

**¿DE QUÉ MANERA EL USO DE LA INGENIERÍA GENÉTICA INFLUYE EN EL
DESARROLLO DE POSIBLES TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER CEREBRAL?**

PRESENTADO POR

ESTEFANÍA HURTADO RESTREPO

ASESORA

LINA MARCELA MAFLA

**INGENIERA BIOLÓGICA, ESPECIALISTA EN GENÓMICA, BIOLOGÍA CELULAR Y
MOLECULAR**



COLEGIO MARYMOUNT

MEDELLÍN

PROYECTO DE GRADO

2019

Índice

Índice de figuras	4
Índice de tablas	5
Agradecimientos.....	6
Resumen	7
Palabras clave:.....	7
Abstract	8
Key words:.....	8
Introducción	9
Justificación.....	10
1. Planteamiento del problema	11
1.1. Pregunta de investigación	11
1.2. Objetivos:	11
1.2.1. General	11
1.2.2. Específicos	11
Antecedentes	12
2. Marco Teórico	14
2.1. Cáncer.....	14
2.1.1. ¿Qué es el cáncer?.....	14
2.1.2. ¿Cómo surge el cáncer en un paciente?	15
2.1.3. Anatomía cerebral	15
2.2. Cáncer cerebral.....	20
2.2.1. Síntomas y diagnóstico	20
2.2.2. Causas y/o riesgos	21
2.2.3. Tipos	23
2.2.4. Tratamientos	25
2.3. Ingeniería genética	27
2.3.1. Aplicaciones.....	27
2.3.2. Terapia Génica	27
3. Metodología de la investigación.....	33
4. Análisis	35
4.1. Efectividad de tratamientos convencionales en tumores cerebrales	35
4.2. Comparación sobre la aplicación de la terapia génica en otros cánceres y al cerebral	36

4.3.	Conocimiento de la marcación genética como factor clave	36
4.4.	Aportes de la ingeniería genética a la oncología descritos por los expertos.....	38
4.5.	¿Por qué es necesaria la evolución de la ingeniería genética para la oncología?	39
4.6.	Implementación de la terapia génica en Colombia.....	39
4.7.	¿Qué vectores de la terapia génica serían los más pertinentes para tratar el cáncer cerebral?..	40
4.8.	Hallazgos de aportes de la ingeniería genética a la neurooncología	41
4.8.1.	Biopsia líquida para cáncer cerebral	41
4.8.2.	Modificación genética de la salmonella para tratar glioblastomas	41
5.	Conclusiones.....	42
6.	Referencias	44
Anexos.....		47
Primera entrevista		47
Segunda entrevista		48

Índice de figuras

Figura 1. Major types of glial cells in the nervous system.....	17
Figura 2. Partes del encéfalo y de la médula espinal.....	18

Índice de tablas

Tabla 1. Vectores Virales.....	29
Tabla 2. Vectores No-Virales.....	30
Tabla 3. Técnicas de transferencia génica con sus ventajas y desventajas.	31
Tabla 4. Oncogenes and tumor-suppressor genes.	37

Agradecimientos

Me gustaría agradecerles a todas las personas que hicieron parte y me apoyaron a lo largo de este proyecto.

A los doctores, por ser grandes fuentes fiables de información, por prestarme un poco de su tiempo y por apoyarme en este proceso para lograr obtener un buen resultado.

A mis padres, por apoyarme siempre y creer en mí. Jamás dudaron sobre mis capacidades para realizar este proyecto, sino que por lo contrario, me recordaron día a día que soy capaz y contribuyeron a que este proyecto sacara lo mejor de mí.

A mi asesora, por estar siempre que la necesité para ayudarme, por sus grandes aportes durante el desarrollo de esta investigación y por sugerir, retroalimentar y ser tan comprensiva.

Por último, gracias a todas las personas de las que pude aprender y me dieron bases para lograr desempeñar esta búsqueda de la manera más óptima posible.

Resumen

Actualmente, el ser humano está luchando ante múltiples patologías a las que es vulnerable y de las que aún desconoce su cura, entre ellas el cáncer. Existen diversas clases de tumores; unos son conocidos como los más graves, otros como los que avanzan rápidamente y demás. Pero por otro lado está el temible cáncer cerebral, que es categorizado como el más grave, letal y de rápido crecimiento de todos los tumores.

Aunque se han creado tratamientos para este tipo de cáncer, resultan ser muy tóxicos y no tienen la misma efectividad en él como si lo consiguen en otras clases de cáncer. La barrera hematoencefálica que rodea el cerebro y la ubicación de estos tumores cerca de estructuras esenciales del organismo, han sido los principales factores que han ralentizado el proceso de fabricar una terapia alternativa efectiva para ellos.

