanismo mediado por receptores, un receptor muy expresado en células tumorales. Todo esto se puede conseguir por medio de estrategias tales como: modificando el tropismo por la célula tumoral y de esta manera redirigir los virus hacia los receptores de la superficie de las células tumorales gracias a una proteína adaptadora bioespecífica<sup>14,15,33,34</sup>.
- 2.** Rápida división celular en la célula tumoral, las mutaciones tumorales aumentan esta selectividad de la replicación viral<sup>14,15</sup>.
- 3.** Las deficiencias en la señalización antiviral tipo 1 interferon apoyan la replicación selectiva del virus, y esta replicación dentro del microambiente tumoral conduce a la activación del sistema inmune y adaptativo<sup>14,15,35</sup>.

**Figura 1.** Resumen generalizado de los mecanismos de acción de los virus oncolíticos.

Características que permiten la activación de los diferentes mecanismos de los virus oncolíticos para infectar la célula tumoral y a su vez activar el sistema inmune del huésped



Fuente: Chiocca EA. Oncolytic viruses. Invest New Drugs 2002

### 5.1.2 Usos actuales de los virus oncolíticos

Desde el descubrimiento de las capacidades de algunos virus para infectar células cancerígenas muchos investigadores han adelantado importantes ensayos en diferentes fases que han permitido orientarlos como tratamiento para algunos tipos de cancer<sup>14</sup>.

El virus del herpes desarrollado por ingeniería donde se delecionó ICP34 y ICp47 con incorporación de inmunoestimuladores, ha permitido su buen desempeño en el tratamiento del melanoma, se comercializa como Talimogene laherparverec inyección intratumoral<sup>14</sup>. otros tales como Prostavac que es un virus oncolítico que está basado en la vacuna vaccinia, ya testada en pacientes como inyección intravenosa, en la cuál su modificación consiste en que el virus expresa antígeno específico prostático y otros estimuladores del sistema inmune que permiten que el huésped produzca anti antígeno específico prostático que destruyen las células cancerígenas que los sobreexpresan<sup>14</sup>; el vaccinia virus ha hecho su intervención en diferentes ensayos de laboratorio en células de cáncer de mama, cáncer de colon y en cáncer de mama canino, con resultados alentadores empleando las diferentes estrategias mencionadas anteriormente<sup>36,37,38</sup>. estos y otros virus oncolíticos están resumidos<sup>14</sup> en la tabla 1.

**Tabla 1.** Propiedades de los virus en ensayos clínicos.

Información recopilada donde se compila los virus con actividad oncolítica, sus modificaciones genéticas y sus avances en ensayos clínicos.

<b>VIRUS</b>	<b>MODIFICACIÓN</b>	<b>ESTUDIOS CLINICOS PUBLICADOS</b>
<b>Virus Herpes</b>		
HSV 1716	Delección en ICP 34.5	Melanoma (exploratorio) inyección intratumoral única, disminución del tumor, replicación de la necrosis; glioma de alto grado (Ensayo fase 1). Inyección en cavidad de resección, seguridad y respuesta informada.
HF10	Delección UL56, copia única de UL52	Cáncer pancreático (fase 1) múltiples inyecciones intratumoral, seguro con potencial de respuesta (enfermedad estable) reportada.
G207	Delección ICP 34.5, Disrupción UL39	Glioma maligno recurrente (fase 1) Inyecciones en la cavidad de resección más irradiación; seguridad y algunas respuestas radiográficas.
Talimogene Laherparepvec	Delección ICP34.5 y US11, insercción de GM - CFS humana.	Melanoma avanzado (fase 3) intralesional vs GM-CSF subcutáneo; 16.3% DDR, seguridad establecida, efectos marcados en pacientes con grado IIIB, IIIC o enfermedad IVM1a
<b>Adenovirus</b>		
CG0070	Delección en E3, insercción de GM-CSF	Cáncer de vejiga invasivo no muscular (fase 1); baja toxicidad; tasa de respuesta completa 48.6%
ICOVIRS	Modificado DNX-2401- E2F promotor optimizado	Glioma intrínseco difuso (exploratorio) virus cargado en células madre mensesquimales; inyección intra-arterial segura.
DNX-2401	Insercción 24RGD	Enfermedad ginecológica maligna recurrente (fase 1) respuesta antitumoral potencial; seguridad.
<b>Virus sarampión</b>		
MV-NIS	vacuna contra el sarampión cepa edmonston, insercción de simulador sodio - yodo	Cáncer de ovario drogo resistente (fase 1) inyección intraperitoneal cada 4 semanas por 6 ciclos; bien tolerado. Captación de yodo radioactivo 123 observada por PET / TC y asociada con una mayor supervivencia sin progresión
<b>Virus viruela</b>		
PexaVec (JX594)	Delección TK; insercción GM-CSF	Carcinoma hepatocelular avanzado (fase 2 aleatoria)
Prostvac	Expresa PSA; expresa TRICOM (3 genes coestimuladoras)	cáncer de próstata resistente a la castración (fase 1 y fase 2) bien tolerados, en combinación con varias agentes incluyendo la radioterapia y docetaxel (quimioterapia); ensayo de fase 3 completado en 2015
<b>Reovirus</b>		
Reolysin	Serotipo 3, virus silvestre	melanoma metastásico (fase 2); múltiples inyecciones intravenosas; bien tolerado;

Modificado de: Chiocca EA. Oncolytic Invest New Drugs 2002viruses.

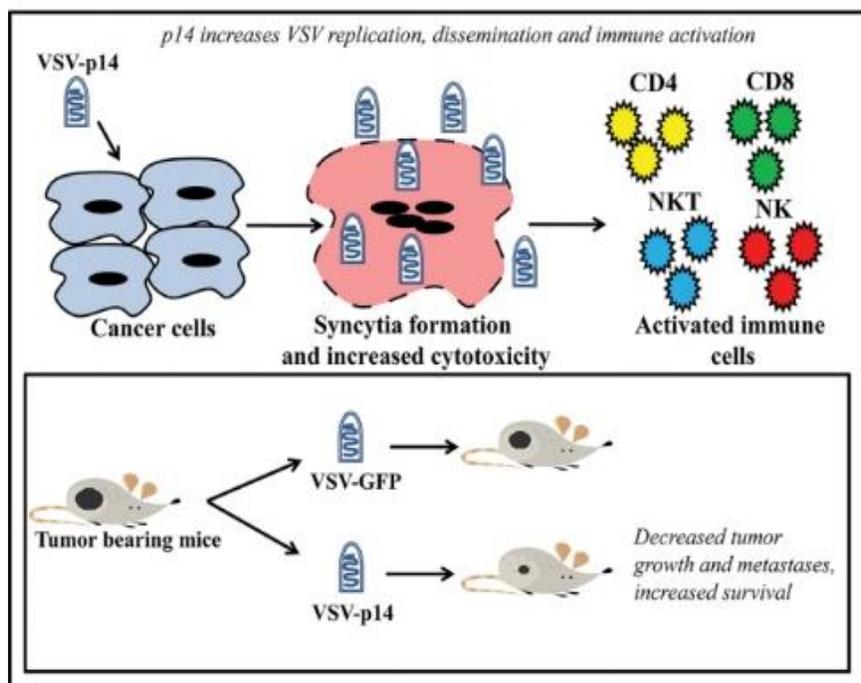
El MV-NIS (virus de sarampión oncolítico recombinante) se adaptó para crecer en células de cáncer humano (HELA), luego diseñadas para expresar yoduro de sodio tiroidal (NIS) para que su propagación in vivo pudiera controlarse mediante tomografía. Su administración sistémica demostró en pacientes con Mieloma fase 1 una disminución significativa, ofreciendo una modalidad prometedora para el cáncer<sup>29</sup>. Estudios en cáncer de mama han dado resultados significativos en cuanto a disminución del crecimiento tumoral, se han empleado cepas atenuadas y se ha podido monitorear su infección en células cancerígenas con la producción de GFP proteína fluorescente verde y por medio de una molécula de activación linfocitaria SLAM<sup>39,40,41</sup>.

En los años setenta y ochenta los japoneses emplearon la cepa Urabe MuV-U(silvestre) de la parotiditis, demostrando su actividad oncolítica en 90 pacientes con diferentes tipos de cáncer, identificando la regresión tumoral en un 50%<sup>50</sup>. Ya en estudios más recientes esta misma cepa con la aplicación de una genética inversa en las que incluía la secuencia de una proteína fluorescente verde y vectores plasmídicos se probaron en líneas celulares tumorales humanas mostrando nuevamente su capacidad infectiva, aunque con limitantes en modelos animales<sup>43</sup>.

Por otra parte algunas proteínas como la p14 FAST ha demostrado que puede aumentar la eficacia de la viroterapia oncolítica que en combinación con el VSV (virus de la estomatitis vesicular) en modelos de ratón con adenocarcinoma primario se ha observado limitación en el crecimiento de los tumores y mejorando la supervivencia<sup>44,45,46</sup>. Su proceso infectivo<sup>44</sup> se ilustra en la figura 2.

**Figura 2.** P14 incrementa la replicación, diseminación y activación de VSV.

Al infectar las células cancerígenas se incrementa la citotoxicidad y forma sincitios que a su vez activan las células del sistema inmune aumentando la respuesta antitumoral del huésped. En modelo de ratón la diferencia en la respuesta tumoral con las diferentes cepas de VSV siendo la VSV- p14 la que tiene mejor respuesta antitumoral.



Fuente: Le Boeuf F. Reovirus FAST Protein Enhances Vesicular Stomatitis Virus Oncolytic Virotherapy in Primary and Metastatic Tumor Models. 2017

Los adenovirus son una opción atractiva para los diferentes ensayos clínicos, sobretodo los adenovirus que se replican condicionalmente (CRAd) se han utilizado en múltiples ensayos clínicos debido a su selectividad en células cancerosas y ha permitido la inserción de diferentes genes que potencializan su efecto<sup>47,48</sup>, el serotipo de adenovirus más empleado es el Ad 5, modificándolo genéticamente con la inserción de genes suicidas, aumento de la selectividad tumoral por medio de promotores y garantizar supervivencia en los modelos empleados<sup>18,49,50,51</sup>.

Con todos estos estudios y ensayos en diferentes fases experimentales se hace evidente que la búsqueda de tratamientos inteligentes para cáncer altamente específicos y eficientes continúa siendo un esfuerzo de investigación muy significativo, con gran promesa para mejorar la eficacia de las terapias contra el cáncer<sup>52</sup>.

## **5.2 Definición de cáncer**

El cáncer es una de las enfermedades que con más frecuencia se presenta en la población<sup>14</sup> sin distinción de sexo, raza y edad.

El cáncer se debe a alteraciones de los mecanismos esenciales de control celular dando lugar a que las células se dividan anormalmente deteriorando tejidos, creando un microambiente que les permite nutrirse, sostenerse y evadir el sistema inmune, con la posibilidad de migrar invadiendo tejidos vecinos causando lo que llama la comunidad médica como metástasis y de esta manera llevando al huésped a la muerte<sup>53,54</sup>.

Cabe resaltar que para que todo se lleve a cabo, es decir una célula normal cambie sus características y se convierta en una célula cancerosa o tumoral debe ocurrir una serie de modificaciones genéticas las cuales se denominan mutaciones las cuales pueden ser hereditarias o adquiridas por condiciones ambientales a las cuales el individuo ha sido expuesto<sup>55</sup>.

Este proceso de transformación celular se denomina carcinogénesis, el cual tiene diferentes características que de alguna manera definen la progresión, agresividad y clasificación molecular de los tumores y del cáncer en sí<sup>53</sup>. Estas características que le confieren inmortalidad a la célula cancerosa inician con una alteración en el material genético de la célula normal y por ende en la alteración de los genes supresores que la protegen en su ciclo celular de aberraciones, favoreciendo la proliferación de células mutadas<sup>53,56</sup>. Genes supresores mutados como el PRb y p53 han sido descritos como los responsables de estas alteraciones a nivel celular, dando lugar a una falla en mecanismos de control y reparación de la célula<sup>53,56</sup>. Estas características están resumidas<sup>53</sup> en la figura 3.

**Figura 3.** Particularidades de la célula cancerígena.

Diferentes características de la célula cancerígena que le permiten proliferar sin control dentro del huésped.



Fuente: Sanchez C. conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. Rev medica Clin condes 2013

## **5.3 El Cáncer de mama**

### **5.3.1 Definición del cáncer de mama**

El Cáncer de mama es una proliferación de las células que reviste los conductos mamarios, el cáncer de mama es una de las enfermedades que mayor prevalece en mujeres y tiene una tasa alta de mortalidad, está constituido por un grupo de tumores malignos que su origen en la división sin control y acelerada de las células a causa de una o varias mutaciones en los genes como BrCA1, BrCA2, P53 y PTEN<sup>2</sup>.

“la proteína del retinoblastoma pRB que controla la apoptosis celular se encuentra mutado en el 30% y el gen p53 entre el 20% y el 30 % de las pacientes con cáncer de mama”<sup>56</sup>.

El cáncer de mama se manifiesta con diferentes características biológicas que conducen al terapeuta hacia el tratamiento individualizado para cada caso, de estas características también depende su pronóstico<sup>11</sup>.

