



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

Lorena Buitrago Mejía

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, 2 de noviembre de 2018



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

Edith del Carmen Hernández MSc

Asesor Interno

Mauricio Humberto Rodríguez Panduro Biólogo- Esp.

Asesor Externo

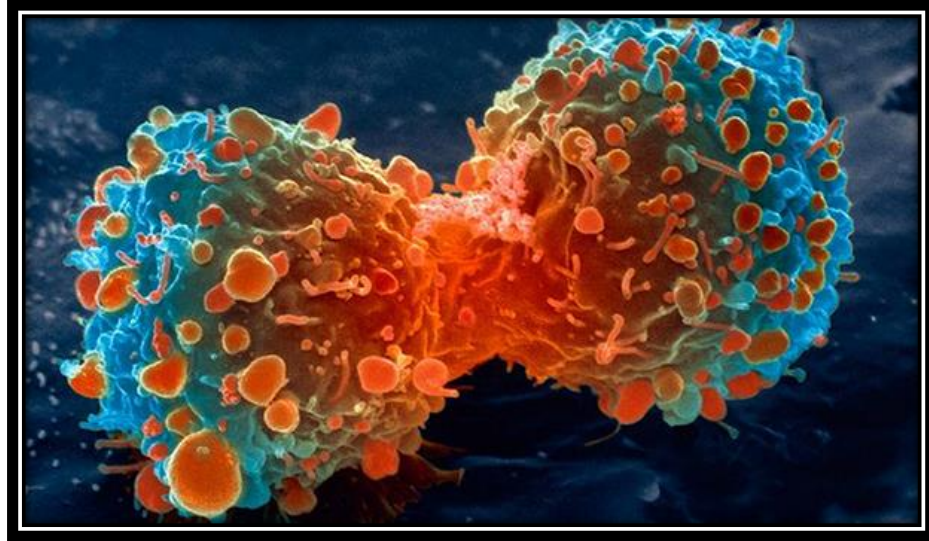
Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Bacteriología y Laboratorio Clínico

Bogotá, 2 de noviembre de 2018

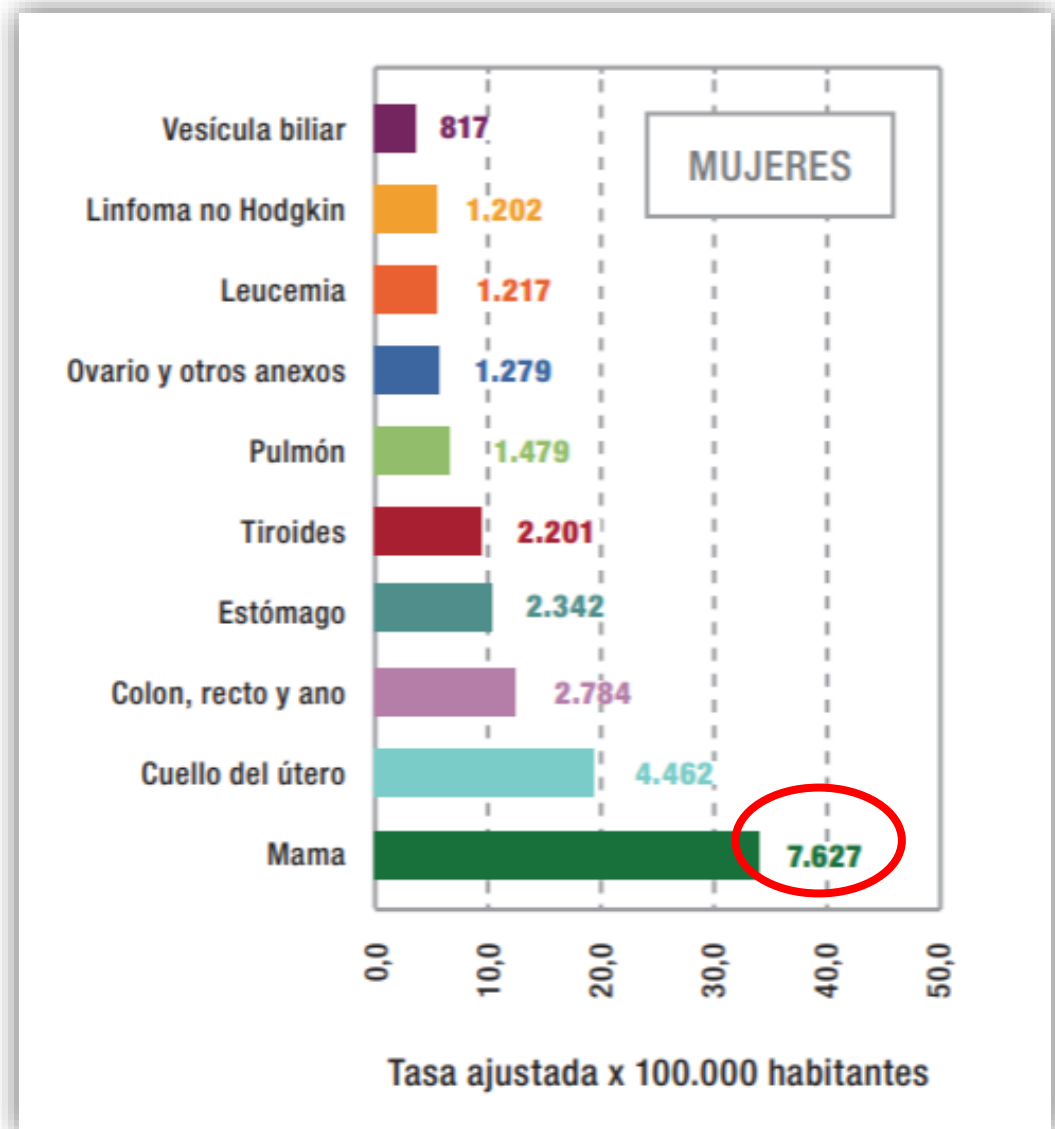
El Cáncer



(OMS) El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células.

Incidencia de cáncer en Colombia (2007-2011)

- Es la segunda causa de muerte en el mundo.
- En el 2015, ocasionó 8,8 millones de muertes.
- Colombia, un país con una incidencia intermedia de cáncer dentro del panorama mundial