Sin embargo, la evolución de la ingeniería genética, la cual es una disciplina que pretende modificar el material genético de un organismo con un fin específico, ha sido una tecnología que ha comenzado a revolucionar el área de las terapias oncológicas, ofreciendo nuevos tratamientos como la terapia génica y otras técnicas que pretenden brindar un mejor proceso para tratar, no solamente los tumores cerebrales, sino también las demás formas de cáncer.

Palabras clave:

- Barrera hematoencefálica
- Cáncer cerebral
- Vectores virales
- Modificación genética
- Oncogén
- Gen supresor de tumores
- Marcación genética
- Tratamiento

Abstract

Currently, the human being is fighting against multiple pathologies to which he is vulnerable and for which he still does not know the cure, among them cancer. There are different kinds of tumors; some are known as the most serious ones, others as the ones that advance quickly and others. But on the other hand there is the fearsome brain cancer, which is categorized as the most serious, lethal and of rapid growing of all tumors.

Although treatments for this type of cancer have been created, they turn out to be very toxic and do not have the same effectiveness in it as they do in other types of cancer. The blood-brain barrier that surrounds the brain and the location of these tumors near essential structures of the organism, have been the main factors that have slowed down the process of manufacturing an effective alternative therapy for them.

However, the evolution of genetic engineering, which is a discipline that aims to modify the genetic material of an organism with a specific purpose, has been a technology that has begun to revolutionize the area of oncological therapies, offering new treatments such as gene therapy and other techniques that aim to provide a better process to treat, not only brain tumors, but also other forms of cancer.

Key words:

- Blood-brain barrier
- Brain cancer
- Viral vectors
- Genetic modification
- Oncogén
- Tumor-suppressor gene
- Genetic coding
- Treatment

Introducción

El cáncer cerebral es uno de los tipos de cáncer más agresivos y difíciles de tratar en la actualidad. Aun conociendo que existen tratamientos efectivos como la neurocirugía, la radioterapia y la quimioterapia, estas pueden llegar a ser muy invasivas y tener efectos secundarios negativos en el paciente que los está recibiendo. Además, debido a la gravedad de estos tumores, en la mayoría de los casos no suelen otorgarle largos periodos de supervivencia al paciente. Es de aquí de dónde surge la necesidad de encontrar terapias alternativas con menor grado de toxicidad y de riesgo para otorgarle a los que padecen dicha patología un proceso más cómodo.

La ingeniería genética es la disciplina responsable de la alteración del material genético de un organismo y, dándole un enfoque médico, es capaz de desarrollar tratamientos para distintas patologías, entre ellas el cáncer. Entre sus diversas ramas se encuentra la terapia génica. Con ella se han logrado tratar con gran efectividad muchos tipos tumores. Pero, ¿será la respuesta a las necesidades de los expertos para revolucionar el mundo de las terapias oncológicas? ¿En especial, las del cáncer cerebral?

Durante este proyecto se describirán las características que poseen los tumores encefálicos y qué tan viable es el tratamiento de estos por medio de esta novedosa terapia. Igualmente, se indagará sobre el papel que juega la ingeniería genética en el desarrollo de nuevos tratamientos o herramientas para optimizar el tratamiento de esta clase de tumores.

Justificación

A lo largo de mi vida he tenido la oportunidad de explorar diversos campos en los que me podría desempeñar durante mi futuro profesional, entre ellos la medicina; esta disciplina me ha resultado fascinante. Con un doctor como padre, he enriquecido mi conocimiento en esta área, él ha sido un gran aficionado de la genética molecular y me ha hablado de ella en diferentes oportunidades.

Entre las distintas enfermedades que afectan al ser humano, el cáncer es una de las más investigadas y con mayores enigmas en la actualidad. Una de las razones por las cuales decidí profundizar sobre el cáncer cerebral en específico fue por mi interés en la neurología y porque he tenido personas cercanas que han sufrido de tumores cerebrales.

Ya teniendo cierto conocimiento de la ingeniería genética y de cómo está siendo utilizada para tratar el cáncer, quise indagar sobre la relación que esta disciplina tenía específicamente con el cáncer cerebral.

Este trabajo representa para mí una oportunidad de adentrarme en un campo particular de la medicina, en el cual me gustaría especializarme en un futuro. Además, me brinda bases investigativas muy importantes para el desarrollo de los trabajos de este enfoque que pueda presentar durante mi vida universitaria. Por otro lado, el hecho de que voy a estudiar mi carrera en el exterior me permite profundizar sobre un tema que tiene mayor auge en el país al que llegaré, Estados Unidos.