### **5.3.2 Epidemiología del Cáncer de mama**

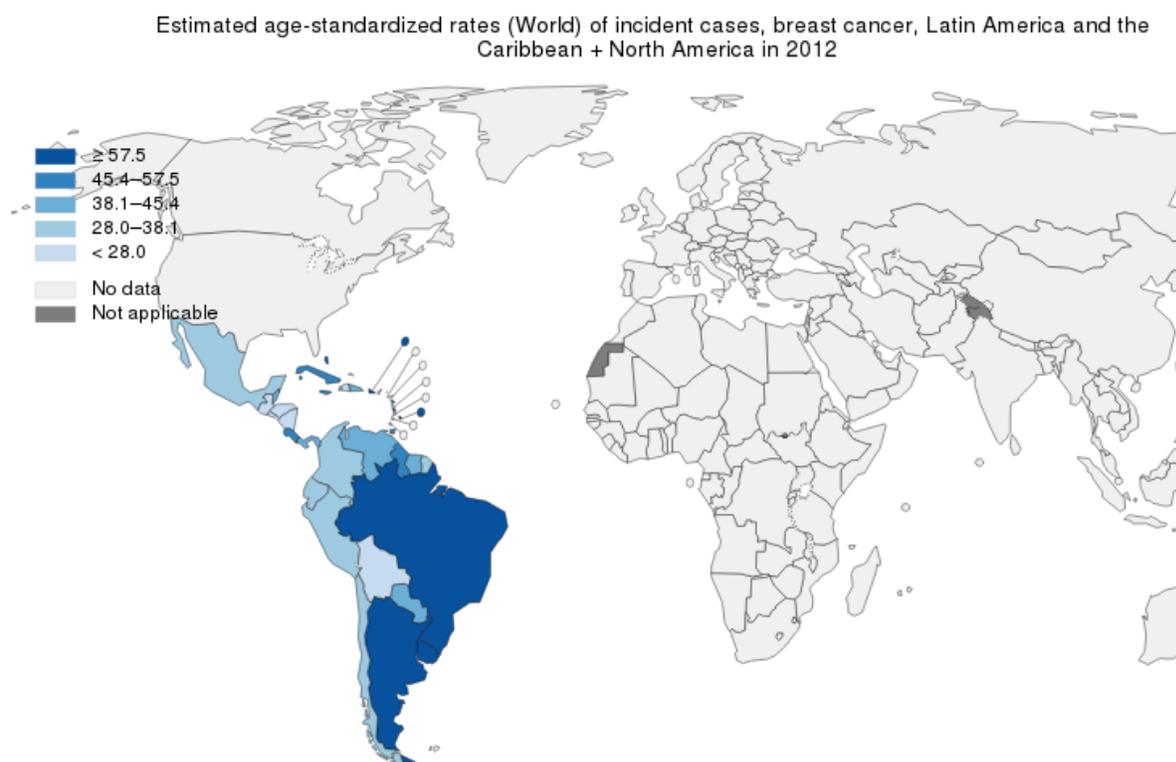
En un estudio realizado por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia entre el 2007 y 2011 arrojó que en Colombia la incidencia anual del cáncer de mama fue de 7.627 casos, donde el mayor número de casos se presentaron en los departamentos de Antioquia, Valle del Cauca y Bogotá. Ubicando el cáncer de mama dentro de los cuatro tipos de cáncer con mayor incidencia y tasa de mortalidad en Colombia<sup>57</sup>. El estudio revela que los tipos de cáncer con mayor incidencia anual y tasa de mortalidad son: el cáncer de próstata con 8.872 casos, 2.416 muertes y una tasa de mortalidad del 10.9, El cáncer de mama con 7.627 casos, 2.226 muertes y una tasa de mortalidad del 9.8, seguido por el cáncer de cuello uterino con una incidencia de 4.462 casos, 1.861 muertes y una tasa de mortalidad del 8.2 y no siendo el menos importante el cáncer de estómago con una incidencia de 3.613 casos, 2.767 muertes y una tasa de mortalidad del 12.5<sup>57</sup>. Estos datos indican que el cáncer de mama y el cáncer de próstata siguen siendo un gran problema de salud pública donde las estrategias para la detección temprana son las herramientas que ayudan a reducir la mortalidad por este tipo de cáncer. En la figura 4, 5 y 6 se localizan los datos de incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer

de mama en América latina proporcionados por la agencia internacional para la investigación sobre el cáncer en el año 2012.

En el 2012 igualmente el Instituto Nacional de Cancerología publicó un artículo en el boletín hechos y acciones donde dan a conocer que el cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y que acorde al estudio anterior indican que en Colombia se diagnostican alrededor de 7.000 casos nuevos cada año y mueren aproximadamente 2.500 mujeres por la enfermedad<sup>58</sup>.

**Figura 4.** Incidencia del cáncer de mama en América latina.

Datos proporcionados por la agencia internacional para la investigación sobre el cáncer en el año 2012.



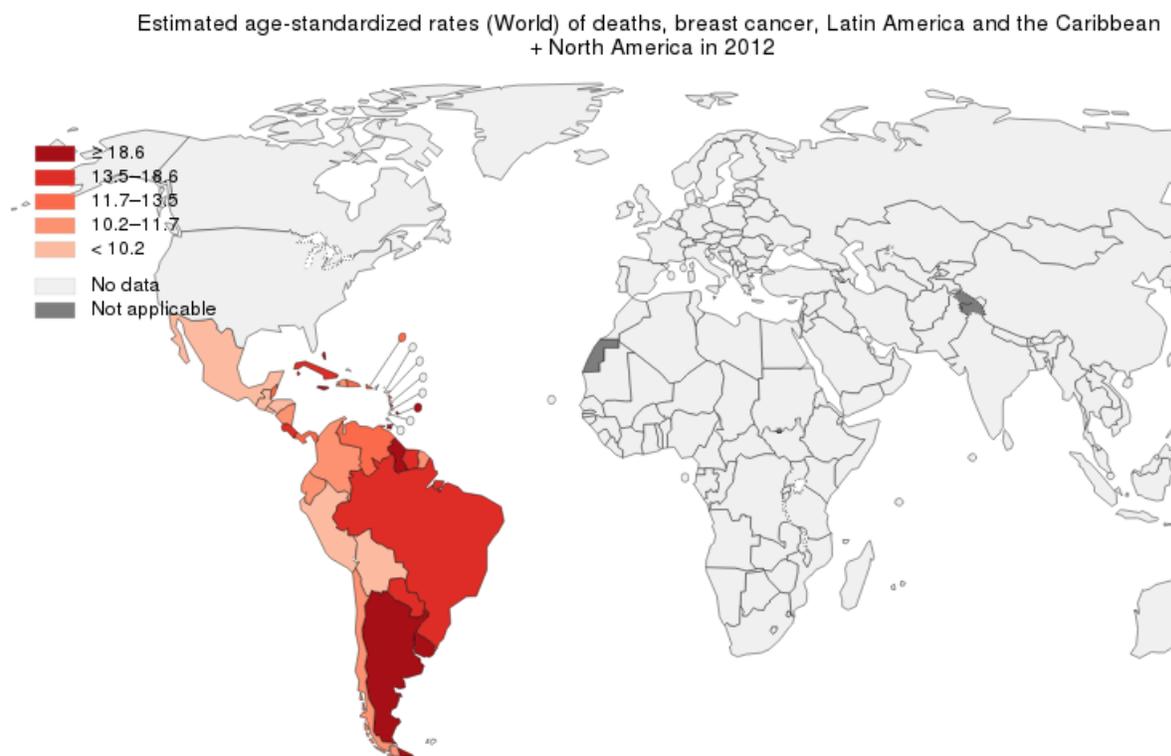
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012  
Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)  
World Health Organization



**Figura 5.** Mortalidad del Cáncer de mama en América latina.

Datos proporcionados por la agencia internacional para la investigación sobre el cáncer en el año 2012.



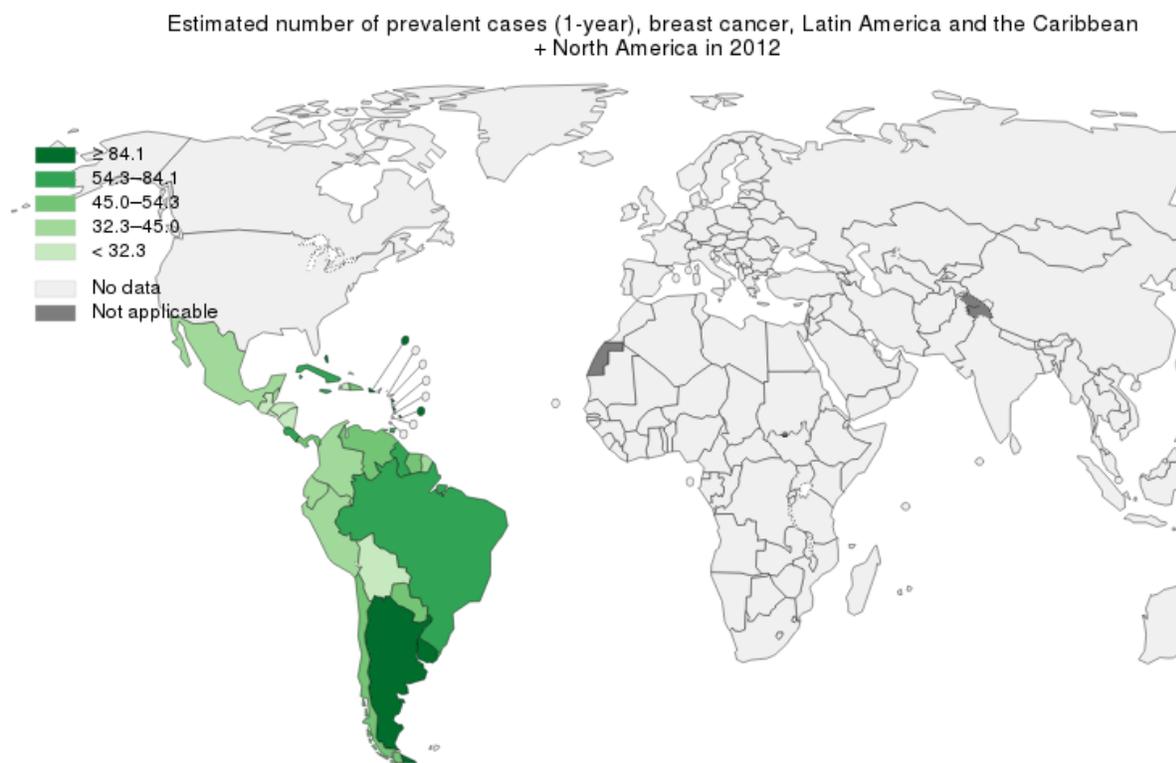
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012  
Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)  
World Health Organization



**Figura 6.** Prevalencia del Cáncer de mama en América latina.

Datos proporcionados por la agencia internacional para la investigación sobre el cáncer en el año 2012.



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012  
Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)  
World Health Organization



### 5.3.3 Clasificación molecular del Cáncer de mama

Cuatro clases moleculares principales de cáncer de mama se han distinguido por el perfil de expresión génica. Tales como: Luminal A que tiene un grado histológico bajo, es de pronóstico favorable, Her2 negativo y representa el 50% - 60% de todos los cánceres de mama<sup>59,60</sup>.

Luminal B que tiene un alto grado histológico, comprende el 15% al 20% de los cánceres de mama y es un fenotipo más agresivo, es RE positivo y demuestran una mayor expresión de genes de señalización de los receptores de crecimiento<sup>59</sup>.

HER2 positivo representa el 15-20% de los subtipos de cáncer. La positividad de HER2 confiere un comportamiento biológico y clínico más agresivo. Estos tumores se caracterizan por una alta expresión del gen HER2 y otros genes asociados con la ruta HER2 y / o el amplicón HER2 localizado en el cromosoma 17q12. Desde el punto de vista morfológico, estos tumores son altamente proliferativos, el 75% tienen un alto grado histológico y nuclear y más del 40% tienen mutaciones en p53<sup>59</sup>. El subtipo que sobre expresa HER2 / neu se identifica en cánceres de mama con expresión aumentada de genes ubicados en la misma región en el cromosoma 17q. Estos incluyen el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, ERBB2 y la proteína 7 del receptor del factor de crecimiento, GRB7. ERBB2, un protooncogén, que cuando se sobre expresa se asocia con un alto grado histológico, baja expresión de ER y PR, y un resultado clínico pobre. Este subtipo es particularmente resistente a la terapia endocrina independientemente del estado de los receptores hormonales y garantiza tratamiento con el anticuerpo monoclonal recombinante, trastuzumab, que mejora significativamente los resultados del pacientes<sup>3</sup>.

Estudios de microarrays han demostrado que los tipos luminales de tumores expresan grandes cantidades de citoqueratinas luminales y marcadores genéticos de células epiteliales luminales del tejido mamario normal<sup>61,62</sup>. En contraste, los cánceres de mama de tipo basal no expresan genes relacionados con ER y PR, y no sobre expresan varios genes que tipifican las células epiteliales del tejido mamario normal<sup>62</sup>.

Triple Negativo es un cáncer agresivo, representa el 12% al 17% de los cánceres de mama, tiene una mutación en el Gen BRCA1, es RE negativo y HER2 negativo<sup>60,63,64</sup>.

#### **5.3.4 Cáncer de mama HER2 Positivo**

HER2 es un oncogén y su sobreexpresión se asocia con alto grado histológico, alta tasa de proliferación y la falta de expresión de los receptores de estrógeno y progesterona, su expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 está asociada a un cáncer más agresivo y disminución de la tasa de supervivencia a la enfermedad<sup>63</sup>. Una célula que produzca este receptor en niveles normales tiene 2 copias del gen y 50.000 copias de la proteína, en células cancerígenas con HER2 amplificados hay más de 2 copias del gen y aproximadamente 1.000.000 de copias de la proteína; la importancia de esta amplificación radica en que cuando se presenta hay una mayor resistencia a los tratamientos convencionales de quimioterapia y terapia hormonal y por tanto una menor tasa de supervivencia<sup>63</sup>.

El carcinoma de mama HER2-positivo también incluye otras alteraciones de genes como topoisomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis. Aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo<sup>63,65</sup>. De acuerdo a un estudio realizado por Arrechea Irigoyen MA, Vicente García en el 2011 en España donde se clasificaron 272 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en los diferentes subtipos, en donde los resultados arrojaron que los carcinomas de mama más frecuentes fueron los de tipo luminal A (62,5%), carcinomas de tipo luminal B (18%), carcinomas de tipo HER2 (9,9%), carcinomas de tipo basal (8,4%) y los de fenotipo normal (1,4%). Donde en los clasificados como HER2 positivos presentaban tumores más grandes >2 cm, con compromiso ganglionar y son tumores mínimamente diferenciados<sup>65</sup>.