Características del cáncer



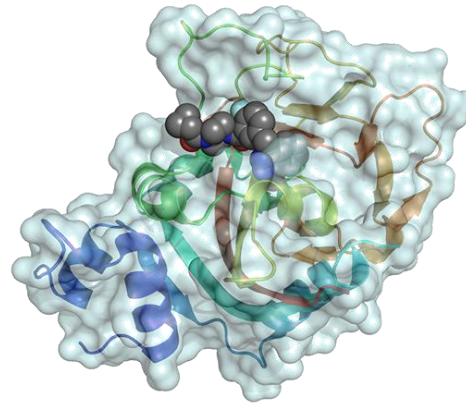
Mutación e
inestabilidad
genómica



Activación de
invasión y
metástasis



Señalización
proliferativa
sostenida



Adquisición de
inmortalidad
replicativa



Evasión
supresores de
crecimiento



Inducción de
angiogénesis



Evasión de
apoptosis



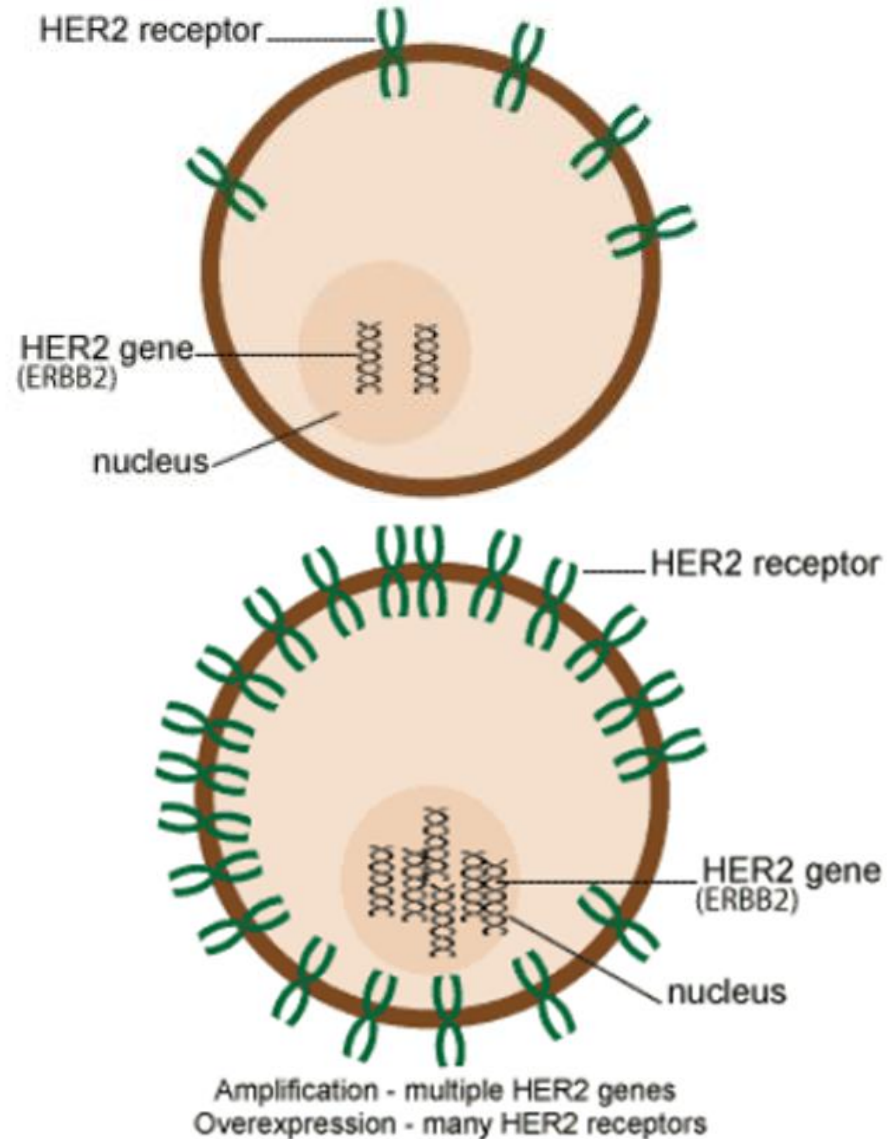
Evitar destrucción
inmune

PROTEINA HER2

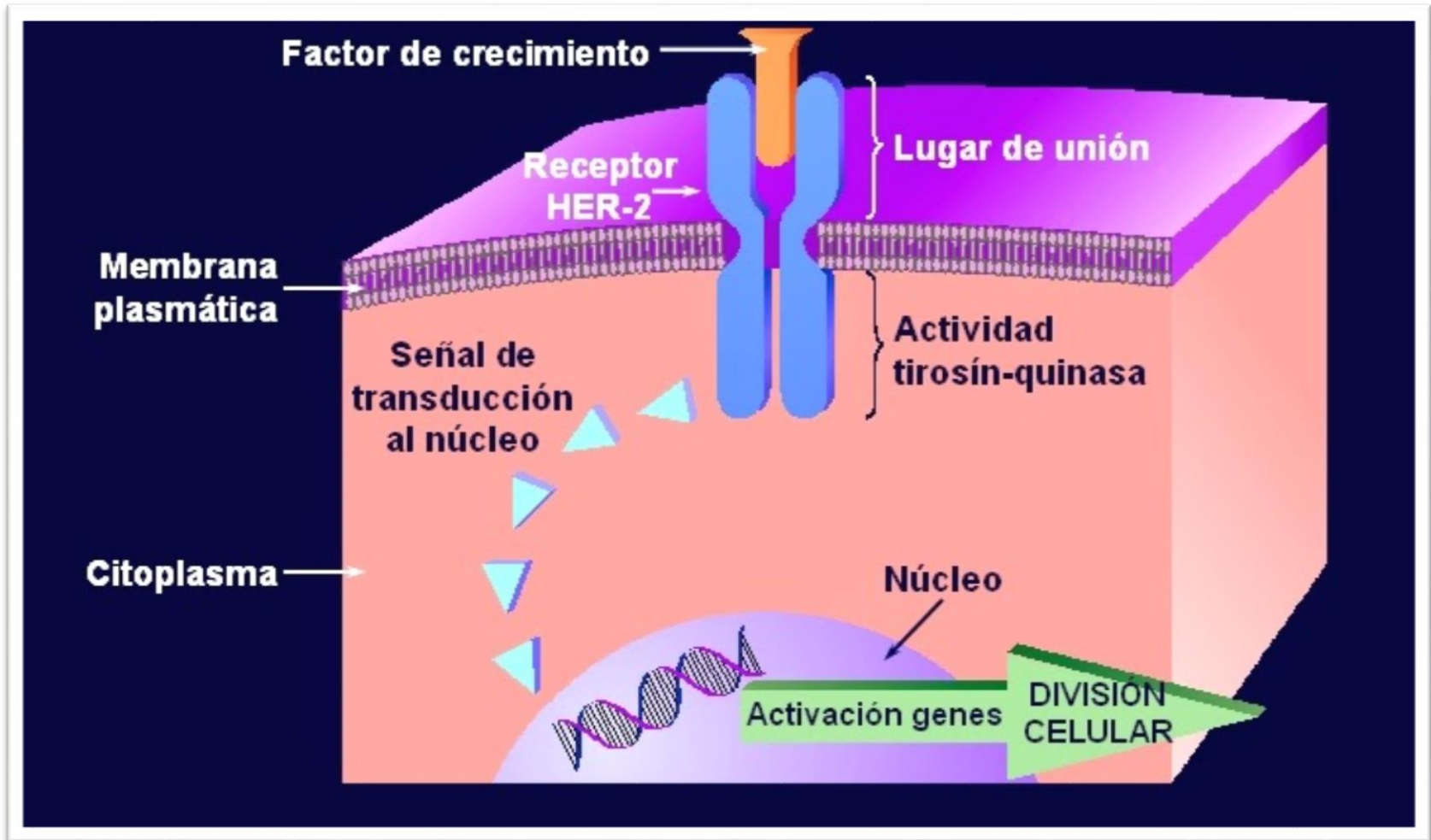
Se caracterizan por una alta expresión del gen HER2

Altamente proliferativos,
Particularmente resistente a terapia endocrina.