1. Planteamiento del problema

1.1. Pregunta de investigación

¿De qué manera el uso de la ingeniería genética influye en el desarrollo de posibles tratamientos para el cáncer cerebral?

1.2. Objetivos:

1.2.1. General

Explicar la forma en la que la ingeniería genética contribuye al desarrollo de posibles tratamientos para el cáncer cerebral.

1.2.2. Específicos

- Identificar los factores relacionados con el desarrollo del cáncer cerebral.
- Reconocer la evolución de ingeniería genética y sus diferentes funciones.
- Relacionar el desarrollo de la ingeniería genética y su impacto en el tratamiento del cáncer cerebral.

Antecedentes

El cáncer es una enfermedad que ha afectado al mundo durante miles de años y fue descubierta por el médico griego Hipócrates (460-370 A.C), también conocido como el padre de la medicina. Sin embargo, el cáncer cerebral tuvo que esperar mucho más tiempo para ser descubierto por el científico ruso Gupta Longati en 1873. (Mandal, News Medical Life Sciences, 2019)

Gracias al hallazgo previo de la anestesia general en 1846 por William T.G. Morton, se abrieron las posibilidades para los médicos de extraer tumores por medio de la cirugía. Fue en 1903 que comenzaron a surgir nuevas maneras de tratar el cáncer como la radiación y más adelante la quimioterapia en 1949. (American Society of Clinical Oncology, 2019)

La comunidad global empezó a investigar e intentar desarrollar nuevas técnicas para curar esta patología. La quimioterapia combinada (1958), la atribución de la causa del cáncer a sustancias como el humo de cigarrillo (1959) y descubrimientos de daños en el material genético ligados a la leucemia (1960), aparecieron. (American Society of Clinical Oncology, 2019)

Más adelante, se desarrollan nuevos exámenes como las tomografías computarizadas (1974), los cuales le permiten a los especialistas tener una mejor visión general del cáncer. Un poco después, son aprobadas las terapias target en 1997. (American Society of Clinical Oncology, 2019)

Alrededor de los años 90, los científicos se adentran significativamente en el campo de la genética. Con las bases genéticas que había dejado como legado el austriaco Gregor Mendel, padre de la genética, se logró progresar en el entendimiento de la influencia que el ADN tiene en la formación de los tumores. En el año 2003 los especialistas consiguieron decodificar por completo el genoma humano, avance que abriría paso a la creación de la ingeniería genética y posteriormente a la terapia génica como alternativa para tratar todos los tipos de cáncer.

Esta disciplina se introdujo entre los años 60 y 70. En el año 1961, los franceses François Jacobs y Jaques Monod descubrieron los principios de la manera en se lleva a cabo el proceso de decodificación celular por la síntesis de proteínas, brindándole bases fundamentales para que más adelante en 1970, Stanfield Roger propusiera la idea de modificar el ADN para curar

enfermedades. Dos años después, Theodore Friedman y Richard Roblin, hablaron sobre dicha propuesta en su artículo “Gene therapy for human genetic disease?”. Se tardó hasta el año 1990 posibilitar por primera vez la práctica de la terapia génica en un paciente. Con tan solo 4 años de edad, una pequeña poseía un déficit de adenosina desaminasa¹. Para tratarla, el doctor del *National Heart, Lung and Blood Institute*, French Anderson, extrajo glóbulos blancos del paciente, los modificó y luego los reintrodujo con los genes correctos al individuo. (Mandal, News Medical Life Sciences, 2019)

Anderson y su compañero Michael Blease continuaron contribuyendo al desarrollo de esta técnica. En 1989, el doctor Steven Rosenberg afirmó la fiabilidad del tratamiento y experimentó con células TIL, linfocitos² infiltrados de tumor, para tratar pacientes con melanomas malignos. Finalmente, se descubrieron los vectores virales como medio de transporte del genoma a las células patológicas. Aunque estas teorías se plantearon a finales del siglo XX, fue apenas hasta el 2017 que fue aceptada la terapia génica por la FDA (Food and Drug Administration) y empleada como tratamiento para el cáncer. (American Society of Clinical Oncology, 2019)

La terapia génica ha sido muy investigada en lo que concierne a los cánceres más comunes como el cáncer de pulmón, de seno o la leucemia. Esto quiere decir que el cáncer cerebral no ha sido el énfasis de la mayoría de los especialistas en esta terapia, sin embargo se han creado recursos útiles como el de la biopsia líquida para localizar el tumor y así no hacer uso de una biopsia quirúrgica invasiva. También se ha llegado a posibles soluciones como la modificación de la salmonella para tratar el glioblastoma multiforme, hallazgo del cual se hablará más adelante en el proyecto.