Es de gran importancia la evaluación del estado HER2 para el tratamiento y toma de decisiones clínica en pacientes con cáncer de mama. Actualmente existen diferentes métodos para evaluar la amplificación de HER2 pero los más empleados en la práctica clínica son los de inmunohistoquímica (IHC) e hibridación in situ<sup>66</sup>.

### 5.3.5 Tratamiento para el Cáncer de mama

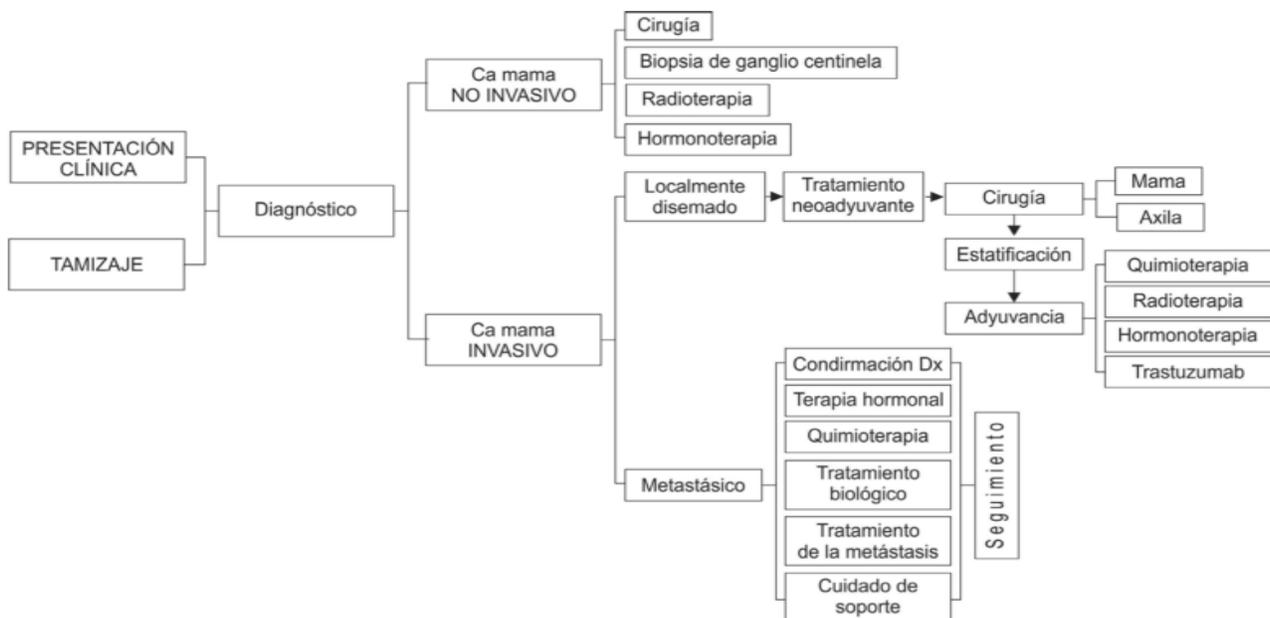
#### 5.3.5.1 Tratamiento farmacológico tradicional

Las alternativas de tratamiento que existen actualmente para el cáncer de seno dependen sobremanera de la clasificación del mismo dependiendo de los receptos de superficie que se sobre expresan. Es decir sobre la base de las necesidades del crecimiento tumoral, si es o no dependiente de estrógenos<sup>2</sup>. Por ello se emplean terapias que bloquean las hormonas para detener el crecimiento del tumor, ahora dependiente de la gravedad y el diagnóstico tardío se pueden emplear otras medidas que entre ellas está la quirúrgica<sup>2</sup>.

En Colombia el instituto nacional de cancerología maneja un protocolo de manejo para pacientes con cáncer de mama el cual depende de la presentación clínica<sup>2</sup> y su severidad los cuales se especifican en la figura 7. De igual manera la quimioterapia y la hormonoterapia sigue siendo el tratamiento líder en cáncer de mama lo cual ha permitido disminuir la mortalidad en pacientes sin metástasis<sup>60</sup>.

**Figura 7.** Protocolo de manejo de pacientes cáncer de seno.

Protocolo propuesto por el instituto nacional de cancerología en el año 2013 para el tratamiento de pacientes con cáncer de seno de acuerdo a su presentación clínica.



**Protocolo de manejo pacientes cáncer de seno, Instituto Nacional de Cancerología (INC), 2013.**

En cáncer de mama, HER2 y los receptores hormonales siguen siendo el único aspecto a considerar para la selección de terapias dirigidas<sup>67</sup>. Tal como se resume en la tabla 2.

**Tabla 2.** Tratamientos disponibles para el cáncer de mama HER2 positivo.

Dirigidos a la familia HER2 tanto intracelular como extracelularmente.

	<b>Trastuzumab</b>	<b>Lapatinib</b>	<b>Pertuzumab</b>	<b>Trastuzumab emtansine</b>	<b>Neratinib</b>
<b>Clase</b>	Anticuerpo monoclonal	Inhibidor de tirosin - kinasa	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo- fármaco conjugado	Inhibidor de tirosin - kinasa
<b>Mecanismo de acción</b>	El ac monoclonal humano recombinante inhibe la señalización de ligando HER2 y HER3. inhibe el desprendimiento del dominio extracelular, y podría provocar una citotoxicidad celular anticuerpo dependiente.	inhibidor de la tirosina quinasa dual de her2	Dirigido al dominio de dimerización de her2.	Anticuerpo - fármaco conjugado en el que el trastuzumab está unido de manera estable a un potente microtúbulo que es un derivado de la maitansina.	Inhibidor de tirosin - kinasa de HER1, HER2 y HER4
<b>Indicaciones</b>	Cáncer de mama temprano HER2 - positivo	Cáncer de mama metastásico HER2 positivo en combinación con capecitabine, trastuzumab o un inhibidor de aromatasa.	Cáncer de mama HER2 positivo metastásico que no ha sido tratado con quimioterapia o tratado junto con trastuzumab y	Cáncer de mama HER2 positivo avanzado o metastasico en adultos que previamente recibieron trastuzumab y taxane.	En desarrollo para el tratamiento de Cáncer de mama HER2 positivo temprano y Cáncer de mama metastásico.

Modificado de: Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2017

### 5.3.5.1.1 Quimioterapia y toxicidad en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

En los tumores HER2-positivos, el orden de terapias suele ser en tumores candidatos a cirugía conservadora de la mama de inicio tumorectomía (cirugía conservadora de la mama) y biopsia del ganglio centinela. Tras ello, la paciente debe recibir quimioterapia más terapia antiHER2 (trastuzumab) y radioterapia (también hormonas orales si el tumor además de HER2 expresa receptores de estrógenos)<sup>4,68</sup>.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que está dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2), por esta razón es el tratamiento de elección para este tipo de cáncer<sup>69</sup>. En estos mismos tumores, aunque sean candidatos a cirugía conservadora de la mama de inicio, existe una tendencia actual a comenzar con quimioterapia y terapias antiHER2 (por ejemplo trastuzumab) antes de la cirugía, ya que ello permite valorar la eficacia de este tratamiento in vivo y permite predecir el pronóstico. Si la terapia neoadyuvante es capaz de hacer desaparecer el tumor en la pieza quirúrgica, las probabilidades de curación son muy altas. Tras la cirugía, la paciente debe recibir terapia antiHER2 (trastuzumab) hasta completar un año y radioterapia (también hormonas orales si el tumor además de HER2 expresa receptores hormonales)<sup>68</sup>. Si bien el Trastuzumab es eficaz para el tratamiento del cáncer de mama tiene diferentes efectos secundarios entre ellos el riesgo cardiaco, y riesgo nutricional que conjunto con la quimioterapia puede llevar al paciente a una disminución drástica de su calidad de vida e incluso la muerte<sup>4,69</sup>.

### **5.3.5.2 Tratamiento con virus oncolíticos**

El virus del Herpes simplex (HSV), es el virus más empleado en ensayos de laboratorio para el tratamiento de tumores y usado como vehículo para activar la respuesta inmune antitumoral de huésped<sup>14,15,70,71</sup>. Y no ha sido la excepción en ensayos donde se evalúa la eficacia contra los tumores mamarios, en el 2004 Kimata H. del laboratorio de virología de la universidad de Nagoya Japón investigó la capacidad del virus del herpes simplex tipo 1 (HF10) mostrando una eficacia para infectar y lisar las células de cáncer de mama humanas in vitro a diferentes multiplicidades de infección<sup>72</sup>. Años más tarde Kimata inició un estudio piloto con la misma cepa pero a diferencia del anterior estudio la dosis viral se suministró vía intratumoral a 6 pacientes y no en modelo animal, esto produjo entre el 30% a 100% de células cancerosas y demostrando una vez más la seguridad y efectividad de los virus oncolíticos contra el cáncer de mama<sup>73</sup>. En la tabla 3 se describen los diferentes ensayos en fase 1 con virus oncolíticos en monoterapia<sup>15</sup>.

Todos estos resultados tan satisfactorios en múltiples estudios no solo para cáncer de mama sino también para otros tipos de cáncer se deben a la alteración bioquímica en las células cancerosas permiten que sean más susceptibles a la infección viral, ahora si bien eso no es suficiente, la adición

de genes y la delección de otros permite su oncoselectividad y la minimización de los efectos secundarios<sup>14,74</sup>.

El adenovirus ha tenido mejor desempeño como adyuvante terapéutico, en consideración es el virus más empleado seguido del HSV con la adición de genes suicidas como lo hizo Xiaoshen en el 2012 con una variante del adenovirus CRAAd en líneas celulares de cáncer de mama<sup>75</sup>, y Yuefeng en el 2015 con adenovirus mutado en el gen E1A e inserción de un gen Decorina para inhibir la migración celular y regular la progresión tumoral, en este caso en células de cáncer de mama metastásico<sup>76</sup>, entre otros estudios para otros tipos de cáncer como el cáncer de próstata con resultados igualmente satisfactorios<sup>77</sup>.

El vaccinia virus también ha sido participe en diferentes ensayos de laboratorio con diferentes líneas células de cáncer de mama triple negativo y adenocarcinoma in vivo e in vitro, el vaccinia virus comúnmente empleado es GLV-1h68 que es considerado genéticamente estable y seguro<sup>78,79,80,81,82</sup>.

**Tabla 3.** Compilación de los ensayos en fase 1 con virus oncolíticos en monoterapia.

Virus	Annotation	Modifications/features	Phase	Condition <sup>a</sup>	Status	Reference <sup>b</sup>
Coxsackie virus (CXV)	CVA21	None/wild-type Coxsackie virus A21	I	Solid tumors	Completed	NCT00636558
Herpes simplex virus type I	HF10	Attenuated by deletion of U56 and other viral genes	I	Solid tumors	Completed	NCT01017185
Measles virus	MV-NIS	Thyroidal sodium iodide symporter	I	Solid tumors	Recruiting	NCT01846091
Newcastle disease virus	PV701	None/naturally attenuated virus with selective replication in cells with a defective interferon pathway	I	Solid tumors	Completed	PMID 16638865
Vaccinia virus	vvDD-CDSR	Double-deleted vaccinia virus Plus CD/SMR	I	Solid tumors	Completed	NCT00574977
Vaccinia virus	MVA-Brachyury-TRICOM	Express Brachyury and T cell costimulatory molecules	I	Solid tumors	Ongoing	NCT02179515
Vaccinia virus	GL-ONC1 or GLV-1h68	Attenuated by deletion of viral genes F14.5L, J2R and A56R	I	Solid tumors	Completed	NCT00794131

<sup>a</sup> Solid tumors included breast cancer patients along with other cancer types

<sup>b</sup> NCT number, identifier number on ClinicalTrials.gov; PMID, PubMed unique identifier number

Fuente: Suryawanshi YR, Zhang T, Essani K. Oncolytic viruses: emerging options for the treatment of breast cancer. Med Oncol. 2017

Los virus oncolíticos si bien han sido un éxito en los ensayos de laboratorio, por si solos no pueden ser empleados como terapia anti cáncer, su empleo debe ser como coadyuvante, complementario a los tratamientos que tradicionalmente se usan en pacientes con cáncer, esto con el fin de evitar el fracaso terapéutico<sup>15</sup>, los ensayos más relevantes se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4.** Compilación de los ensayos en fase 1 y 2 con virus oncolíticos como coadyuvante terapéutico.

Virus	Combination <sup>a</sup>	Mechanism <sup>b</sup>	Phase	Condition <sup>c</sup>	Status	Reference <sup>d</sup>
Herpes simplex virus (HSV)	Talimogene laherparepvec + paclitaxel	Attenuated HSV-1 expressing GM-CSF	I/II	TNBC	Not yet recruiting	NCT02779855
Adenovirus	Ad-RTS-hIL-12 + veledimex	Adenovirus expressing human IL-12	I/II	Metastatic BC	Recruiting	NCT02423902
Murine leukemia virus	Toca 511 + Toca FC	Toca511-encoding a modified yeast cytosine deaminase converting 5FC to 5FU	I	Solid tumors	Recruiting	NCT02576665
Reovirus	Reolysin + paclitaxel	Wild-type reovirus type 3	II	Metastatic BC	Ongoing	NCT01656538

<sup>a</sup> Paclitaxel, disrupts microtubules preventing cell division; veledimex, IL-12 expression activator; Toca511 is a conditional OV that relies on conversion of prodrug 5-FC to 5-FU; Toca FC is a prodrug 5-FC

<sup>b</sup> Mechanism elaborates the treatment strategy used by the respective virus; *GM-CSF* granulocyte monocyte colony-stimulating factor

<sup>c</sup> Solid tumors included breast cancer patients along with other cancer types; *TNBC* triple negative breast cancer, *BC* breast cancer

<sup>d</sup> NCT number, identifier number on ClinicalTrials.gov

Fuente: Suryawanshi YR, Zhang T, Essani K. Oncolytic viruses: emerging options for the treatment of breast cancer. *Med Oncol*. 2017

En el campo de la investigación contra el cáncer, las posibilidades son bastante amplias. Otros estudios con reovirus serotipo 3 en tumores avanzados con administración sistémica, si bien no son muy recomendados por los resultados febriles de los virus oncolíticos han evidenciado su potencial terapéutico en la mayoría de casos<sup>83,84</sup>.