el 75% tienen un alto grado histológico



Señalización HER2

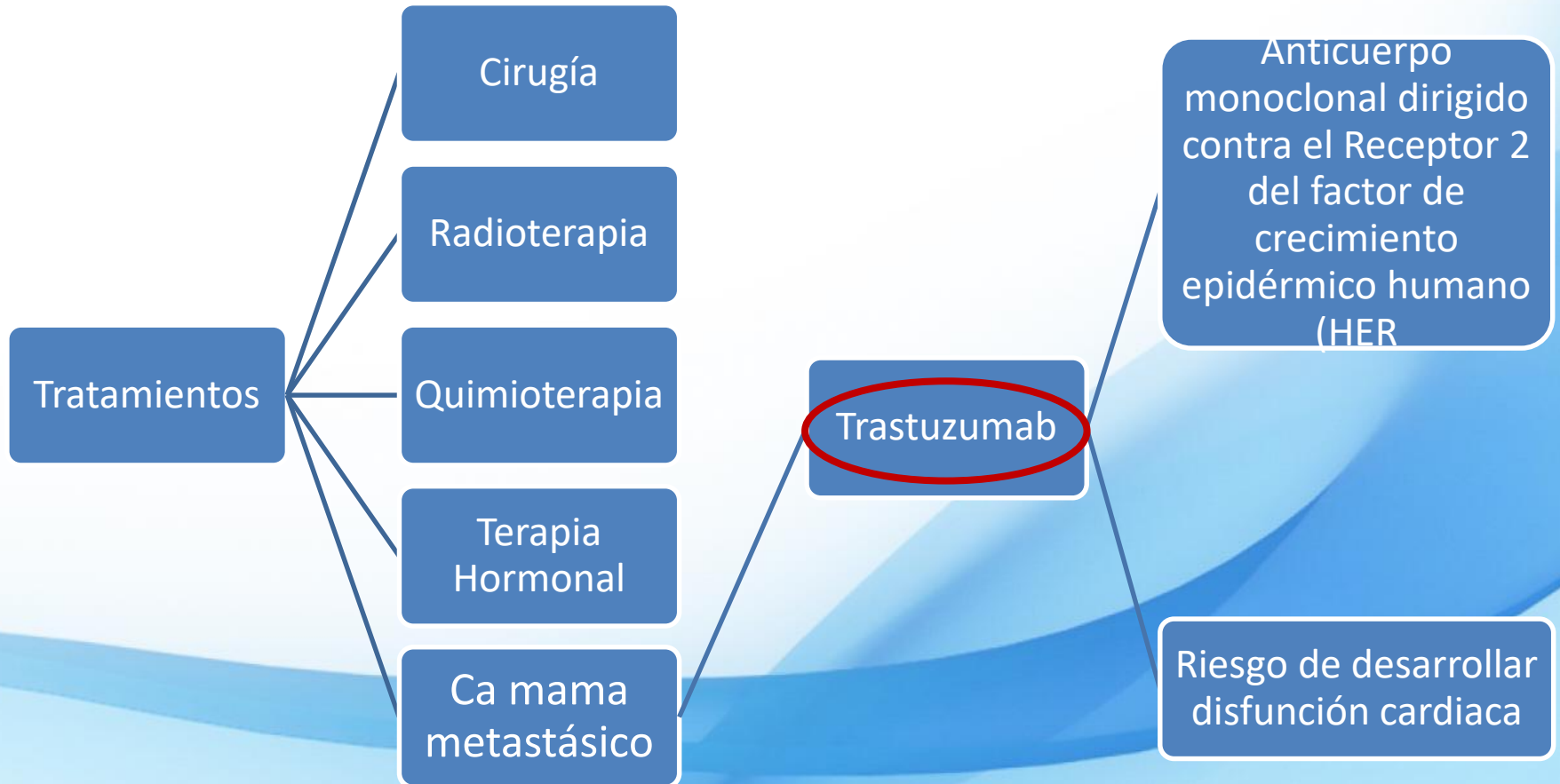


El cáncer de mama

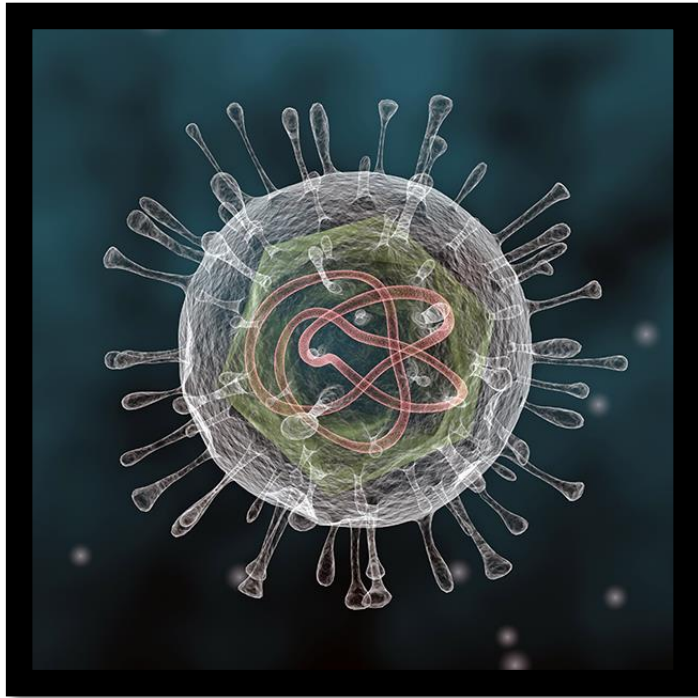
CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Características del tumor	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple Negativo o Basal
Receptores de estrógenos y/o progesterona	Positivos	Positivos	Negativos	Negativos
Expresión de HER2	Negativa	Negativa / positiva	Fuertemente positiva	Negativa
Índice de proliferación Ki67	Bajo	Alto	Alto	alto

Cáncer de mama



Virus oncolíticos

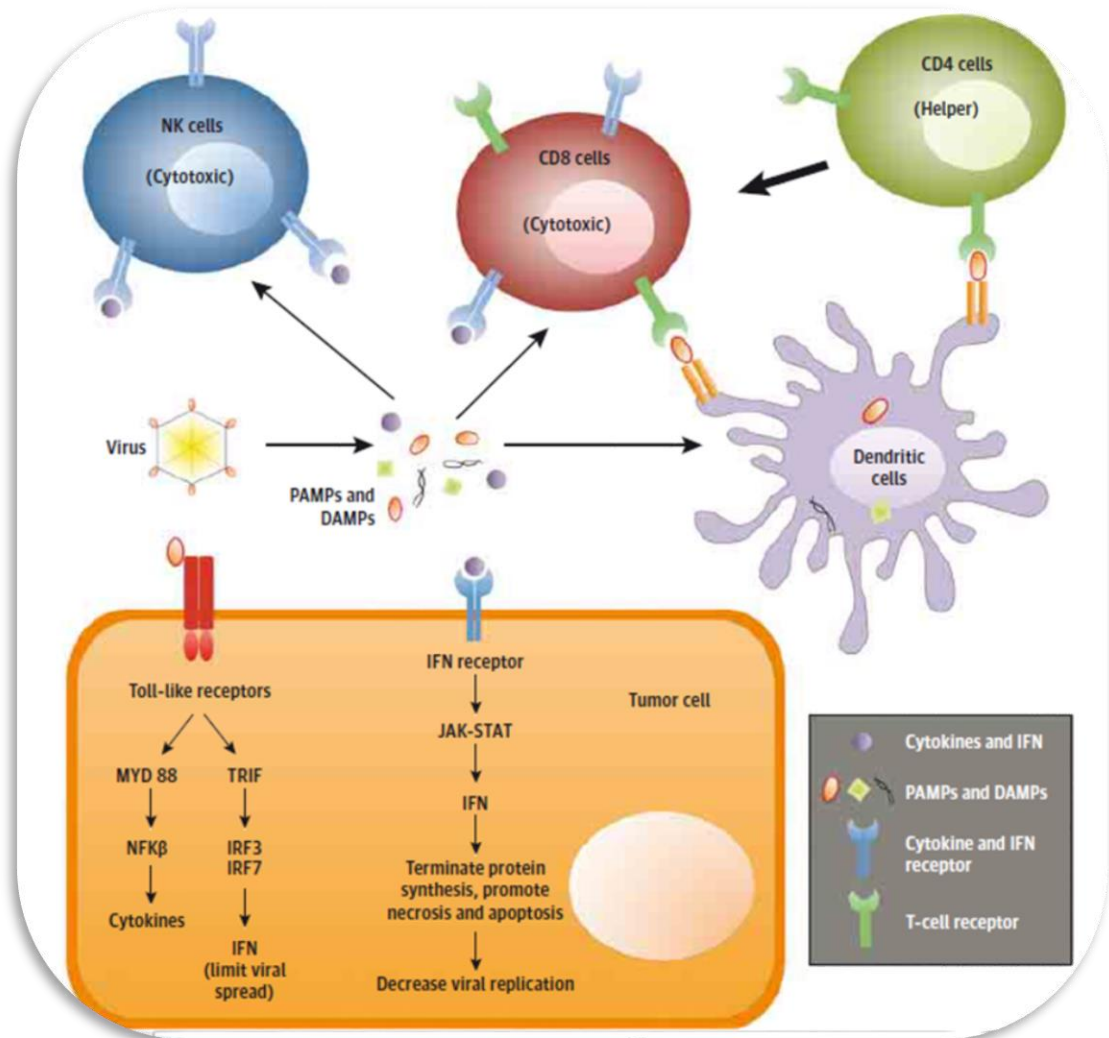


<https://blog.research.chop.edu/scientists-reveal-new-mechanism-adenovirus-uses-to-sabotage-immune-system>