¹ Adenosina Desaminasa: Enzima involucrada en la producción de linfocitos.

² Linfocito: Tipo de glóbulo blanco.

2. Marco Teórico

2.1. Cáncer

Es innegable que el mundo actual está impregnado por diversas enfermedades que atacan al hombre. La inadecuada alimentación, la rutina, la tecnología y la negligencia en su autocuidado han producido que cada vez sea mayor el número de personas afectadas por una enfermedad tan común y letal como lo es el cáncer. El cáncer, junto con otras patologías como el VIH y la cardiopatía isquémica, es una de las principales afecciones responsables de la muerte de la población mundial en la actualidad. Sin embargo, son los cánceres de pulmón y de tráquea los que tienen la mayor responsabilidad de ocupar dicho lugar en esta problemática. Lo que muchos desconocen es que el cáncer cerebral es la segunda forma de cáncer más común y la principal causa de muerte en niños. Además, es la tercera causa de fallecimiento más frecuente en adultos entre los 15 y los 34 años, representando entre el 2 y el 3% de los casos de cáncer en este grupo de individuos.

Para esta investigación se abordará el tema del cáncer cerebral que, si bien posee ciertas características que lo hacen singular, comparte otras de ellas con los demás tipos de cáncer. Por tanto, se definirá brevemente qué es el cáncer y cómo surge en un paciente.

2.1.1. *¿Qué es el cáncer?*

Es el nombre dado a una colección de enfermedades relacionadas, las cuales causan una división celular descontrolada que se propaga hacia tejidos cercanos del punto de origen. Cuando el organismo no es capaz de eliminar estas células anormales, se forman masas llamadas tumores los cuales pueden originarse en cualquier parte del cuerpo. “Muchos cánceres forman tumores sólidos, los cuales son masas de tejido. Los cánceres de la sangre, como las leucemias, en general no forman tumores sólidos.” (National Cancer Institute, 2015)

Los tumores malignos son identificados como cáncer y tienden a propagarse a través de los tejidos y crear más de su especie en otros lugares. Por otro lado, los tumores benignos no propenden a invadir ni dividirse, y no resurgen al ser extraídos.

2.1.2. ¿Cómo surge el cáncer en un paciente?

El cáncer es una patología de origen genético causada por inconsistencias en el ADN que distorsionan la función de las células. Los cambios genéticos que causan cáncer pueden heredarse de los padres, como resultado de errores que ocurren al dividirse las células o por daños en el ADN causado por algunas exposiciones del ambiente. Algunos factores ambientales que causan cáncer son las sustancias, como los compuestos químicos en el humo de tabaco y la radiación, como los rayos ultravioleta del sol. (National Cancer Institute, 2015)

2.1.3. Anatomía cerebral

Antes de proceder a una explicación amplia del cáncer cerebral, es importante dar una introducción a lo que es la anatomía del encéfalo. Esto es esencial para comprender todos los aspectos de los tumores encefálicos como sus puntos de origen, su evolución y el funcionamiento de los distintos tratamientos actualmente vigentes para su curación.

El cerebro es el órgano de nuestro cuerpo que controla nuestros pensamientos, ideas, sentidos, memoria, movimientos y el funcionamiento de los demás órganos.

Nuestro encéfalo está dividido en numerosas partes:

a. El sistema nervioso

Es importante hablar sobre el sistema nervioso ya que muchos de los tumores cerebrales son encontrados allí. Existen dos subdivisiones principales para esta parte del cerebro. La primera es el sistema nervioso central (SNC), el cual es conformado por el cerebro, sus nervios craneales y la médula espinal. Por otro lado, está el sistema nervioso periférico (SNP); este está compuesto por los nervios espinales que tienen como raíz la médula espinal. Por último está el sistema autónomo nervioso (SAN) (subdividido entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático). (American Association of Neurological Surgeons, 2019)

b. Estructura celular del encéfalo

Hay dos tipos de células encontradas en el cerebro: las neuronas y las células gliales.

Las neuronas son responsables de transmitir y recibir impulsos nerviosos.