Otros virus menos conocidos son el Maraba MGa que Fabrice en el 2017 estudió para el tratamiento del sarcoma óseo y de tejidos blandos en células humana y canina, pero aun no es estudiado en células de cáncer de mama<sup>85,86</sup>. El virus de la enfermedad de Newcastle NDV que se ha empleado como vector para la terapia génica del cáncer con un gen que codifica para GM-CSF factor estimulante de granulocitos y macrófagos que si bien una de las principales razones para el empleo de los virus oncolíticos es la activación de la respuesta inmune antitumoral<sup>87</sup>.

Para acercarse aún más a la efectividad de los virus oncolíticos es necesario conocer los blancos terapéuticos para el cáncer de mama, tal como lo describe Jie Ju en el 2018<sup>88</sup>. Para el caso de Cáncer de mama Her2 positivo el trastuzumab es una excelente opción coadyuvante junto con los virus oncolíticos, y este blanco terapéutico se ha empleado con adenovirus y reovirus<sup>50,89</sup>.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 Diseño Metodológico**

En la presente investigación se realizó una revisión sistemática de documentos científicos sobre los virus oncolíticos, y sus aplicaciones en cáncer de mama desde el año 2002 hasta la fecha.

### **6.2 Procedimientos**

#### **6.2.1 Búsqueda de la información**

Los documentos científicos se tomaron de las diferentes bases de datos disponibles en internet tales como Pubmed, medline, ScienceDirect, elsevier y Mendeley donde se tuvieron en cuenta tesis, artículos científicos y de revisión.

#### **6.2.2 Recolección de la información**

Se aplicaron criterios de inclusión a todas las fuentes encontradas y consultadas, tomando en cuenta que los documentos se orientaran claramente a los virus oncolíticos, mecanismos de acción, y sus aplicaciones en diferentes tipos de cáncer y sus años de publicación se encontraran entre el 2002 y el 2018. Excluyendo así las revisiones bibliográficas que no hicieran referencia a la utilidad de los virus oncolíticos y su aplicación en cáncer y que por lo tanto no realizaran ningún aporte bibliográfico al propósito de esta investigación.

#### **6.2.3 Análisis de la información**

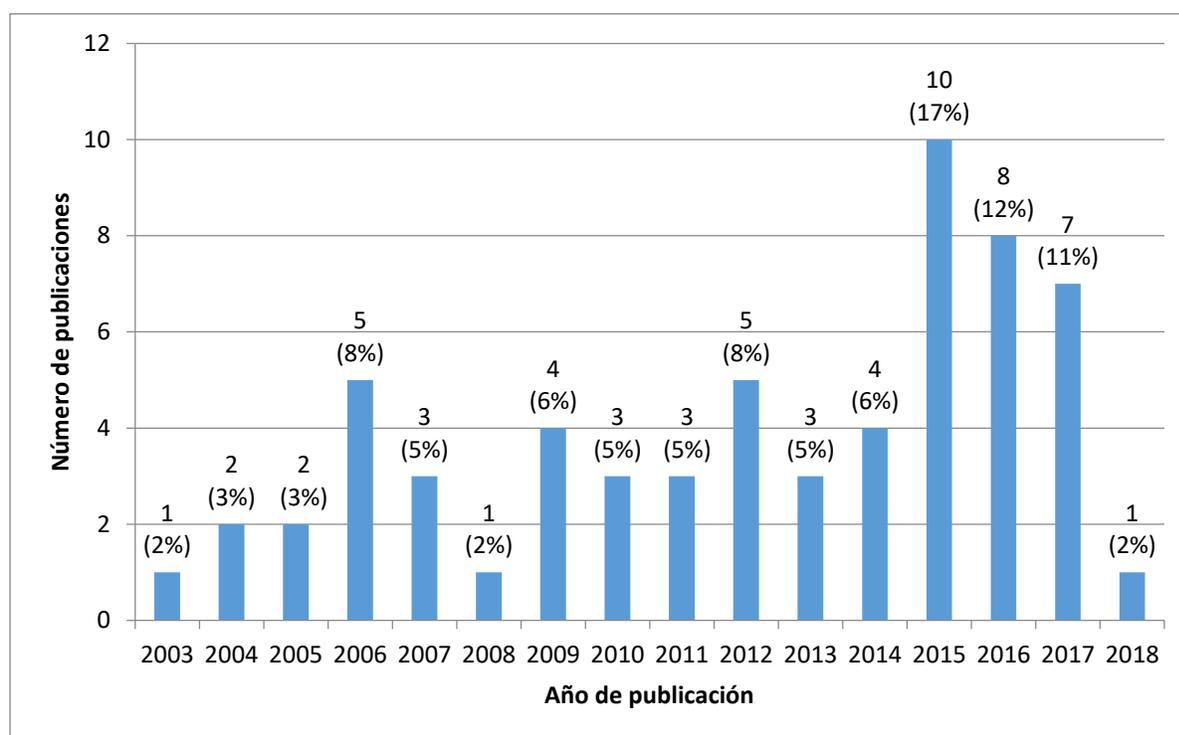
Los artículos recolectados fueron anexados a una base de datos creada en Microsoft Excel para su posterior análisis por medio de una estadística básica descriptiva.

## 7. RESULTADOS

El total de documentos incluidos en el presente estudio fueron 62 incluyendo artículos y libros, entre otros.

### 7.1 Año de Publicación

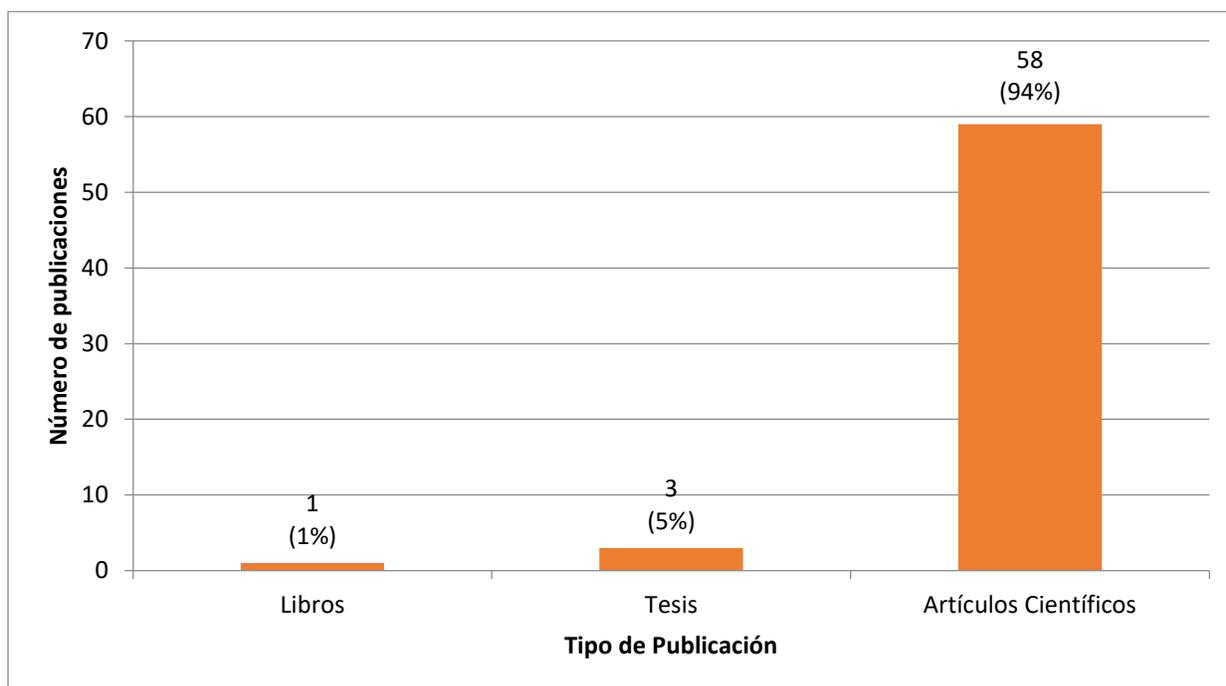
En la figura 8 se observa que de los 62 documentos seleccionados para la revisión de literatura con fecha de publicación entre el 2002 hasta la fecha. La mayoría de artículos encontrados fueron publicados durante los años 2015 (17%), 2016 (12%) y 2017 (11%),



**Figura 8.** Distribución de los documentos analizados según el año de publicación.

## 7.2 Tipo de publicación

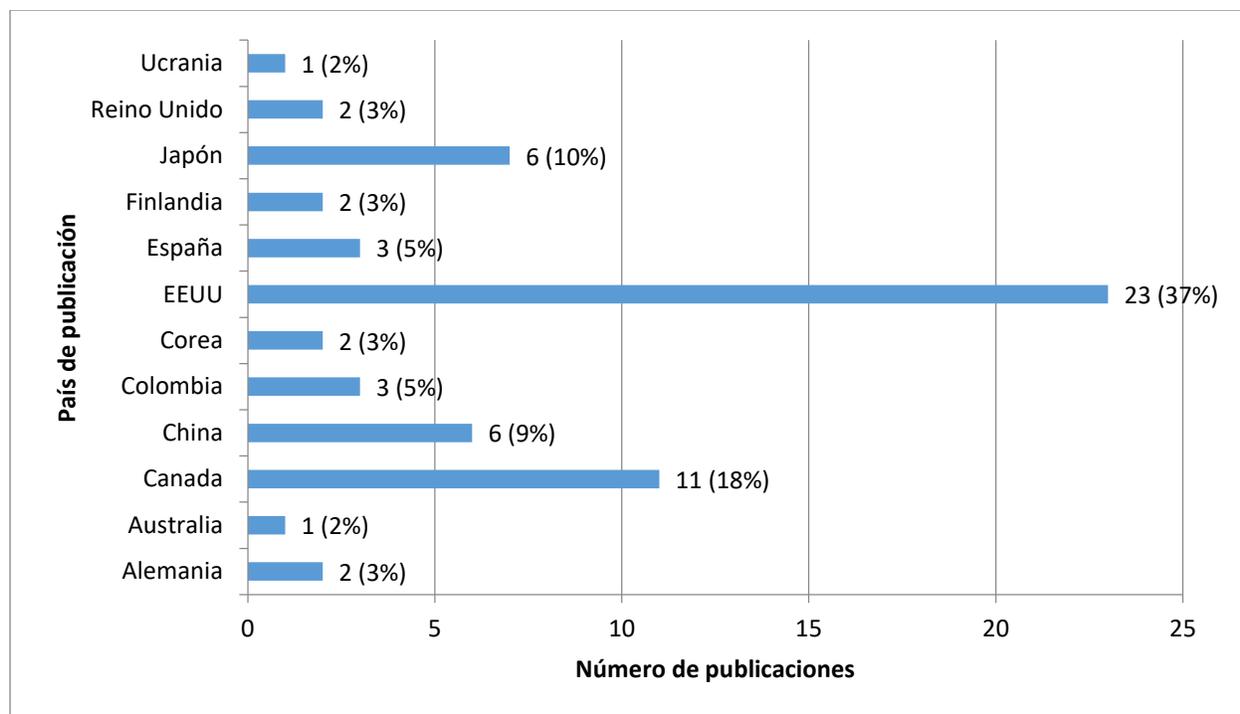
De los 62 documentos empleados para la revisión de literatura, el 94% fueron artículos científicos, el 5% documentos de tesis, y el 1% libros (figura 9)



**Figura 9.** Distribución de los documentos analizados según tipo de publicación.

### 7.3 País de publicación

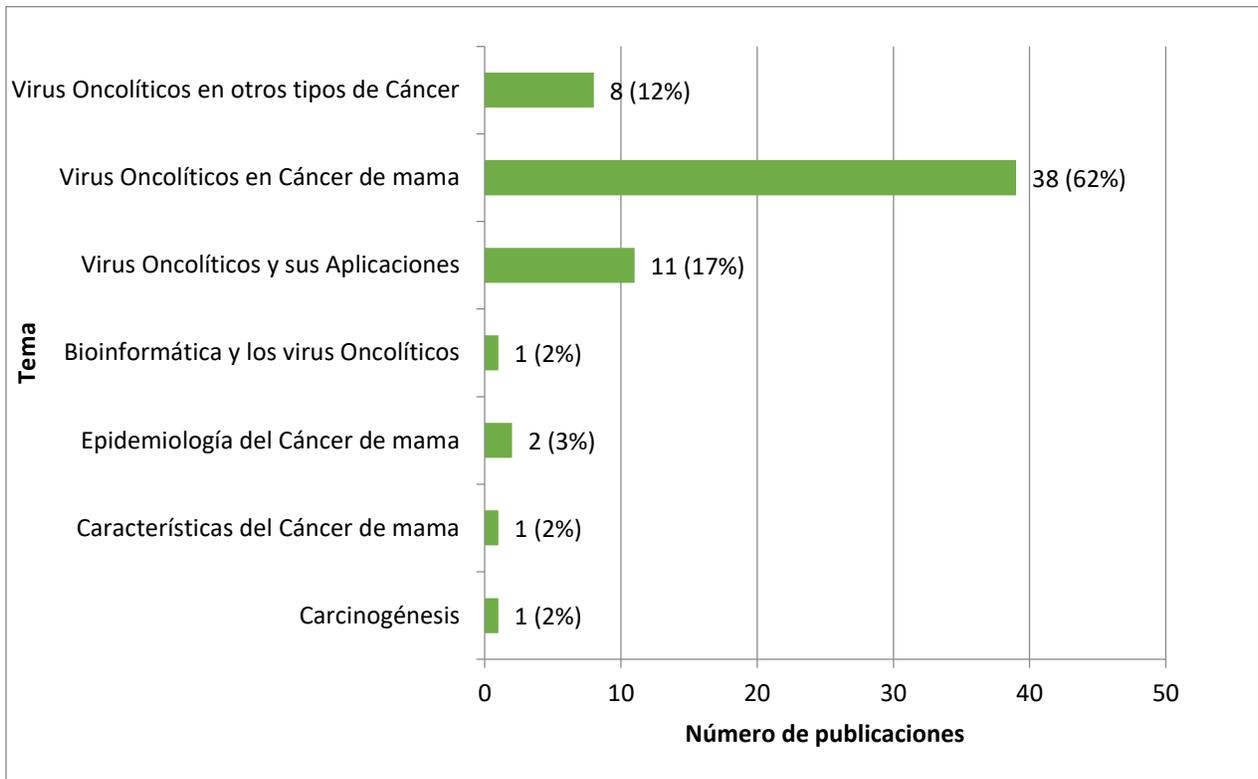
En la figura 10 se observa que de los 62 artículos empleados para la revisión de literatura, el 37% publicados en EEUU y el 18% en Canadá.