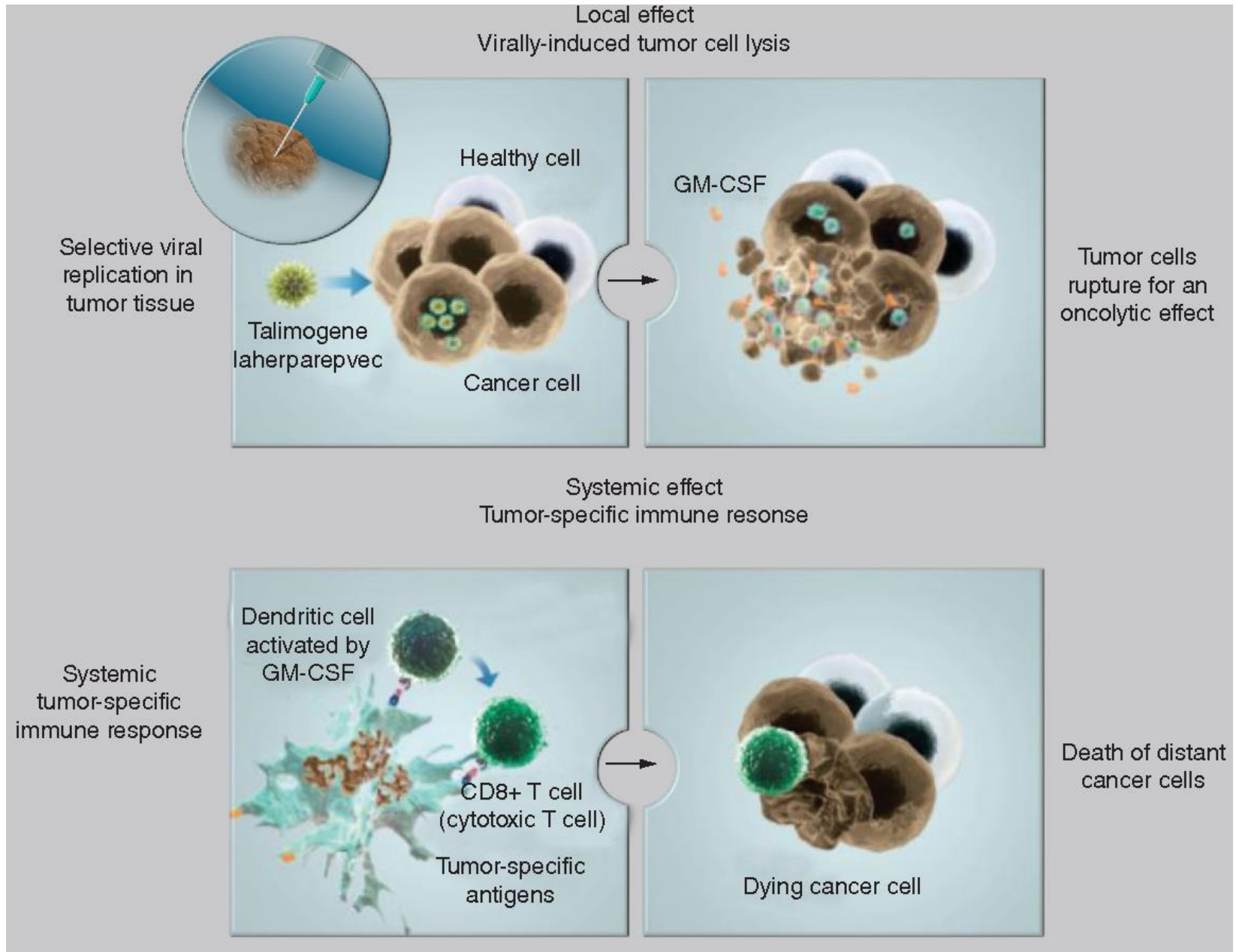
- Afectan naturalmente humanos.
- Variedad de salvajes y genéticamente modificados.
- Se aprovechan de la desestabilidad química de la célula tumoral.
- Su efectividad se debe en gran medida al sistema inmune del huesped.

Mecanismo de acción

1. Receptores
2. Mutación de la célula tumoral.
3. Deficiencias en la señalización.



Mecanismo de acción de talimogene laherparepvec.



Usos actuales

VIRUS	MODIFICACIÓN	ESTUDIOS CLINICOS PUBLICADOS
HSV- 1716	Delección ICP 34.5	Melanoma (fase 1)
HF 10 (Hsv)	Delección UL 56	Cáncer pancreático (fase 1)
Talimogene laheparverec (Hsv)	Delección ICP 34.5, inserción GM-CSF	Melanoma avanzado. Aprobado por la FDA
CG0070 (Ad)	Delección E3 inserción GM- CSF	Cáncer vesical invasivo (fase 1)
MV-NIS (mv)	Vacuna contra el sarampión	Cáncer de ovario droga-resistente (Fase 1)
PexaVec (JX594) (Viruela)	Delección en TK – inserción GM - CSF	Carcinoma hepatocelular avanzado (Fase 2)
Prostvac (Viruela)	Expresa PSA, TRICOM (3 genes coestimuladores)	Cáncer de próstata resistente a castración (fase 3)

Objetivos

General

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

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.

Metodología

Búsqueda de la información en bases de datos como Pubmed, Medline, Science Direct, Elsevier entre otros.



Recolección de la información aplicando criterios de inclusión (2002 – 2018) y tema virus oncolíticos



Se excluyo la documentación que no se relacionaba con la aplicabilidad de los virus oncolíticos.



Artículos recolectados generación base de datos en Excel.



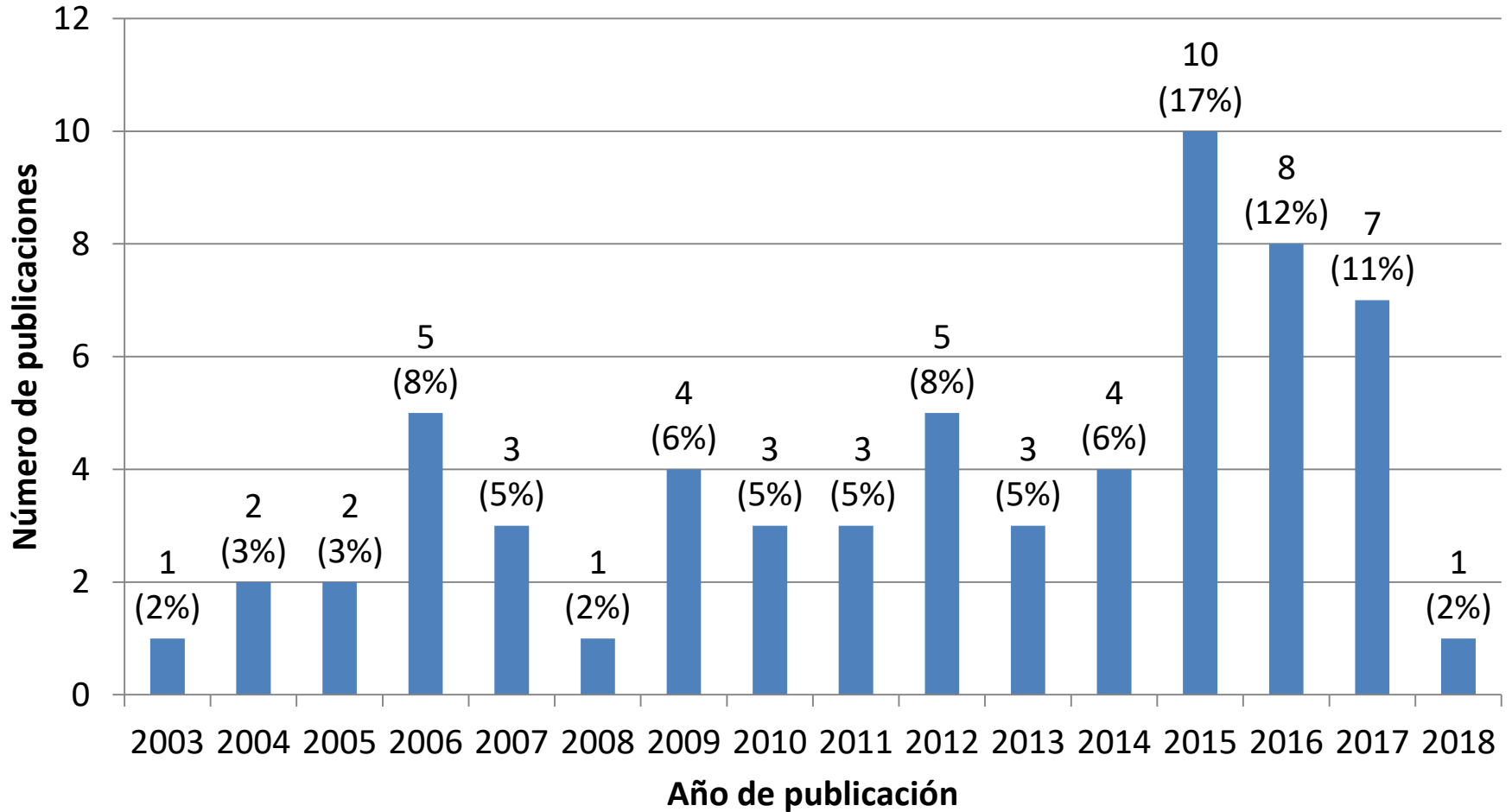
Análisis de la información por medio de una estadística básica descriptiva