Las células gliales son un grupo de células más complejo. Estas son células que proporcionan soporte, nutrición, mielina, posibilitan la transmisión de impulsos al SNC y la conservación de la homeostasis. (American Association of Neurological Surgeons, 2019)

Dado que las diferentes clases de tumores cerebrales se originan en determinados tipos de células gliales, es importante mencionarlos y describir las funciones que cumplen.

En la página de (Queensland Brain Institute, 2017) se definen las diferentes células de gliales mostradas a continuación:

Las microglías

Son células inmunológicas pequeñas, es decir, protegen al cerebro de enfermedades y lesiones. También ayudan en el proceso de la sinapsis.

Las macroglías del SNC

- **Astrocitos:** Se definen como células que proveen soporte metabólico a las neuronas. Ellas controlan los niveles de iones llevados por el neurotransmisor en la sinapsis.
- **Oligodendrocitos:** Actúan como sostén para los axones (la prolongación de una neurona). Producen mielina, sustancia sujeta alrededor de los axones como una barrera de aislamiento, para agilizar la transmisión de impulsos eléctricos.
- **Células ependimales:** Se encuentran alineadas con la médula espinal y los ventrículos cerebrales, cavidad en la que se ubica el líquido cefalorraquídeo del cual se hablará más adelante. En la formación de este fluido intervienen las células ependimales.
- **Glía Radial:** Células progenitoras capaces de crear neuronas, astrocitos y oligodendrocitos.

Las macroglías del SNP

- **Células de Schwann:** Cubren con mielina las neuronas del SNP. Similares a los oligodendrocitos.
- **Células satélite:** Localizadas en los ganglios del SNP. Tienen como función regular el ambiente químico e inclusive ayudar al dolor crónico.

- Células gliales entéricas: Ubicadas en los nervios del sistema digestivo.

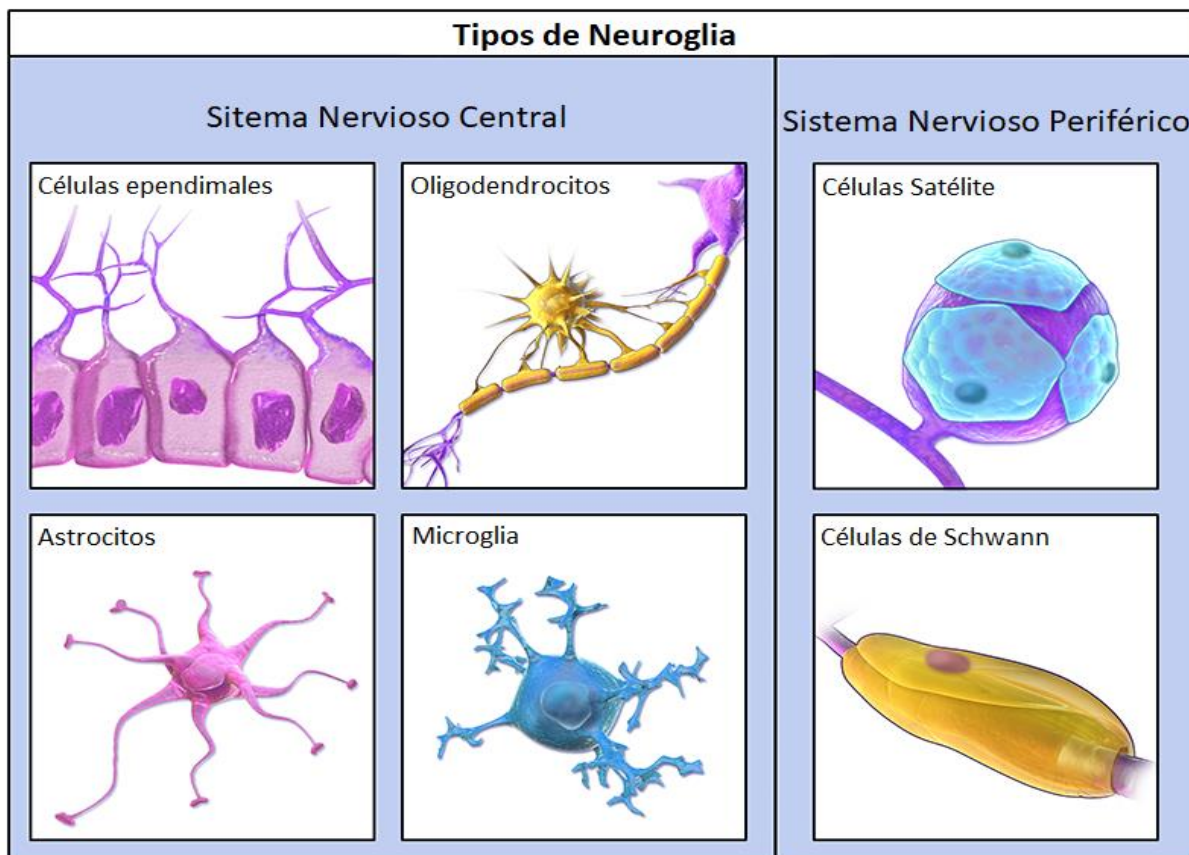


Figura 1. Traducido y adaptado de imagen original en: Queensland Brain Institute (2017). *Major types of glial cells in the nervous system*. Recuperado de <https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/brain/brain-physiology/types-glia>