**Figura 10.** Distribución de los documentos analizados según país de Publicación.

## 7.4 Tema de las publicaciones

En la Figura 11 se observa que, de los 62 documentos seleccionados para la revisión de literatura, el 62% fueron publicaciones sobre los virus oncolíticos aplicados al cáncer de mama y el 17% de las publicaciones estaban enfocadas a las aplicaciones de los virus oncolíticos con un abordaje más generalizado.

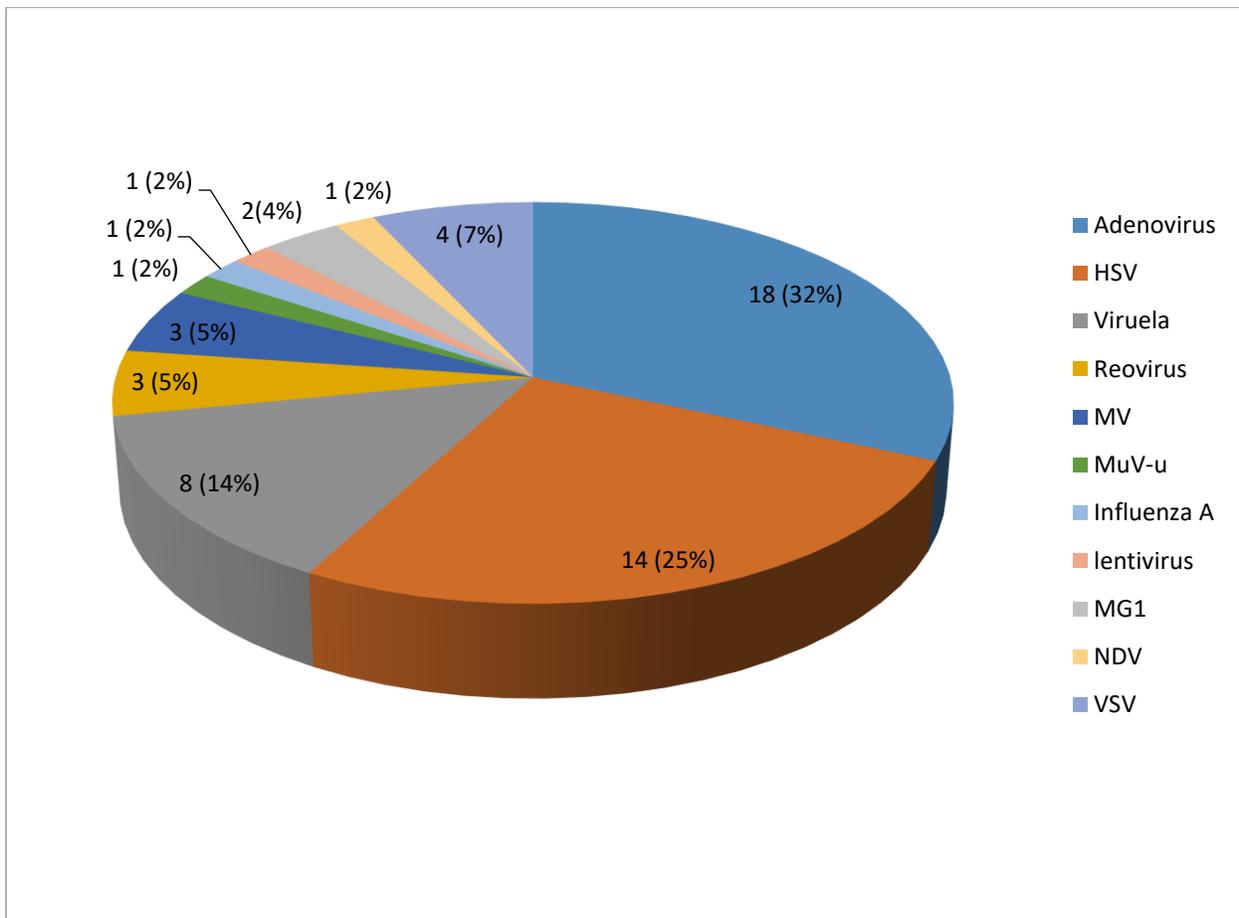


**Figura 11.** Distribución de los documentos analizados según su tema.

De los 62 documentos se seleccionaron 56 artículos científicos que aportaban significativamente al propósito de esta revisión de literatura, y se obtuvieron los siguientes resultados.

### 7.5 Virus empleados en investigación para el tratamiento del cáncer

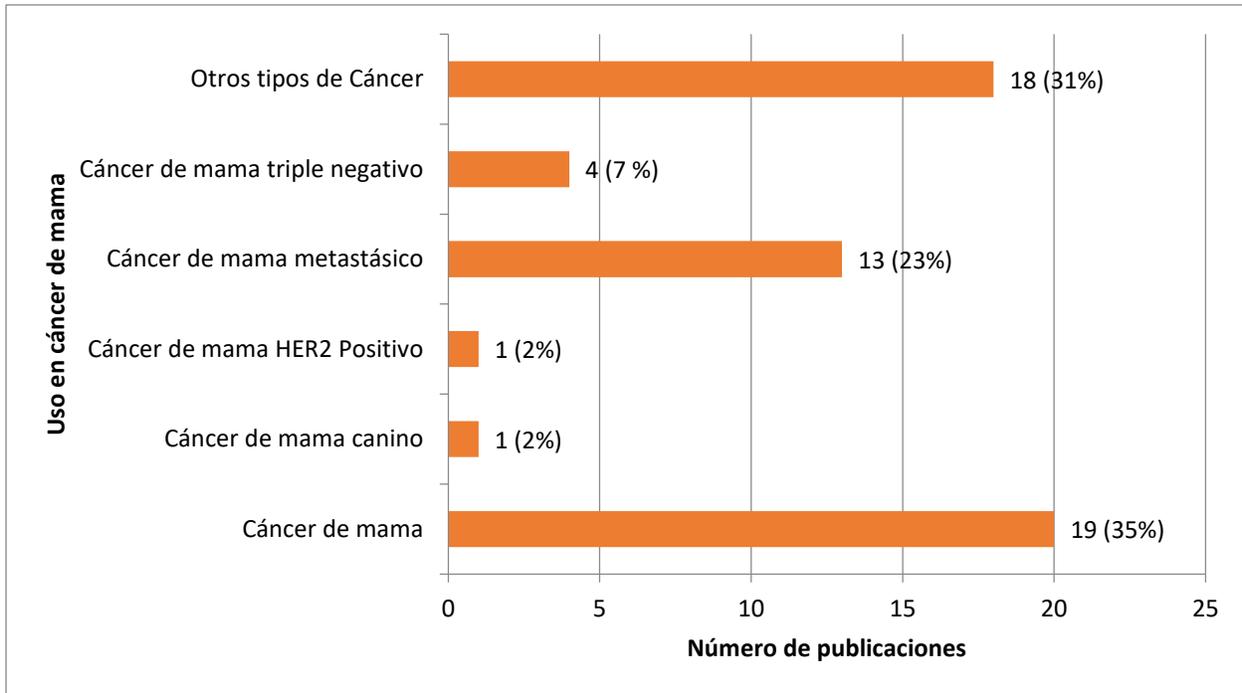
Tras la revisión de los documentos incluidos en el estudio, se evidenció que el virus más empleado y estudiado es el adenovirus con un 32%, seguido por el HSV virus del herpes simplex con un 25% (figura 12).



**Figura 12.** Distribución de los documentos analizados según los virus empleados para el tratamiento del Cáncer. **Hsv** (virus del herpes simplex), **MV** measles virus (virus del sarampión), **MuV** mumps virus (virus de las paperas), **MG1** maraba virus, **NDV** (virus Newcastle), **VSV** (virus de la estomatitis vesicular).

## 7.6 Uso de los virus oncolíticos en Cáncer de mama y otros tipos de cáncer

En la figura 13 se observan que el 35% de los artículos científicos indican como uso los virus oncolíticos para el cáncer de mama, el 23 % para el cáncer de mama metastásico, y 31% para otros tipos de cáncer.

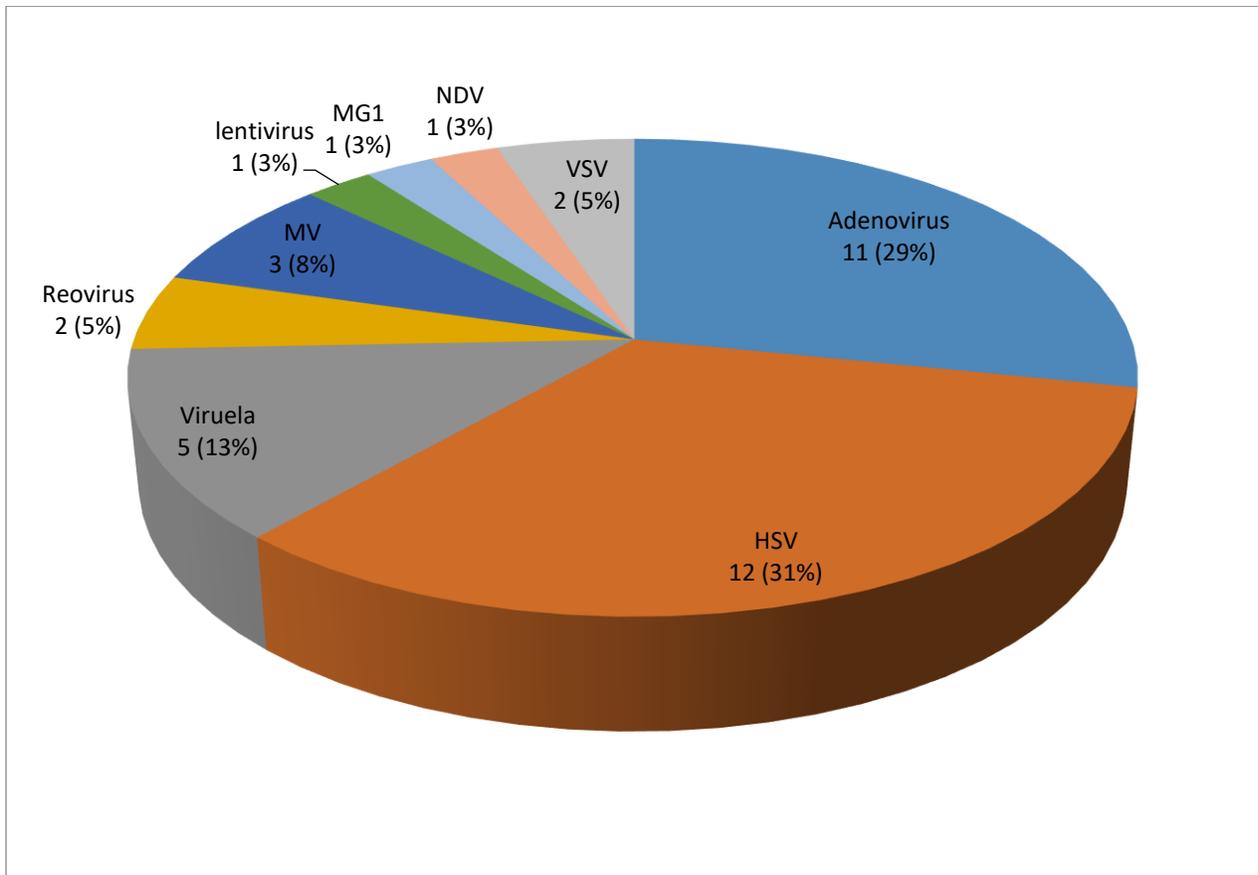


**Figura 13.** Distribución de los documentos analizados según el uso de los virus oncolíticos en Cáncer de mama y otros tipos de cáncer.

De los 56 artículos científicos que fueron seleccionados por su relevancia al propósito de la investigación, se tomaron 38 (68%) de estos documentos que solo se centraron en el cáncer de mama para obtener los siguientes resultados.

### 7.7 Tipos de virus oncolíticos empleados en investigación para cáncer de mama

En los documentos analizados los virus oncolíticos que prevalecieron para el cáncer de mama fue el virus del herpes simplex con un 31%, seguido por el adenovirus con un 29% y con un 13% el virus de la viruela (figura 14).



**Figura 14.** Distribución de los documentos analizados según tipos de virus oncolíticos empleados en cáncer de mama. **Hsv** (virus del herpes simplex). **MV** measles virus (virus del sarampión), **MuV** mumps virus (virus de las paperas), **MG1** maraba virus, **NDV** (virus Newcastle), **VSV** (virus de la estomatitis vesicular).

Se tomaron en cuenta los documentos relacionados con los virus más empleados en investigación para cáncer de mama como lo son Adenovirus 11 (29%) y HSV virus del herpes simplex 12 (31%).