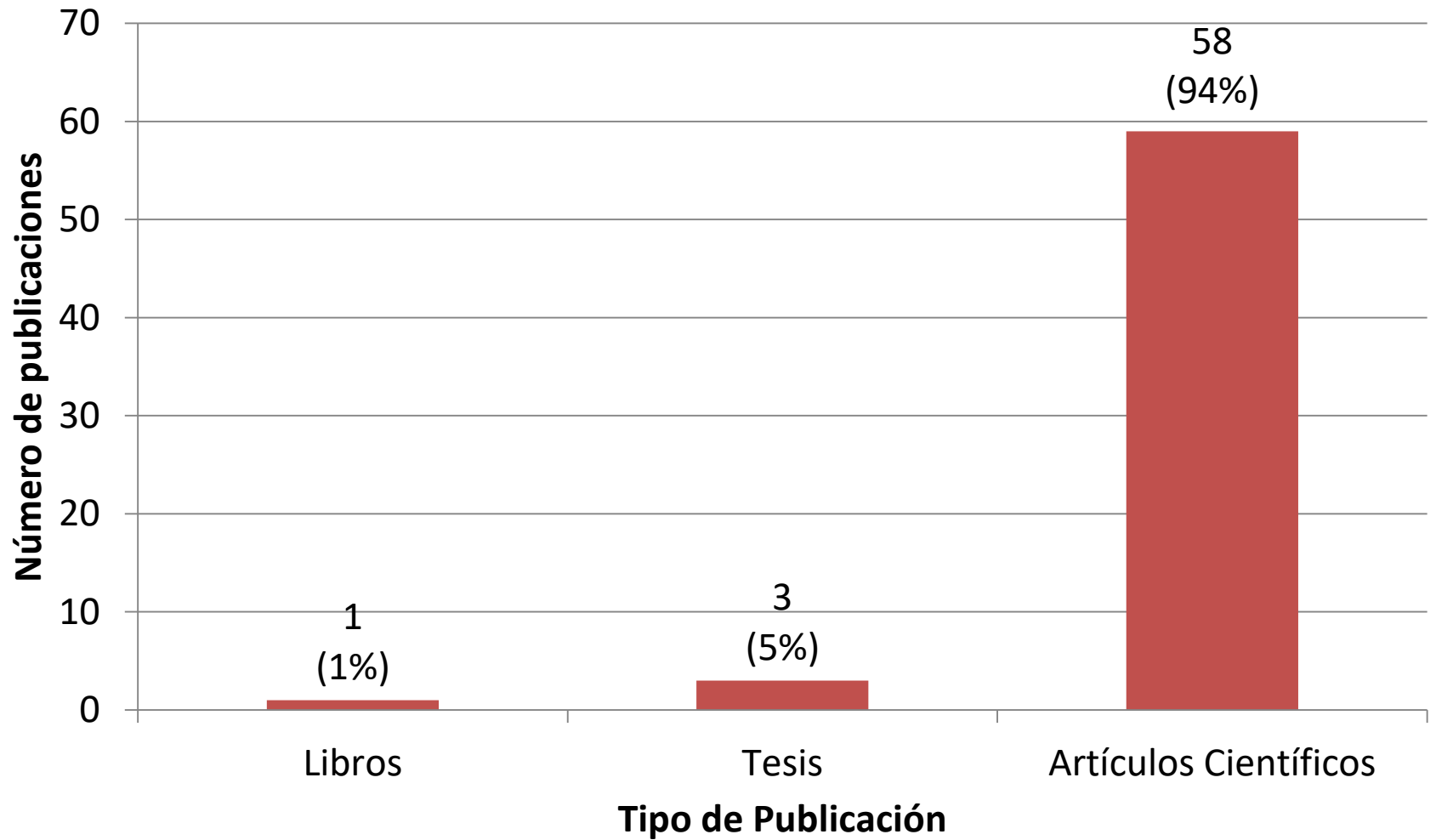
Resultados

Resultados y Discusión

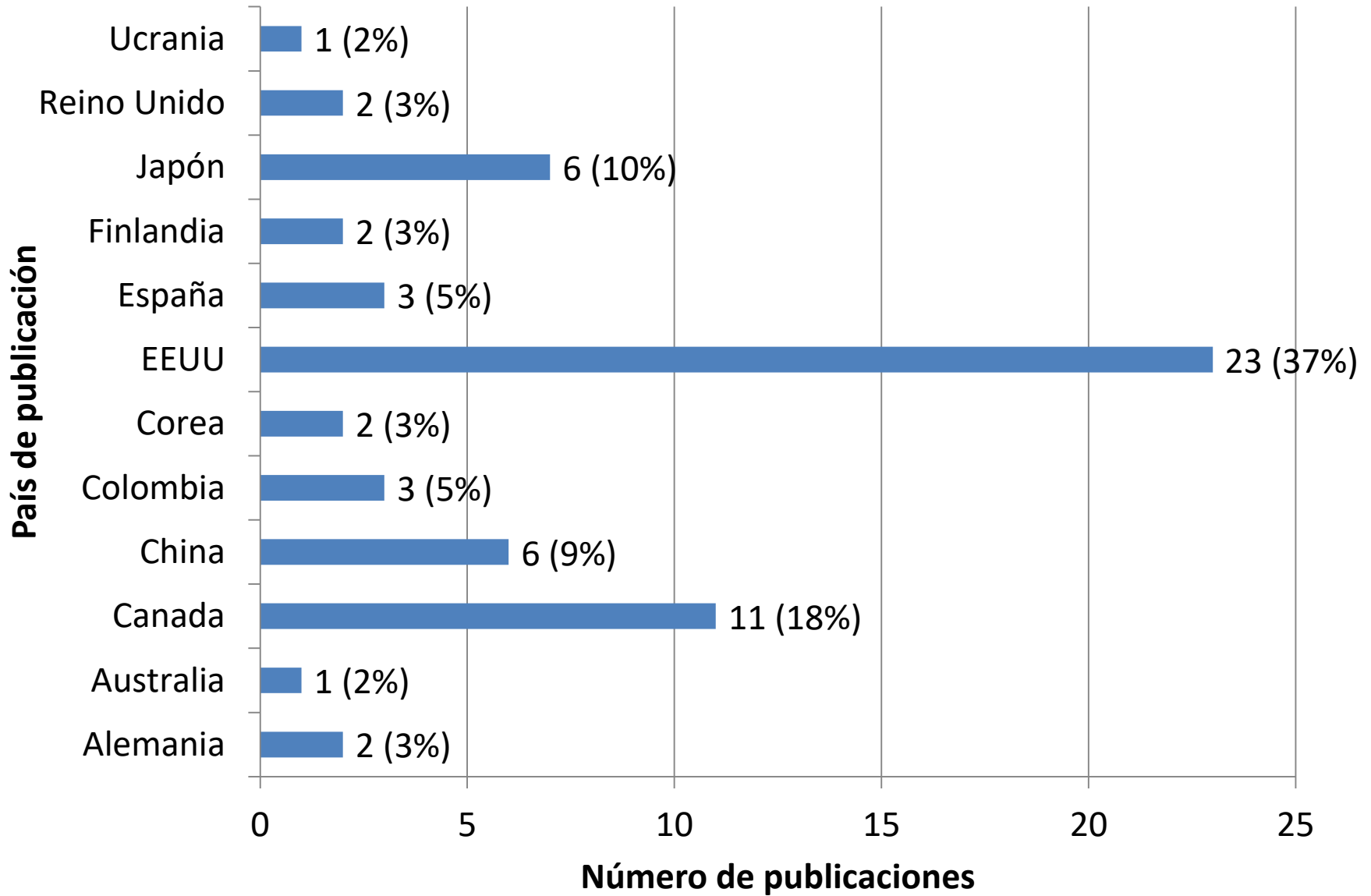
Año



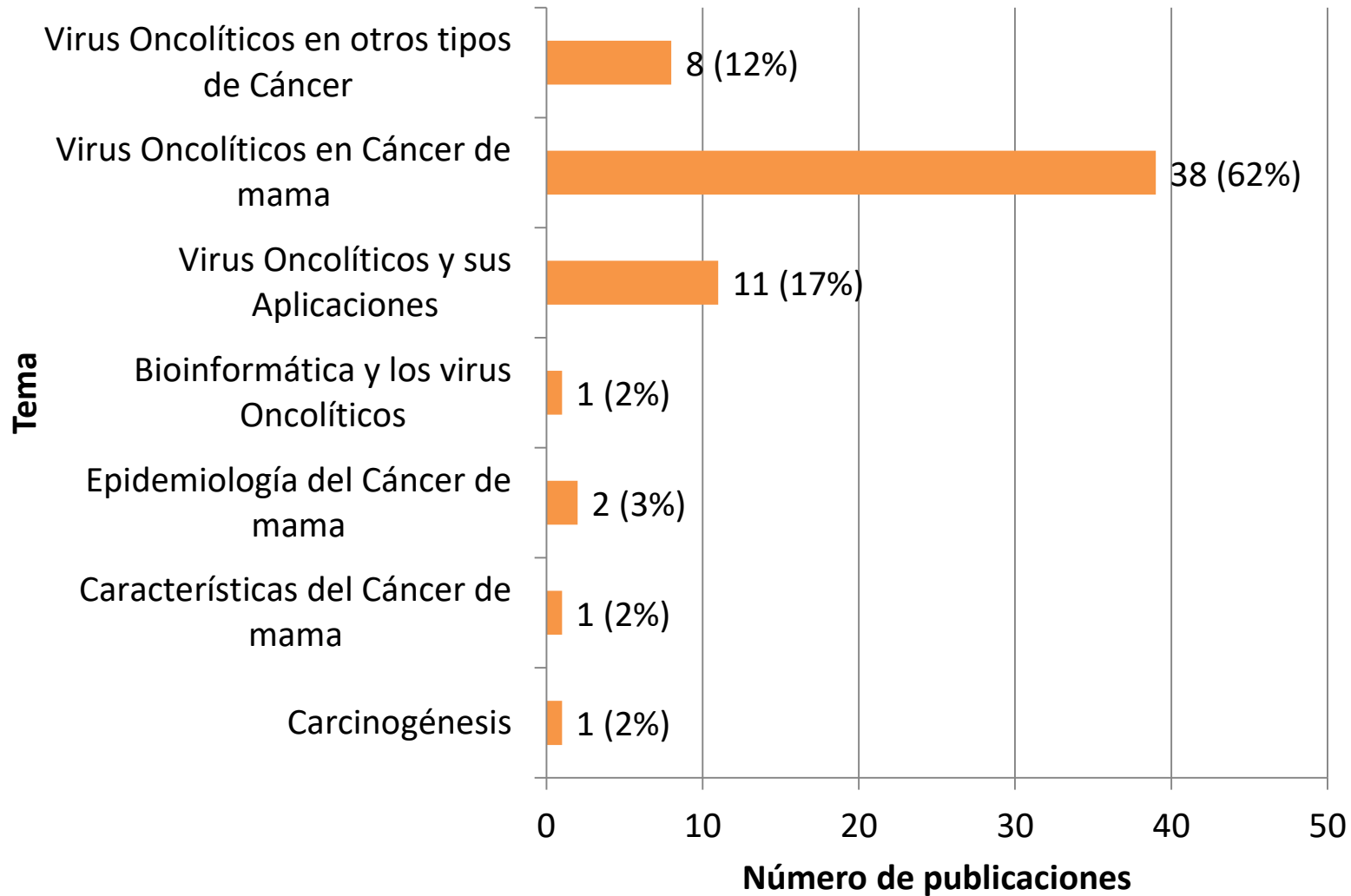
Tipo



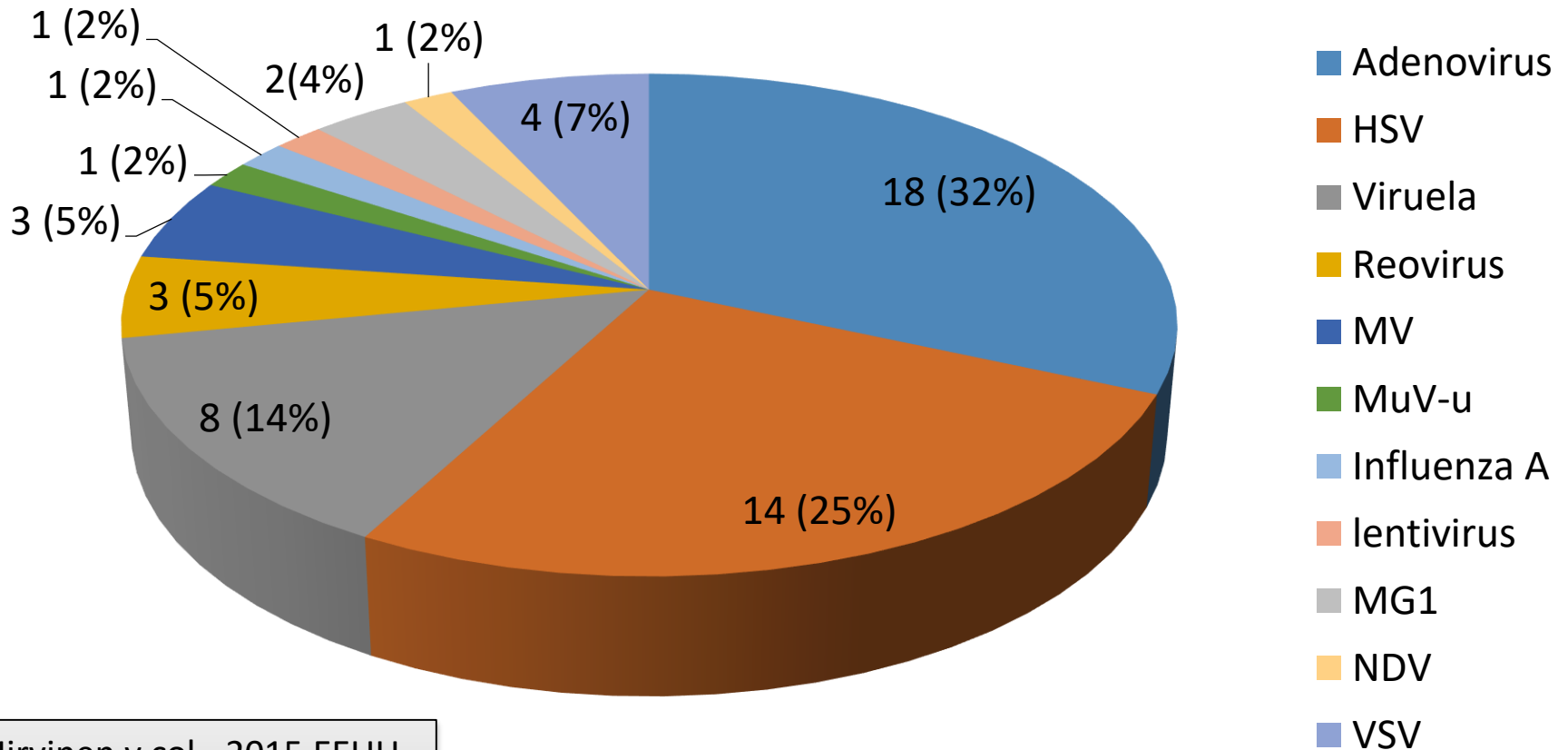
País



Tema