c. Las Meninges

Consisten en tres capas de tejido ubicadas entre el cráneo y el cerebro. Están diseñadas para proteger la médula espinal y el encéfalo.

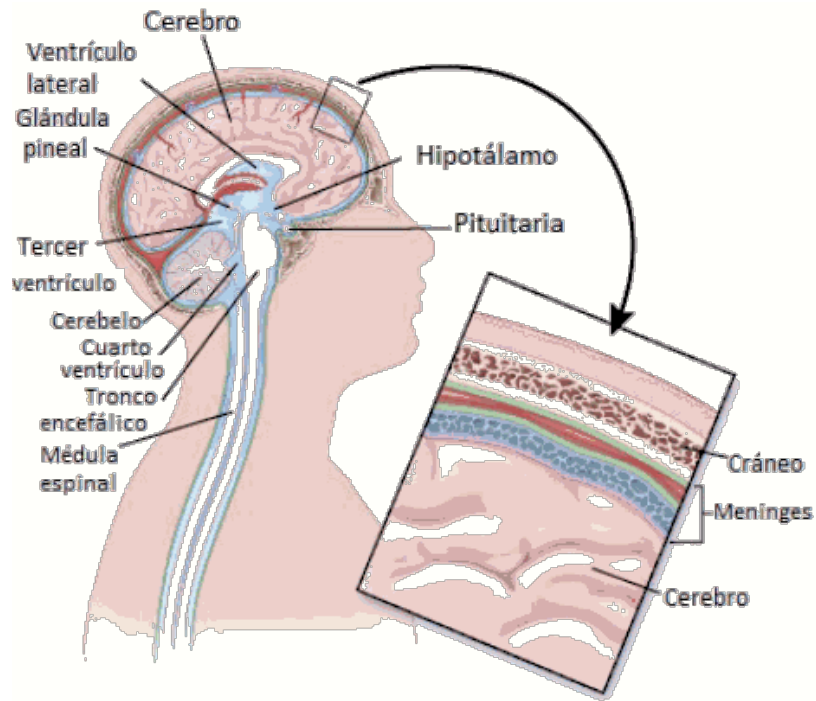


Figura 2. American Cancer Society (2019). *Partes del encéfalo y de la médula espinal.*

d. Fluido cerebroespinal/cefalorraquídeo

Es una sustancia líquida encontrada alrededor del encéfalo y la médula espinal que tiene como finalidad proteger a estos miembros de lesiones. Se produce constantemente en los ventrículos cerebrales, específicamente en los plexos coroideos (red de células y vasos sanguíneos), y es también asiduamente absorbido. (American Association of Neurological Surgeons, 2019)

e. Componentes del cerebro

Estos elementos, según (American Association of Neurological Surgeons, 2019) se pueden describir como:

Tronco cerebral

Es la extensión más baja del cerebro, ubicado al frente del cerebelo y vinculado a la médula espinal. Consta de tres estructuras:

El mesencéfalo, el cual es clave en el movimiento ocular. El puente troncoencefálico, también llamado puente de Varolio, está encargado de la coordinación de los movimientos

faciales y oculares, sensibilidad facial, escucha, balance y transmisión de mensajes de la corteza cerebral a la médula espinal. Por último, la médula oblongada la cual es responsable de la respiración, ritmo cardiaco, presión sanguínea y la deglución. En estas tres estructuras y en un fragmento del tálamo (procesador de impulsos nerviosos) se encuentra el sistema de activación reticular; ocupado de controlar los niveles de activación, atención y de sueño.

Cerebelo

Hallado en la parte posterior del cerebro, debajo de los lóbulos occipitales y separada del cerebelo por el tentorio, una extensión de la duramadre. Esta pieza es fundamental en la sintonización de la actividad motora, especialmente en acciones de carácter repetitivo.