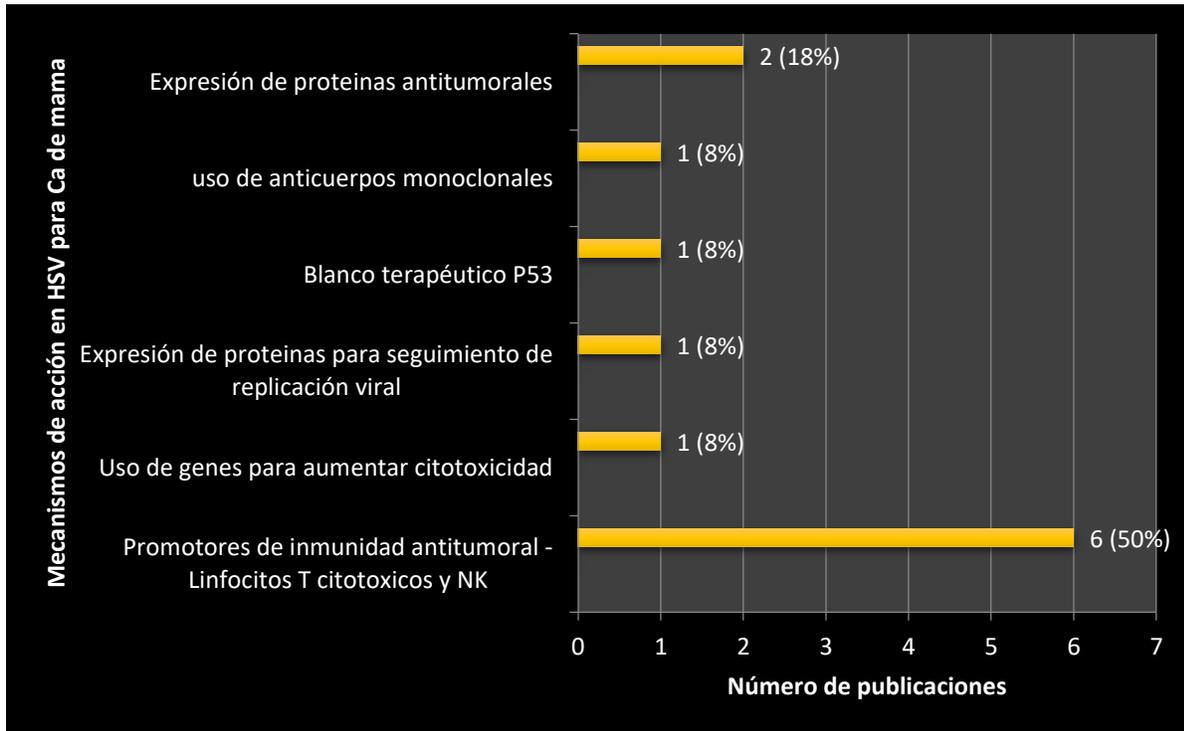
### 7.8 Mecanismos de acción de los virus del herpes simplex para cáncer de mama.

En la tabla 5 se observan los mecanismos de acción reportados en los artículos investigados que emplea el virus del herpes simplex cuando es utilizado para cáncer de mama.

<b>HSV virus del herpes simplex</b>	<b>Mecanismo</b>
HSV G47D	Gen LacZ + xgal monitoreo de citotoxicidad <sup>90</sup>
HSV-1 1716	Promueve la infiltración tumoral de CD4 y CD8 <sup>22</sup>
NV1066	Expresión de GFP proteína fluorescente verde para evaluar replicación viral <sup>70</sup>
HSV - M002	Inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC), para deteriorar la respuesta antiviral innata y aumentar la replicación viral <sup>23</sup> .
EGFR-CAR NK + HSV-1	Promueve la infiltración tumoral de NK y aumenta efecto citolítico <sup>24</sup> .
HSV HF10 + bevacizumab	Bevacizumab (Ac monoclonal anti VEGF) Aumento de la distribución viral y la hipoxia tumoral <sup>28</sup> .
HSV -1 (15-PGDH)	Expresa 15 - prostaglandina deshidrogenasa, propiedad antitumoral <sup>25</sup> .
HSV - 1 MUTACIÓN ICP0 (KM100)	Inactivación de ICP0 hacen que HSV-1 sea sensible a la inhibición de IFN <sup>20</sup> .
HF10	Inducción de actividad antitumoral mediada por linfocitos citotóxicos CD8 <sup>21,72,73</sup> .
pHSV-1 R3616	P53 <sup>26</sup>

**Tabla 5.** Mecanismos empleados en el virus del herpes simple para Cáncer de mama. **VEGF** (factor de crecimiento vascular endotelial)

De otro lado, en los documentos analizados donde el virus del herpes simplex es empleado para cáncer de mama prevalece el mecanismo de acción de inmunidad antitumoral mediante infiltración de linfocitos citotóxicos CD8 y NK con un 50%, seguido por el mecanismo de acción mediado por proteína antitumorales con un 18% (figura 15)



**Figura 15.** Distribución de los documentos analizados sobre los mecanismos de acción en HSV para cáncer de mama

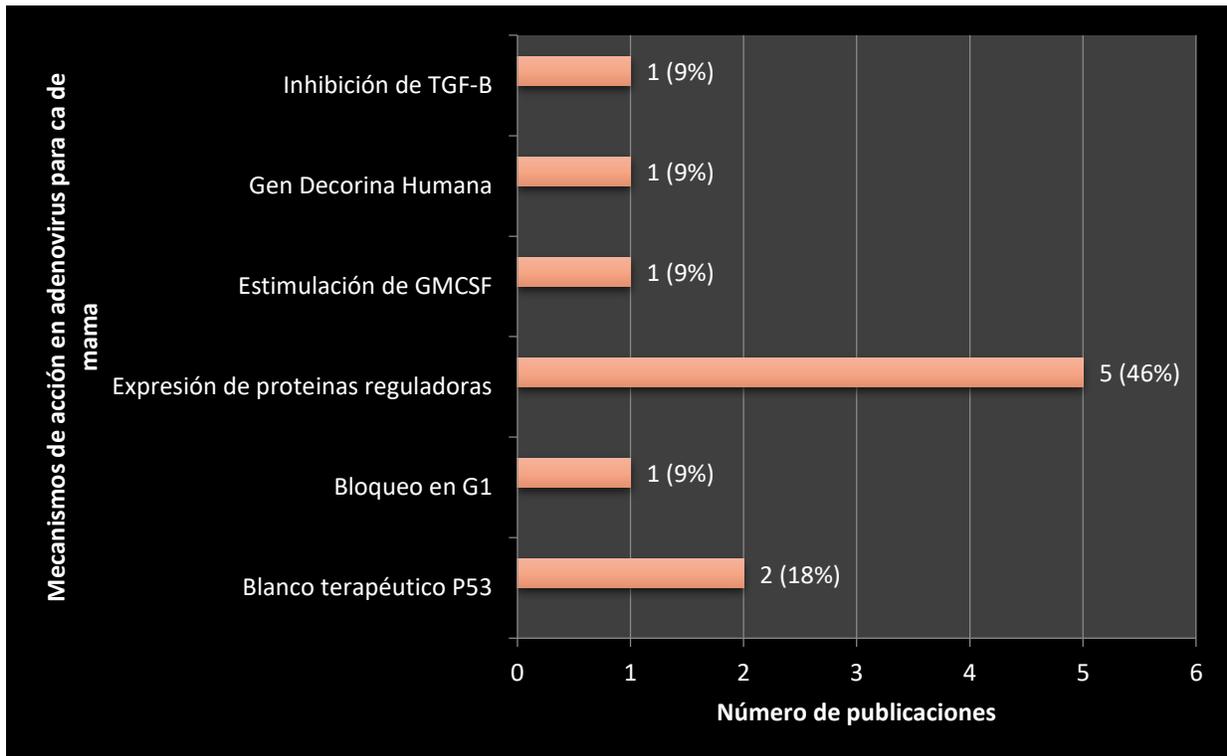
## 7.9 Mecanismos de acción de los adenovirus para cáncer de mama

En la tabla 6 se observan los mecanismos de acción reportados en los artículos investigados que emplea el adenovirus cuando es utilizado para cáncer de mama.

<b>Adenovirus</b>	<b>Mecanismo</b>
Ad.sT- RFc	Inhibición de TGF-B <sup>91</sup>
Ad5/3.CXCR4	CRAD + HMSCs <sup>33</sup>
Ad-Onyx-017	Delección en el Gen E1B55kDa selectividad por células carentes de p53 <sup>34</sup>
AdEHCD40L	Regulación de la expresión del Transgen CD40L <sup>35</sup>
AdKISS1	Expresión de KISS1 Regulador de la progresión del Cáncer <sup>47</sup> .
Ad5-MDA-7/IL-24	Expresión de MDA-7/IL24 <sup>49</sup>
Ad p55-htert-HRE-trail	Sobre expresión de TRAIL incrementando la apoptosis – relación con factor de necrosis tumoral <sup>92</sup>
Ad5/3-D24-tras	Bloqueo en G1, Ac Trastuzumab anti HER2 <sup>50</sup>
Ad5/3-D24-GMCSF	Estimulación de GMCSF <sup>18</sup>
Ad SG500-dNK	Expresión de dNK Gen suicida <sup>75</sup>
Ad.dcn	Gen Decorina Humana - Regula el factor de crecimiento endotelial vascular <sup>76</sup>

**Tabla 6.** Mecanismos empleados en adenovirus para Cáncer de mama.

En los documentos analizados donde el adenovirus es empleado para cáncer de mama prevalece el mecanismo de acción de expresión de proteínas reguladoras de la progresión tumoral con un 46%, seguido por el mecanismo acción mediado por el blanco terapéutico p53 con un 18% (figura 15).



**Figura 16.** Distribución de los documentos analizados sobre los mecanismos de acción en adenovirus para cáncer de mama.

## 8. DISCUSIÓN

Se observó que la mayoría de documentos fueron publicados en el año 2015, la mayoría correspondió a artículos científicos. Por otro lado se evidenció que los virus oncolíticos tienen una amplia aplicación para el tratamiento del cáncer, siendo el cáncer de mama en el que más se utiliza de acuerdo a este estudio con un 35% de los documentos analizados como lo describe Olganier<sup>45</sup> y colaboradores quienes emplearon el VSV virus de la estomatitis vesicular manipulando la red antioxidante a través del factor de transcripción Nrf2 aumentando la replicación del virus y sensibilizando las células cancerosas a la oncólisis viral. Olganier<sup>45</sup> describe que los virus oncolíticos ofrecen un enfoque terapéutico prometedor para tratar múltiples tipos de cáncer.

Sin embargo en un menor porcentaje pero no menos importante se emplean virus oncolíticos en células de cáncer de mama con metástasis ósea con un 23%, como lo describe Yang y colaboradores<sup>76</sup> con su estudio empleando un adenovirus con el gen de la decorina humana para regular el factor de crecimiento endotelial vascular, obteniendo como resultado una inhibición significativa de la progresión tumoral en el cáncer de mama metastásico, Yang describe la importancia del desarrollo de nuevas terapias para la metástasis ósea del cáncer de mama por ser una importante necesidad no cubierta.

Por otra parte se evidenció en el presente estudio tan solo el 2% de los documentos científicos centró su atención específicamente en el cáncer de mama HER2 positivo. Como lo describe Liikanen y colaboradores<sup>50</sup> empleando un adenovirus que expresa el anticuerpo monoclonal Trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo y expresa que este Ac monoclonar anti HER2 trastuzumab ha mejorado significativamente la supervivencia de pacientes con tumores que sobreexpresan HER2, sin embargo refiere que la terapia con anticuerpos sistémicos es costosa y con una eficacia limitada debido a las barreras físicas del tumor que se minimizan empleando el adenovirus para infiltrarse en el microambiente tumoral<sup>50</sup>.

En cuanto a los virus más empleados en el tratamiento del cáncer se encuentra el adenovirus con un 32%, como lo describe Hirvinen y

colaboradores<sup>30</sup> en su estudio creando un adenovirus que expresa TNF alfa humano en líneas celulares de cáncer de pulmón y riñón. Describe que el TNF alfa tiene características anticancerígenas pero su toxicidad sistémica ha limitado su empleabilidad, barrera que se rompe empleando el adenovirus como vector.

Por otra parte, en cuanto al virus más empleado en el tratamiento de cáncer de mama se encuentra el HSV virus del herpes simplex con un 31%. Como lo describen Sahin y colaboradores<sup>21</sup> en su estudio empleando el virus oncolítico HF10 en tumores de 6 pacientes con carcinoma de mama recurrente y determinaron que tiene un enorme potencial para inducir la inmunidad antitumoral y que desde su descubrimiento, es uno de los virus más empleados de acuerdo a lo que ellos describen por las siguientes razones: (a) infecta una amplia gama de huéspedes; (b) causa lisis de la célula huésped al final de la replicación viral; (c) tiene un genoma muy grande y, por lo tanto, alberga muchos genes no esenciales, en su mayoría relacionados con la neuroinvasividad que son prescindibles y pueden ser reemplazados durante el proceso de ingeniería recombinante; (d) puede controlarse con medicamentos antivirales en caso de una replicación incontrolada; y (e) su genoma no se incorpora al genoma del huésped, evitando el riesgo de introducir mutaciones y por tanto hay más seguridad para el paciente<sup>21</sup>.

En cuanto a los mecanismos de acción empleados en el virus del herpes simplex para cáncer de mama se destacan los mecanismos que promueven la inmunidad antitumoral mediante la infiltración de linfocitos citotóxicos CD8 y NK con un 50%, como lo describen Thomas y colaboradores<sup>22</sup> donde demuestran que se requiere una respuesta inmune antitumoral dependiente de HSV para la reducción en el crecimiento tumoral 4T1 primario y para la reducción en el establecimiento de metástasis en modelo tumoral. Otros ensayos como el de Chen y colaboradores<sup>24</sup> donde observaron un mayor efecto citolítico de las células EGFR-CAR NK-92 cuando se combinó con HSV-1 en comparación con las monoterapias. En los ratones preinducidos intracranealmente con células MDA-MB-231 que expresan EGFR.