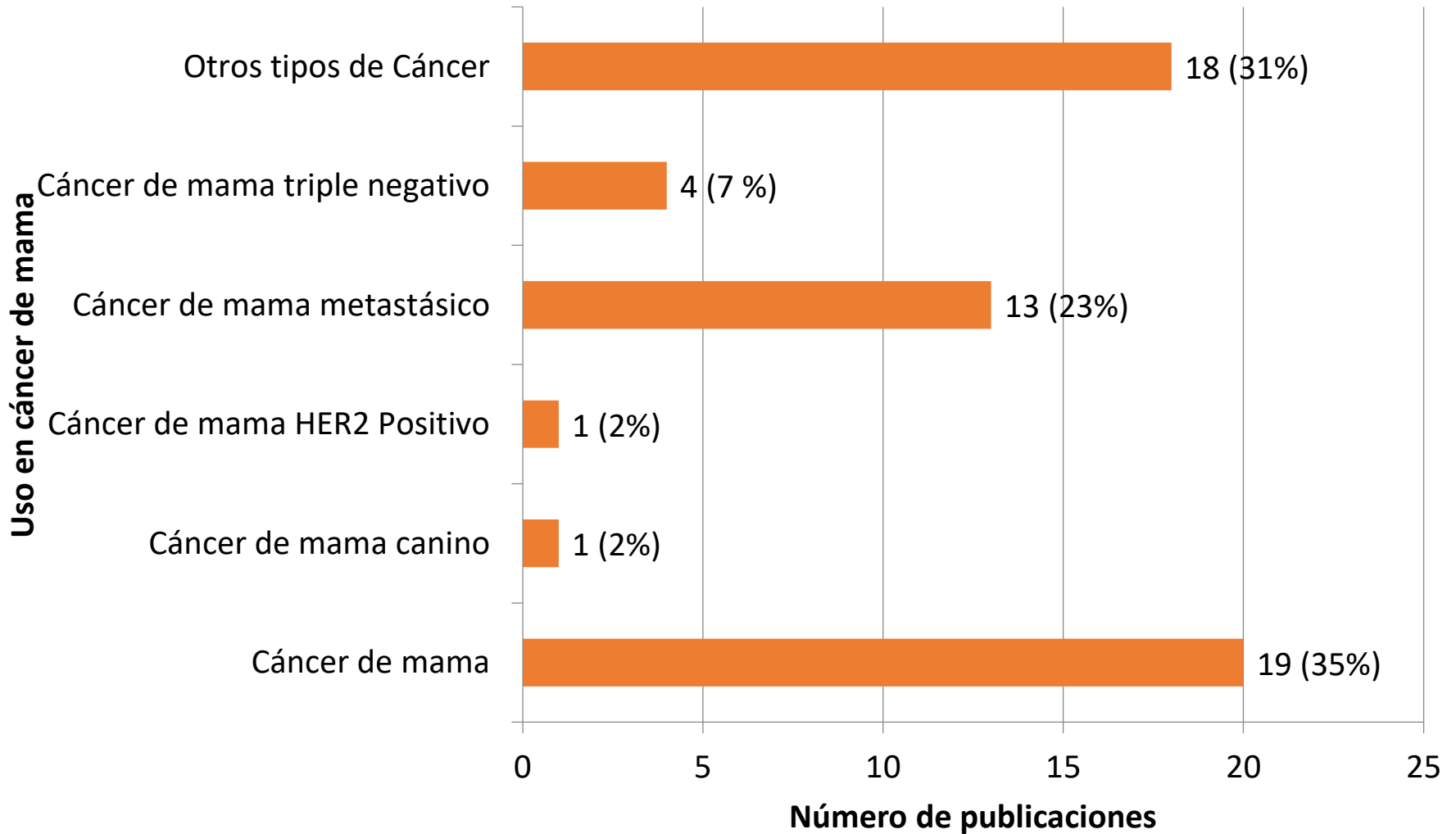


Virus empleados en Cáncer

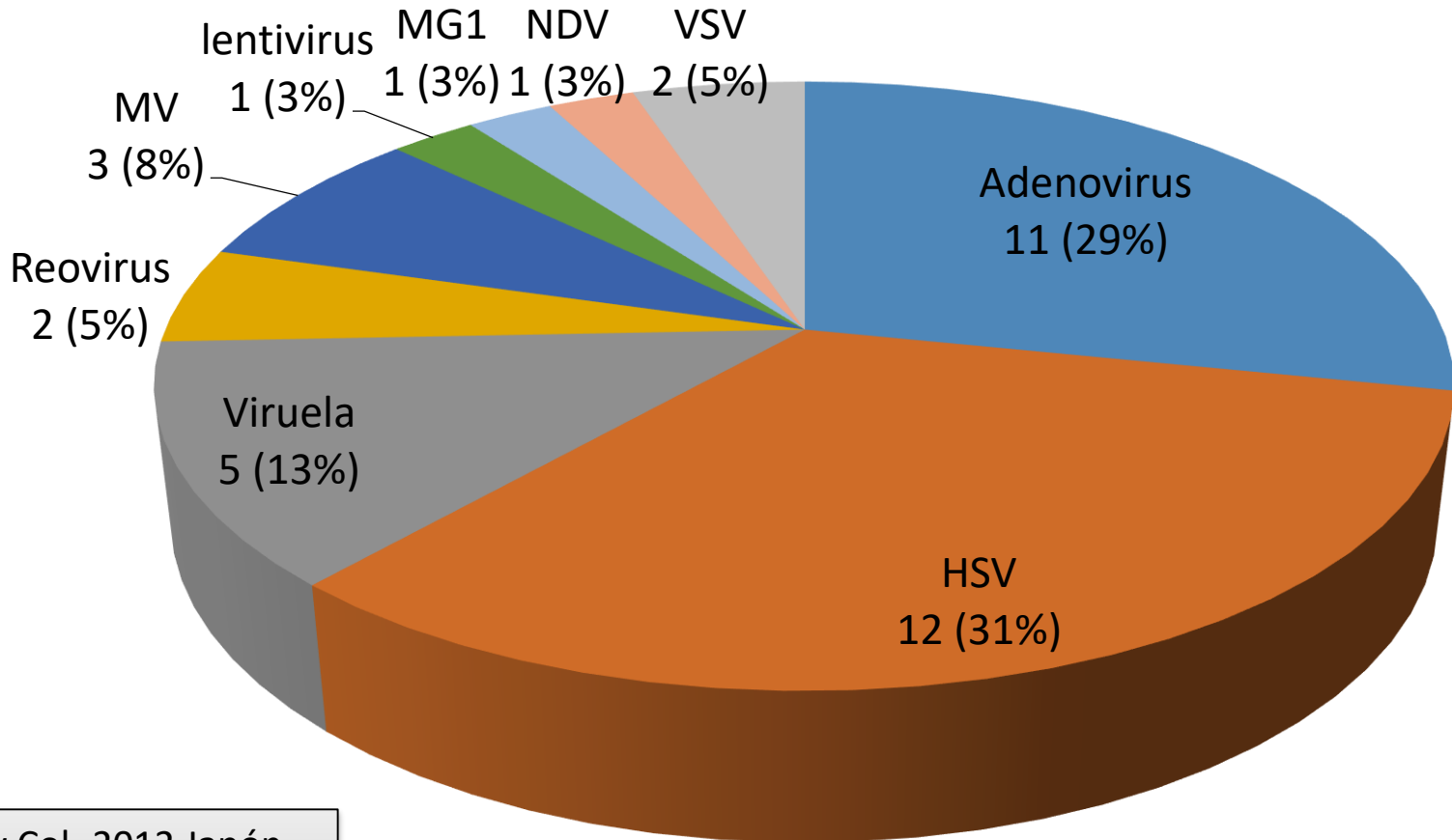


Hirvinen y col - 2015 EEUU
adenovirus
(TNF alfa humano)
In vivo e in vitro
↑ Células T CD8
Ca pulmón y riñón.

Uso de los virus oncolíticos