Cerebro

Es la mayor división del órgano como tal. Dispone de los dos hemisferios cerebrales separados por la fisura longitudinal y reunidos más abajo por el cuerpo caloso para así lograr la deliberación de mensajes entre ambos hemisferios.

En la superficie del cerebro hay alrededor de mil millones de neuronas y células gliales que forman la corteza cerebral. Esta es algo arrugada y tiene un color marrón grisáceo llamado la materia gris. A su vez, contiene pequeñas ranuras, fisuras y bultos. Debajo de la corteza, se encuentra la materia blanca la cual conecta fibras entre neuronas.

f. Nervios craneales

Cuando un paciente padece un tumor encefálico puede o pueden verse afectados algunos nervios cerebrales. Existen doce pares de nervios, que parten del cerebro, responsables de las respectivas actividades mostradas a continuación:

- Olfatorios: Olfato.
- Ópticos: Visión.
- Oculomotor: Movimientos oculares y parpadeo al abrir.
- Troclear: Movimientos oculares.
- Trigeminal: Sensación facial.
- Abducens: Movimientos oculares.
- Faciales: Parpadeo al cerrar, expresión facial y sentido del gusto.

- Auditorios/vestibulares: Escucha, sentido del balance.
- Glossofaríngeo: Sentido del gusto y la deglución.
- Vagus: Sentido del gusto y la deglución.
- Accesorio: Control del cuello y los músculos de los hombros.
- Hipogloso: Movimientos de la lengua.

(American Association of Neurological Surgeons, 2019)

El hipotálamo es una estructura en la que se ubican nervios diseñados para enviar mensajes a las glándulas pituitarias, responsables de la secreción de hormonas, y así poder regular funciones como la temperatura corporal, las emociones y el movimiento. (American Association of Neurological Surgeons, 2019)

g. Los lóbulos frontales

Son las diferentes regiones en las que se divide nuestro encéfalo y están encargados de distintas funciones. Hay cuatro de ellos: el lóbulo frontal, el parietal, el temporal y el occipital.

La siguiente información es basada en el Emory Winship Cáncer Institute (2016) y American Cáncer Society (2018).

2.2. Cáncer cerebral

El cáncer cerebral primario se describe como tumores formados en el cerebro o en los nervios de este. Generalmente, no hace metástasis fuera del SNC puesto que es tan agresivo que sin necesidad de metastatizar acaba rápidamente con la vida del paciente.

Por otra parte, el cáncer cerebral secundario consiste en tumores originados en lugares del cuerpo diferentes al cerebro o la médula espinal, que metastatizan hacia estos.

2.2.1. Síntomas y diagnóstico

Cuando se padece un tumor en el cerebro, este tiende a aumentar su tamaño a medida que pasa el tiempo conllevando al incremento de la presión intracraneal, hinchazón en el cerebro y/o bloqueo del paso del fluido cerebroespinal. Debido a estas anormalidades, el paciente suele presentar síntomas como lo son: dolores de cabeza, náusea, vómito, visión borrosa, desequilibrio,

cambios de personalidad o comportamiento, convulsiones, somnolencia o coma; siendo las convulsiones el primer síntoma manifestado comúnmente.

Si la persona que posee dicho cáncer es un niño, podría presentar otros síntomas como irritabilidad, pérdida de apetito, retrasos del desarrollo, pérdida en las capacidades intelectuales y/o físicas, aumento del tamaño de la cabeza o bultos en las zonas blandas del cráneo.

Usualmente, los tumores cerebrales son encontrados gracias a los síntomas exhibidos por el individuo. No obstante, existen múltiples exámenes para diagnosticar el cáncer cerebral. Estos serán nombrados y explicados brevemente a continuación:

- Examen físico y neurológico: el médico tratante evalúa la salud general, el estado mental, la fuerza, la sensibilidad, los reflejos y la coordinación del paciente.
- Imágenes: hay diferentes tipos que se abordan en esta categoría, incluyendo las tomografías computarizadas, tomografías de resonancia magnética, mielografía (esta es usada para detectar un tumor en la médula espinal) y/o angiografía (empleada para examinar los vasos sanguíneos vinculados con el tumor).
- Biopsia: en este examen, se extrae una muestra de tejido para ser examinada en un laboratorio. Es la única forma infalible de diagnosticar un tumor cerebral.
- Imágenes en investigación: los propósitos fundamentales de los nuevos métodos de imágenes son localizar tempranamente la existencia del tumor y su crecimiento o un efecto conveniente para la terapia. Esto incluye: la espectroscopia de resonancia magnética, la imagen espectroscópica de resonancia magnética y los nuevos marcadores para la tomografía por emisión de positrones.
- Biopsia líquida: en la Universidad de Washington de St. Louis, el ingeniero biomédico Hong Chen, y el neurocirujano Eric C. Leuthardt desarrollaron una técnica que permite identificar la existencia de un tumor cerebral por medio de un examen de sangre.