Por otra parte el mecanismo de acción más empleado en el adenovirus para cáncer de mama de acuerdo a los documentos analizados fue la expresión de proteínas reguladoras de la progresión tumoral con un 46%, con lo describen en su ensayo Platonov y colaboradores<sup>47</sup> empleando el AdKISS1 en células de cáncer de mama metastásico carentes de KISS1 quien es una

proteína supresora de tumores que transportada por medio de un vector mostró un aumento importante en la citotoxicidad tumoral.

El presente estudio permite poner en evidencia el campo de empleabilidad tan amplio que tienen los virus oncolíticos, específicamente el virus del herpes simplex y el adenovirus en cáncer de mama por su facilidad en la manipulación genética con pocos efectos adversos sobre el paciente. El presente estudio aporta a la investigación científica sobre los diferentes puntos de acción donde se puede atacar la célula tumoral, y que primero a tener en consideración es cuál es el efecto que se requiere, cuál es el punto débil de determinada línea celular y de esta manera emplear un vector que permita promover o expresar determinada acción específica sobre ella. Con el presente estudio se pretende motivar a la comunidad científica hacia nuevas investigaciones en cáncer de mama y en especial el Cáncer de mama HER2 que tiene poca investigación en cuanto a virus oncolíticos se refiere.

## 9. CONCLUSIONES

- El uso los virus oncolíticos para el cáncer de mama se evidencio en el 35% de los artículos científicos revisados, de los cuales el 23 % se evidencio para el cáncer de mama metastásico y 31% para otros tipos de cáncer.
- De acuerdo a la documentación revisada se evidencio que los virus oncolíticos más empleados para cáncer de mama son el virus del herpes simplex con un 31%, seguido por el adenovirus con un 29%.
- Los mecanismos de acción empleados por los virus oncolíticos reportados en literatura para cáncer de mama son en el caso del herpes simplex el promover inmunidad antitumoral mediante infiltración de linfocitos citotóxicos CD8 y NK con un 50% y en el adenovirus la expresión de proteínas reguladoras de la progresión tumoral con un 46%
- Se propone como virus candidato el HSV para la expresión del anticuerpo trastuzumab y terapia combinada el HER2-CAR NK + HSV-1 como en otros estudios reportados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- <sup>1</sup>MINSALUD. Cáncer de mama, una enfermedad en ascenso en Colombia [Internet]. 2014 [cited 2018 Mar 20]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/-Cancer-de-mama,-una-enfermedad-en-ascenso-en-Colombia.aspx>
- <sup>2</sup>Viviana Y, Márquez A, Balcázar IB, Aristizábal FA. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética Treatment of breast cancer and pharmacogenetics. Rev Colomb Biotecnol [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 20]; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/biote/v18n1/v18n1a14.pdf>
- <sup>3</sup>McCafferty MPJ, Healy NA, Kerin MJ. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. Diagnostic Histopathol [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2017 Oct 26];15(10):485–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756231709001455>
- <sup>4</sup>D MK, S A-D. Efectos del Trastuzumab como Terapia Coadyuvante para Pacientes con Cáncer de Mama Her2-Positivo: Una Revisión Sistemática. Arch Med [Internet]. 2017 Aug 5 [cited 2017 Oct 27];13(3). Available from: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/efectos-del-trastuzumab-como-terapia-coadyuvante-para-pacientes-con-caacutencer-de-mama-her2positivo-una-revisioacuten-sistemaacut.php?aid=20055>
- <sup>5</sup>Garnock-Jones KP, Keating GM, Scott LJ. Trastuzumab. Drugs [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Oct 27];70(2):215–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20108993>
- <sup>6</sup>Arrese I, González P, Miranda P, Perez-Nuñez P, Pascual B, Lobato RD. Tratamiento de los gliomas mediante virus oncolíticos: revisión de la literatura. Neurocirugia. 2005;16:158–68.
- <sup>7</sup>Rodríguez L. CAGF. LA PROTEÍNA VIRAL VP6 DE ROTAVIRUS COINMUNOPRECIPITA CON HSC70 EN CÉLULAS MA104. 2006;
- <sup>8</sup>Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. Mol Ther [Internet]. 2007;15(4):651–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mt.6300108>
- <sup>9</sup>jaime R. merchan barros, jun j. madera merchan sheila p. auz ramirez. viroterapia mediante virus oncoliticos en tumores sólidos [Internet]. 2011. Available from: [http://medpre.med.ec/secciones/medicina/1revista/Viroterapia mediante virus oncoliticos en tumores solidos.pdf](http://medpre.med.ec/secciones/medicina/1revista/Viroterapia%20mediante%20virus%20oncoliticos%20en%20tumores%20solidos.pdf)

- <sup>10</sup>Ramos Guette PL. Características clínicas y mortalidad en pacientes con cáncer de mama avanzado (estados iia iib iic) en Colombia, Clínica Oncocare, 2003–2012. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2018 Mar 8];17(4):180–1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123901513702002>
- <sup>11</sup>Rodríguez JA, Martínez LM, Cruz N, Cómbita AL. Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2014;18(1):27–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123901514702227>
- <sup>12</sup>Cho M. Bioinformatics research on the specificity and safety of oncolytic viruses. 2015 [cited 2017 Oct 13]; Available from: <http://space.snu.ac.kr/handle/10371/128348>
- <sup>13</sup>Dutilh BE, Reyes A, Hall RJ, Whiteson KL. Editorial: Virus Discovery by Metagenomics: The (Im)possibilities. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Sep 8 [cited 2017 Sep 26];8:1710. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28943867>
- <sup>14</sup>Lawler SE, Speranza M-C, Cho C-F, Chiocca EA, RL M, BD L, et al. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016;2(12):938–50. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.2064>
- <sup>15</sup>Suryawanshi YR, Zhang T, Essani K. Oncolytic viruses: emerging options for the treatment of breast cancer. *Med Oncol* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2018 Mar 15];34(3):43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28185165>
- <sup>16</sup>Miest TS, Cattaneo R. New viruses for cancer therapy: meeting clinical needs. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2014 Jan 2 [cited 2018 Aug 13];12(1):23–34. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrmicro3140>
- <sup>17</sup>Release FDAN, Release FI. FDA approves first of its kind product for the treatment of melanoma. 2016;1–4. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm548278.htm>
- <sup>18</sup>Bramante S, Koski A, Liikanen I, Vassilev L, Oksanen M, Siurala M, et al. Oncolytic virotherapy for treatment of breast cancer, including triple-negative breast cancer. *Oncoimmunology* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Aug 20];5(2):e1078057. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27057453>

- <sup>19</sup>Talimogene laherparepvec for melanoma. *Aust Prescr* [Internet]. 2017 Feb [cited 2018 Mar 15];40(1):38–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246438>
- <sup>20</sup>Hummel JL, Safroneeva E, Mossman KL. The role of ICP0-Null HSV-1 and interferon signaling defects in the effective treatment of breast adenocarcinoma. *Mol Ther* [Internet]. 2005 Dec [cited 2018 Aug 22];12(6):1101–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140040>
- <sup>21</sup>Sahin TT, Kasuya H, Nomura N, Shikano T, Yamamura K, Gewen T, et al. Impact of novel oncolytic virus HF10 on cellular components of the tumor microenvironment in patients with recurrent breast cancer. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2012 Apr 23 [cited 2018 Mar 16];19(4):229–37. Available from: <http://www.nature.com/articles/cgt201180>
- <sup>22</sup>Thomas DL, Fraser NW. HSV-1 therapy of primary tumors reduces the number of metastases in an immune-competent model of metastatic breast cancer. *Mol Ther* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2018 Jul 29];8(4):543–51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001603002363>
- <sup>23</sup>Cody JJ, Markert JM, Hurst DR. Histone Deacetylase Inhibitors Improve the Replication of Oncolytic Herpes Simplex Virus in Breast Cancer Cells. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jul 29];9(3):e92919. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092919>
- <sup>24</sup>Chen X, Han J, Chu J, Zhang L, Zhang J, Chen C, et al. A combinational therapy of EGFR-CAR NK cells and oncolytic herpes simplex virus 1 for breast cancer brain metastases. *Oncotarget* [Internet]. 2016 May 10 [cited 2018 Jul 29];7(19):27764–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050072>
- <sup>25</sup>Walker JD, Sehgal I, Kousoulas KG. Oncolytic herpes simplex virus 1 encoding 15-prostaglandin dehydrogenase mitigates immune suppression and reduces ectopic primary and metastatic breast cancer in mice. *J Virol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Aug 22];85(14):7363–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543507>
- <sup>26</sup>Fasullo M, Burch A, Britton A. Hypoxia enhances the replication of oncolytic herpes simplex virus in p53- breast cancer cells. *Cell Cycle* [Internet]. 2009 Jul 15 [cited 2018 Jul 29];8(14):2194–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cc.8.14.8934>

- <sup>27</sup>Pourchet A, Fuhrmann SR, Pilonis KA, Demaria S, Frey AB, Mulvey M, et al. CD8+ T-cell Immune Evasion Enables Oncolytic Virus Immunotherapy. *EBioMedicine* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2018 Aug 20];5:59–67. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396416300184>
- <sup>28</sup>Tan G, Kasuya H, Sahin TT, Yamamura K, Wu Z, Koide Y, et al. Combination therapy of oncolytic herpes simplex virus HF10 and bevacizumab against experimental model of human breast carcinoma xenograft. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2018 Aug 20];136(7):1718–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29163>
- <sup>29</sup>Chiocca EA. Oncolytic viruses. *Invest New Drugs* [Internet]. 2002;17(4):375–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459732>
- <sup>30</sup>Hirvonen M, Rajacki M, Kapanen M, Parviainen S, Rouvinen-Lagerström N, Diaconu I, et al. Immunological Effects of a Tumor Necrosis Factor Alpha–Armed Oncolytic Adenovirus. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2018 Aug 20];26(3):134–44. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/hum.2014.069>
- <sup>31</sup>Jiang H, Rivera-Molina Y, Gomez-Manzano C, Clise-Dwyer K, Bover L, Vence LM, et al. Therapeutics, Targets, and Chemical Biology Oncolytic Adenovirus and Tumor-Targeting Immune Modulatory Therapy Improve Autologous Cancer Vaccination. *Cancer Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 20];77(14). Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/>
- <sup>32</sup>Hock K, Laengle J, Kuznetsova I, Egorov A, Hegedus B, Dome B, et al. Oncolytic influenza A virus expressing interleukin-15 decreases tumor growth in vivo. *Surgery* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2018 Jul 29];161(3):735–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606016304809>
- <sup>33</sup>Stoff-Khalili MA, Rivera AA, Mathis JM, Banerjee NS, Moon AS, Hess A, et al. Mesenchymal stem cells as a vehicle for targeted delivery of CRAds to lung metastases of breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2007 Aug 31 [cited 2018 Jul 29];105(2):157–67. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-006-9449-8>
- <sup>34</sup>Bazan-Peregrino M, Carlisle RC, Hernandez-Alcoceba R, Iggo R, Homicsko K, Fisher KD, et al. Comparison of Molecular Strategies for Breast Cancer Virotherapy Using Oncolytic Adenovirus. <https://home.liebertpub.com/hum> [Internet]. 2008 Sep 16 [cited 2018 Jul 29]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/hum.2008.047>

- <sup>35</sup>Gomes EM, Rodrigues MS, Phadke AP, Butcher LD, Starling C, Chen S, et al. Antitumor Activity of an Oncolytic Adenoviral-CD40 Ligand (CD154) Transgene Construct in Human Breast Cancer Cells. 2009 [cited 2018 Jul 29]; Available from: [www.aacrjournals.org](http://www.aacrjournals.org)
- <sup>36</sup>Gentschev I, Stritzker J, Hofmann E, Weibel S, Yu YA, Chen N, et al. Use of an oncolytic vaccinia virus for the treatment of canine breast cancer in nude mice: preclinical development of a therapeutic agent. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2009 Apr 24 [cited 2018 Jul 29];16(4):320–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/cgt200887>
- <sup>37</sup>Yoo SY, Bang SY, Jeong S-N, Kang DH, Heo J. A cancer-favoring oncolytic vaccinia virus shows enhanced suppression of stem-cell like colon cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2018 Aug 20];7(13):16479–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918725>
- <sup>38</sup>Gholami S, Marano A, Chen NG, Aguilar RJ, Frentzen A, Chen C-H, et al. A novel vaccinia virus with dual oncolytic and anti-angiogenic therapeutic effects against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014 Dec 13 [cited 2018 Aug 20];148(3):489–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391896>
- <sup>39</sup>Sugiyama T, Yoneda M, Kuraishi T, Hattori S, Inoue Y, Sato H, et al. Measles virus selectively blind to signaling lymphocyte activation molecule as a novel oncolytic virus for breast cancer treatment. *Gene Ther* [Internet]. 2013 Mar 21 [cited 2018 Jul 29];20(3):338–47. Available from: <http://www.nature.com/articles/gt201244>
- <sup>40</sup>Iankov ID, Msaouel P, Allen C, Federspiel MJ, Bulur PA, Dietz AB, et al. Demonstration of anti-tumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2010 Aug 6 [cited 2018 Jul 29];122(3):745–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-009-0602-z>
- <sup>41</sup>McDonald CJ, Erlichman C, Ingle JN, Rosales GA, Allen C, Greiner SM, et al. A measles virus vaccine strain derivative as a novel oncolytic agent against breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2006 Sep 27 [cited 2018 Jul 29];99(2):177–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-006-9200-5>
- <sup>42</sup>Asada T. Treatment of human cancer with mumps virus. *Cancer* [Internet]. 1974 Dec [cited 2018 Aug 7];34(6):1907–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4611607>
- <sup>43</sup>Ammayappan A, Russell SJ, Federspiel MJ. Recombinant mumps virus as a cancer therapeutic agent. *Mol Ther - Oncolytics* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2018 Jul 29];3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2372770517300128>