Virus oncolíticos empleados para Ca de mama



Sahin y Col -2012 Japón
Virus HF10 - 6 pacientes
carcinoma de mama
↑ CD4 – CD8
Virus más empleado

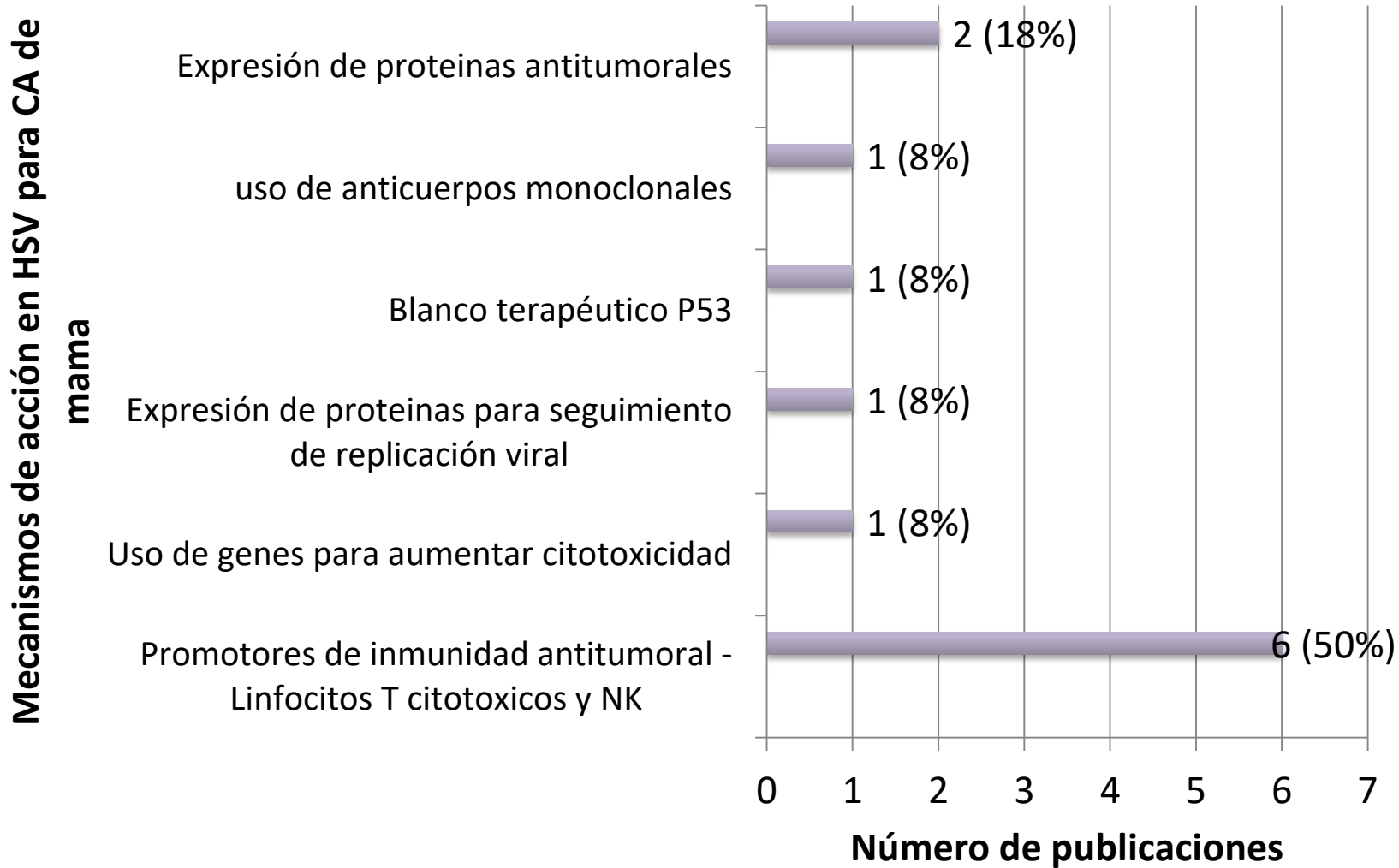
Mecanismos de acción en el HSV para CA de mama.