- <sup>44</sup>Le Boeuf F, Gebremeskel S, McMullen N, He H, Greenshields AL, Hoskin DW, et al. Reovirus FAST Protein Enhances Vesicular Stomatitis Virus Oncolytic Virotherapy in Primary and Metastatic Tumor Models. *Mol Ther - Oncolytics* [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2018 Jul 29];6:80–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S237277051730030X>
- <sup>45</sup>Olagnier D, Lababidi RR, Hadj SB, Sze A, Liu Y, Naidu SD, et al. Activation of Nrf2 Signaling Augments Vesicular Stomatitis Virus Oncolysis via Autophagy-Driven Suppression of Antiviral Immunity. *Mol Ther* [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2018 Aug 20];25(8):1900–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152500161730206X>
- <sup>46</sup>Bourgeois-Daigneault M-C, Roy DG, Falls T, Twumasi-Boateng K, St-Germain LE, Marguerie M, et al. Oncolytic vesicular stomatitis virus expressing interferon- $\sigma$  has enhanced therapeutic activity. *Mol Ther - Oncolytics* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2018 Aug 20];3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S237277051630033X>
- <sup>47</sup>Platonov ME, Borovjagin A V., Kaverina N, Xiao T, Kadagidze Z, Lesniak M, et al. KISS1 tumor suppressor restricts angiogenesis of breast cancer brain metastases and sensitizes them to oncolytic virotherapy in vitro. *Cancer Lett* [Internet]. 2018 Mar 28 [cited 2018 Jul 29];417:75–88. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383517307966>
- <sup>48</sup>Sakhawat A, Liu Y, Ma L, Muhammad T, Wang S, Zhang L, et al. Upregulation of Coxsackie Adenovirus Receptor Sensitizes Cisplatin-Resistant Lung Cancer Cells to CRAd-Induced Inhibition. *J Cancer* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 20];8(8):1425–32. Available from: <http://www.jcancer.org/v08p1425.htm>
- <sup>49</sup>Menezes ME, Shen X-N, Das SK, Emdad L, Guo C, Yuan F, et al. decot functions as a tumor suppressor gene in vivo in transgenic mouse models of breast cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2015 Nov 10 [cited 2018 Aug 20];6(35):36928–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474456>
- <sup>50</sup>Liikanen I, Tähtinen S, Guse K, Gutmann T, Savola P, Oksanen M, et al. Oncolytic Adenovirus Expressing Monoclonal Antibody Trastuzumab for Treatment of HER2-Positive Cancer. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2016 Aug 17 [cited 2018 Aug 20];15(9):2259–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458139>
- <sup>51</sup>Ingemarsdotter CK, Tookman LA, Browne A, Pirlo K, Cutts R, Chelela C, et al. Paclitaxel resistance increases oncolytic adenovirus efficacy via upregulated CAR expression and dysfunctional cell cycle control. *Mol Oncol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2018 Aug 20];9(4):791–805. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.molonc.2014.12.007>

- <sup>52</sup>Tan KX, Danquah MK, Sidhu A, Ongkudon CM, Lau SY. Towards targeted cancer therapy: Aptamer or oncolytic virus? *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2018 Jul 29];96:8–19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098716303505>
- <sup>53</sup>Sanchez C. conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Rev medica Clin condes* [Internet]. 2013;24:553–62. Available from: [https://www.clinicalascondes.cl/Dev\\_CLC/media/Imagenes/PDF revista médica/2013/4 julio/REV--MED--CLIN.-CONDES---2013;-24\(4\)-WEB.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/4%20julio/REV--MED--CLIN.-CONDES---2013;-24(4)-WEB.pdf)
- <sup>54</sup>Cooper GM, Hausman RE. La célula [Internet]. Marbán; 2014 [cited 2018 Aug 7]. Available from: <https://www.librerianacional.com/pagina=producto&libro=315210&autor=8832&editorial=2507>
- <sup>55</sup>María Teresa Martín de Civetta, MC; Julio Domingo Civetta M. Carcinogénesis [Internet]. Vol. 53, *Salud Pública de México*. salud publica de mexico; 2011 [cited 2018 Mar 20]. 405-414 p. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342011000500008](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000500008)
- <sup>56</sup>Hernández DE. BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA De interés en oncología. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 20];28(3):188–200. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/3756/375645930010.pdf>
- <sup>57</sup>Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007 - 2011. *Inst Nac Cancerol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Mar 22];1:148. Available from: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
- <sup>58</sup>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. El cáncer de mama: un problema creciente en Colombia. 2012 [cited 2018 Mar 22];4. Available from: [http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/95685f345e64aa9f0fece8a589b5acc3\\_BOLETIN HECHOS Y ACCIONES MAMA.PDF](http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/95685f345e64aa9f0fece8a589b5acc3_BOLETIN%20HECHOS%20Y%20ACCIONES%20MAMA.PDF)
- <sup>59</sup>Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Aug 10 [cited 2018 Feb 20];5(3):412–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114856>
- <sup>60</sup>J.A. Merino Bonillaa,\* MTT y LHRM. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. *Radiologia* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2017 Oct 12];59(5):368–79. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833817301017>
- <sup>61</sup>Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic

and Clinical Characteristics of Breast Cancer With Single Hormone Receptor-Positive Phenotype. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Oct 20 [cited 2018 Mar 13];25(30):4772–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.12.2747>

- <sup>62</sup>Sotiriou C, Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Feb 19 [cited 2018 Mar 8];360(8):790–800. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0801289>
- <sup>63</sup>Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Nov 11 [cited 2018 Mar 13];363(20):1938–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067385>
- <sup>64</sup>Bourgeois-Daigneault M-C, Roy DG, Aitken AS, El Sayes N, Martin NT, Varette O, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy. *Sci Transl Med* [Internet]. 2018 Jan 3 [cited 2018 Jul 29];10(422):eaao1641. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298865>
- <sup>65</sup>Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Mar 13];34(2):219–33. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272011000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
- <sup>66</sup>Escrivá-de-Romaní S, Arumí M, Bellet M, Saura C. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. *The Breast* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2018 Jul 29];39:80–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977618300547>
- <sup>67</sup>Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2017 Jun 17 [cited 2018 Jul 29];389(10087):2415–29. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616324175>
- <sup>68</sup>Martín M, Herrero A, Echavarría I, Echavarría I. El cáncer de mama. *Arbor* [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2018 Mar 8];191(773):a234. Available from: <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2037/2530>
- <sup>69</sup>Alonso Castellanos S, Soto Célix M, Alonso Galarreta J, Riego Valledor A del, Miján de la Torre A. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutr Hosp* [Internet]. 2014 [cited 2018 Mar 22];29(2):259–68. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112014000200004&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112014000200004&script=sci_arttext&tlng=pt)

- <sup>70</sup>Eisenberg DP, Adusumilli PS, Hendershott KJ, Chung S, Yu Z, Chan M-K, et al. Real-time intraoperative detection of breast cancer axillary lymph node metastases using a green fluorescent protein-expressing herpes virus. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Jul 29];243(6):824-30-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772786>
- <sup>71</sup>Zhang W, Ge K, Zhao Q, Zhuang X, Deng Z, Liu L, et al. A novel oHSV-1 targeting telomerase reverse transcriptase-positive cancer cells via tumor-specific promoters regulating the expression of ICP4. *Oncotarget* [Internet]. 2015 Aug 21 [cited 2018 Aug 20];6(24):20345–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25972362>
- <sup>72</sup>Teshigahara O, Goshima F, Takao K, Kohno S, Kimata H, Nakao A, et al. Oncolytic viral therapy for breast cancer with herpes simplex virus type 1 mutant HF 10. *J Surg Oncol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Jul 29];85(1):42–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.20005>
- <sup>73</sup>Kimata H, Imai T, Kikumori T, Teshigahara O, Nagasaka T, Goshima F, et al. Pilot Study of Oncolytic Viral Therapy Using Mutant Herpes Simplex Virus (HF10) Against Recurrent Metastatic Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2006 Aug 24 [cited 2018 Jul 29];13(8):1078–84. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/ASO.2006.08.035>
- <sup>74</sup>Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW. Oncolytic Reovirus Effectively Targets Breast Cancer Stem Cells. *Mol Ther* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2018 Jul 29];17(6):972–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001616318032>
- <sup>75</sup>Dong X, Qu W, Ma S, Zhu Z, Zheng C, He A, et al. Potent antitumoral effects of targeted promoter-driven oncolytic adenovirus armed with Dm-dNK for breast cancer in vitro and in vivo. *Cancer Lett* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2018 Aug 20];328(1):95–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000515>
- <sup>76</sup>Yang Y, Xu W, Neill T, Hu Z, Wang C-H, Xiao X, et al. Systemic Delivery of an Oncolytic Adenovirus Expressing Decorin for the Treatment of Breast Cancer Bone Metastases. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2018 Aug 20];26(12):813–25. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/hum.2015.098>
- <sup>77</sup>Sarkar S, Quinn BA, Shen X-N, Dash R, Das SK, Emdad L, et al. Therapy of prostate cancer using a novel cancer terminator virus and a small molecule BH-3 mimetic. *Oncotarget* [Internet]. 2015 May 10 [cited 2018 Aug 20];6(13):10712–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926554>

- <sup>78</sup>Wang H, Chen NG, Minev BR, Szalay AA. Oncolytic vaccinia virus GLV-1h68 strain shows enhanced replication in human breast cancer stem-like cells in comparison to breast cancer cells. *J Transl Med* [Internet]. 2012 Aug 17 [cited 2018 Jul 29];10(1):167. Available from: <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-10-167>
- <sup>79</sup>Seubert CM, Stritzker J, Hess M, Donat U, Sturm JB, Chen N, et al. Enhanced tumor therapy using vaccinia virus strain GLV-1h68 in combination with a  $\beta$ -galactosidase-activatable prodrug seco-analog of duocarmycin SA. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2011 Jan [cited 2018 Aug 20];18(1):42–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829890>
- <sup>80</sup>Pugalethi A, Mojica K, Ady JW, Johnsen C, Love D, Chen NG, et al. Recombinant vaccinia virus GLV-1h68 is a promising oncolytic vector in the treatment of cholangiocarcinoma. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2015 Dec 20 [cited 2018 Aug 20];22(12):591–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/cgt201560>
- <sup>81</sup>Geekiyana H, Galanis E. MiR-31 and miR-128 regulates poliovirus receptor-related 4 mediated measles virus infectivity in tumors. *Mol Oncol* [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Aug 20];10(9):1387–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27507538>
- <sup>82</sup>Gil M, Seshadri M, Komorowski MP, Abrams SI, Kozbor D. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with oncolytic virotherapy disrupts tumor vasculature and inhibits breast cancer metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Apr 2 [cited 2018 Jul 29];110(14):E1291–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509246>
- <sup>83</sup>Gollamudi R, Ghalib MH, Desai KK, Chaudhary I, Wong B, Einstein M, et al. Intravenous administration of Reolysin®, a live replication competent RNA virus is safe in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* [Internet]. 2010 Oct 2 [cited 2018 Aug 20];28(5):641–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572105>
- <sup>84</sup>Norman KL, Coffey MC, Hirasawa K, Demetrick DJ, Nishikawa SG, DiFrancesco LM, et al. Reovirus Oncolysis of Human Breast Cancer. <https://home.liebertpub.com/hum> [Internet]. 2004 Jul 6 [cited 2018 Jul 29]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/10430340252837233>
- <sup>85</sup>Duchnowska R, Loibl S, Jassem J. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2018 Jul 29];67:71–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737218300677>
- <sup>86</sup>Le Boeuf F, Selman M, Son HH, Bergeron A, Chen A, Tsang J, et al. Oncolytic Maraba Virus MG1 as a Treatment for Sarcoma. *Int J Cancer* [Internet].

2017 Sep 15 [cited 2018 Aug 20];141(6):1257–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30813>

- <sup>87</sup>Janke M, Peeters B, de Leeuw O, Moorman R, Arnold A, Fournier P, et al. Recombinant Newcastle disease virus (NDV) with inserted gene coding for GM-CSF as a new vector for cancer immunogene therapy. *Gene Ther* [Internet]. 2007 Dec 4 [cited 2018 Aug 20];14(23):1639–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914407>
- <sup>88</sup>Ju J, Zhu A-J, Yuan P. Progress in targeted therapy for breast cancer. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2018 Jul 7 [cited 2018 Jul 29]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095882X18300069>
- <sup>89</sup>Hamano S, Mori Y, Aoyama M, Kataoka H, Tanaka M, Ebi M, et al. Oncolytic reovirus combined with trastuzumab enhances antitumor efficacy through TRAIL signaling in human HER2-positive gastric cancer cells. *Cancer Lett* [Internet]. 2015 Jan 28 [cited 2018 Aug 20];356(2):846–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383514006806>
- <sup>90</sup>Li J, Zeng W, Huang Y, Zhang Q, Hu P, Rabkin SD, et al. Treatment of breast cancer stem cells with oncolytic herpes simplex virus. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2012 Oct 17 [cited 2018 Jul 29];19(10):707–14. Available from: <http://www.nature.com/articles/cgt201249>
- <sup>91</sup>Seth P, Wang Z-G, Pister A, Zafar MB, Kim S, Guise T, et al. Development of Oncolytic Adenovirus Armed with a Fusion of Soluble Transforming Growth Factor- $\beta$  Receptor II and Human Immunoglobulin Fc for Breast Cancer Therapy. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2006 Nov 16 [cited 2018 Jul 29];17(11):1152–61. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/hum.2006.17.1152>
- <sup>92</sup>Zhu W, Zhang H, Shi Y, Song M, Zhu B, Wei L. Oncolytic adenovirus encoding tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) inhibits the growth and metastasis of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2013 Nov [cited 2018 Aug 20];14(11):1016–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025362>