HSV	Mecanismo	Resultado
HSV-1 1716	Promueve la infiltración tumoral de CD4 y CD8 ²²	Reducción tumoral células 4T1 y aumento de la supervivencia de los ratones
EGFR-CAR NK + HSV-1 	Promueve la infiltración tumoral de NK y aumenta efecto citolítico ²⁴ .	Más evidente la reducción tumoral cerebral en ratones tratados con NK 92 y ↑supervivencia
HSV HF10 + bevacizumab	Bevacizumab (Ac monoclonal anti VEGF) Aumento de la distribución viral y la hipoxia tumoral ²⁸ .	Reducción del crecimiento tumoral en modelo animal
HSV – 1 MUTACIÓN ICPO (KM100)	Inactivación de ICPO hacen que HSV-1 sea sensible a la inhibición de IFN ²⁰ .	Disminución del tumor en un 80% en modelo animal
HF10	Inducción de actividad antitumoral mediada por linfocitos citotóxicos CD8 ^{21,72,73} .	Reducción del 30 – 70% en el tamaño tumoral en pacientes



Thomas y col. 2003
Filadelfia
se requiere una respuesta inmune anti-tumor HSV-dependiente

Chen y col 2016
EEUU
↑efecto citolítico de las células EGFR-CAR NK-92 combinado con HSV-1 en comparación con las monoterapias

Mecanismos de acción en HSV para cáncer de mama

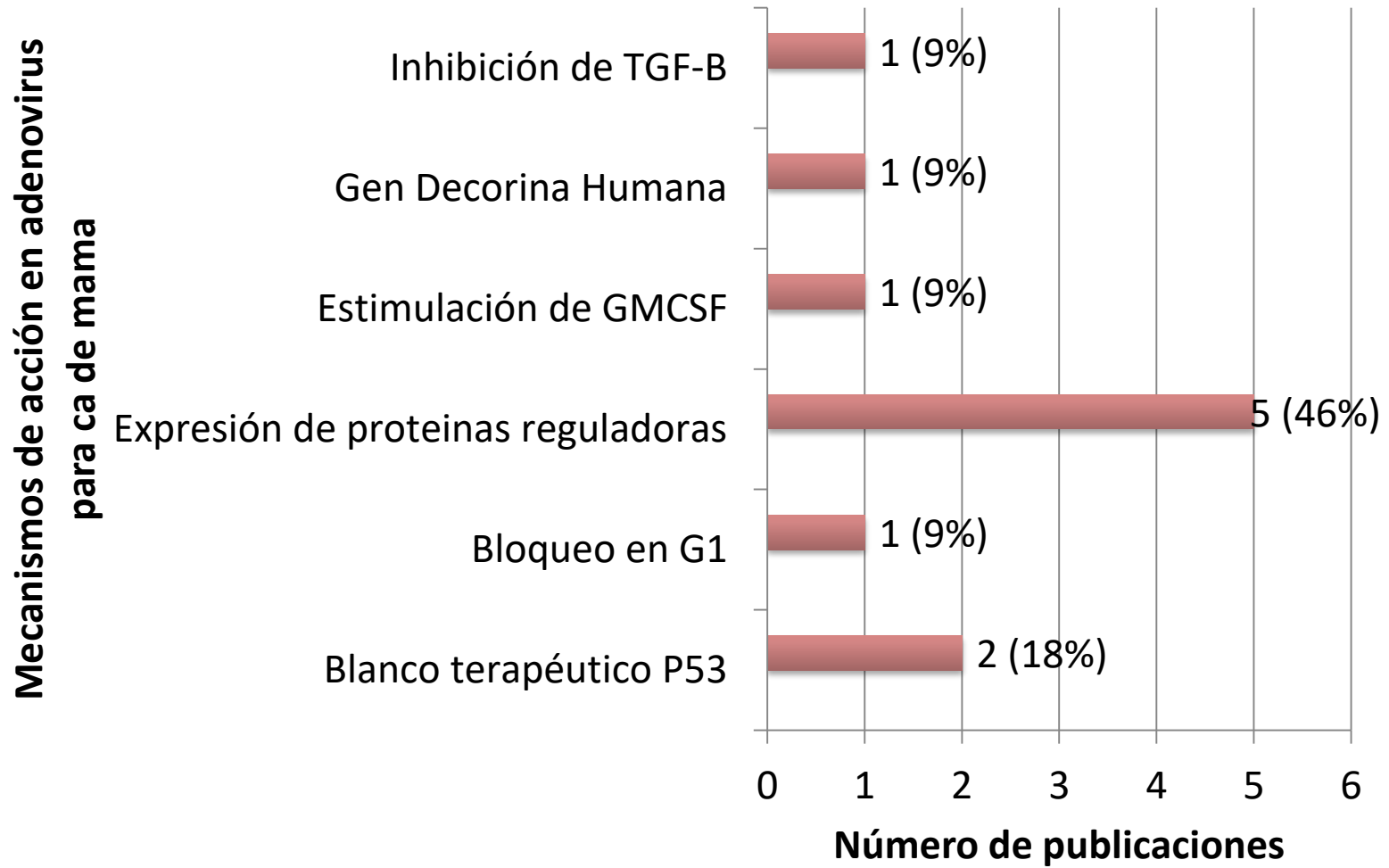


Mecanismos de acción en adenovirus para CA de mama.

Adenovirus	Mecanismo	
Ad.sT- RFc	Inhibición de TGF-B ⁹¹	regresión del tumor en más del 85% de los animales
Ad5/3.CXCR4 	CRAD + HMSCs ³³	Carga tumoral metastásica significativamente menor en los animales tratados
Ad-Onyx-017	Replicación selectiva en células con mutación en p53 ³⁴ por delección en gen E1B55kDa	Demostró poco actividad
AdKISS1	Expresión de KISS1 Regulador de la progresión del Cáncer ⁴⁷ .	AdKISS1 es mas citotóxico para células cerebrales metastasicas
Ad5/3-D24-tras 	Expresión Ac Trastuzumab anti HER2 ⁵⁰	Liberación de anticuerpo en el tumor, activación de células dentriticas y NK

Platonov
2017
AdKISS1
CA de mama M.
Carentes de KISS1.

Mecanismos de acción en adenovirus para CA de mama



Ventajas - Desventajas

- Efectos secundarios suelen ser lo mas parecido a una gripe.
- Estudios in vivo e in vitro demuestran su capacidad infectiva en las células tumorales.

- La efectividad del virus depende de la respuesta inmune del huesped.
- Depende de la edición genética para ser empleados en terapia de blanco.

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.
- 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% de los documentos revisados.
- Los mecanismos de acción más empleados en el virus del herpes simplex es el de 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.

Agradecimientos

- *A Dios por tantas bendiciones*
- *A mis padres que de seguro estarían muy orgullosos*
- *A mi hijo y esposo por tanto amor, apoyo y comprensión en tanto momentos de ausencia.*
- *A la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por forjar en mi los pilares de un gran profesional*
- *A mi asesora Edith Hernández por su orientación y apoyo.*
- *A mi asesor Mauricio H. Rodríguez por sembrar en mi la pasión por este proyecto.*