2.2.2. Causas y/o riesgos

Existen distintas razones por las que una persona se hace más vulnerable a adquirir un tumor cerebral. Se dice que una de ellas es la exposición constante a la radiación, otra es la edad, dado que la mayoría de casos de esta enfermedad son en niños. Se considera como el motivo más

probable la relación de la herencia con el desarrollo de esta patología, aumentando el riesgo para los niños de contraer un tumor en el cerebro. Inclusive, se ha encontrado una relación de las células madre con la formación de algunos tumores puesto que han sido halladas en la mayoría de los diferentes tipos de cáncer encefálicos.

Debido a que este proyecto busca enfocarse en las causas genéticas para así resolver la incógnita planteada, se definirán algunos de los genes comprometidos en la formación de abultamientos en la zona intracraneal.

- TP53: Este es un gen supresor de tumores el cual se encarga de la regulación de la división y muerte celular, comúnmente denominada como apoptosis. En alrededor de la mitad de los tumores humanos se ha encontrado una mutación característica de este gen, además, se ha hallado que en el 40% de los astrocitomas dicho gen ha mutado o ha sido eliminado. (Wrensch, Minn, Chew, Bondy, Berger, citados por Emory Winship Cancer Institute, 2016)
- NF1: la producción de la neurofibromina depende del NF1. La neurofibromina es una proteína supresora de tumores que tiene como función balancear la expresión del Ras, otra proteína involucrada en el desarrollo del cáncer (Friedman, citado por Emory Winship Cancer Institute, 2016)
- NF2: Codifica para la proteína de Merlín, la cual mantiene la forma, el movimiento y la comunicación celular. Cuando hay mutaciones en su ADN puede actuar como un supresor de tumores del sistema nervioso. Este gen se borra o muta en el 40 al 50% de los pacientes con meningioma. (Wrensch, Minn, Chew, Bondy, Berger, Evans, citados por Emory Winship Cancer Institute, 2016)
- Bcl2: Está programado para la proteína Bcl2. Esta proteína inhibe la muerte celular. Algunas investigaciones demuestran que cuando se sobreexpresa esta proteína, se incrementa de significativamente la resistencia del tumor a los fármacos citotóxicos. (Fels, Schäfer, Hüppe, Bahn, Heidecke, Kramm, Lautenschläger, Rainov, citados por Emory Winship Cancer Institute, 2016)
- Myc: Es conocida como un conjunto de genes codificados para las proteínas del factor de transcripción Myc. Este grupo de genes se encuentra involucrado en la tumorigénesis (creación del cáncer) y la regulación del ciclo celular. Estas proteínas se tienden a sobreexpresar en diversos tipos de gliomas, incluyendo los meduloblastomas,

astrocitomas, y el glioblastoma multiforme. (Faria, Khayat, Burbano, Rabenhorst. Swartling, citados por Emory Winship Cancer Institute, 2016)

- EGFR: Gen codificado para el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Este receptor corresponde al grupo de receptores tirosina quinasas (RTK), pertenecientes a la superficie celular y asociados a factores de señalización celular como los de crecimiento y las citoquinas³. El aumento de la señalización de este puede producir gliomas malignos. Investigaciones indican que cerca del 40% de glioblastomas y astrocitomas cancerígenos revelan una amplificación génica y/o mutaciones en el gen RFCE. (Wrench, Minn, Chew, Bondy, Berger, Lo, Hsu, Ali-Seyed, Gunduz, Xia, Wei, Bartholomeusz, Shih, Hung, Huse, Holland, Hatanpaa, Burma, Zhao, Habib, citados por Emory Winship Cancer Institute, 2016)
- VEGF: Este gen está programado para el factor de crecimiento endotelial vascular. Dicha proteína es fundamental para el desarrollo de la angiogénesis y la permeabilidad vascular. Pertenece al grupo de los RTKs, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular es el receptor de este gen. El VEGF se sobreexpresa habitualmente en los meningiomas y en algunos gliomas. (Stockhammer, Obwegeser, Kostron, Schumacher, Muigg, Felber, Maier, Slavic, Gunsilius, Gastl, citados por Emory Winship Cancer Institute, 2016)

2.2.3. Tipos

Antes de introducir los diversos tipos de cáncer cerebral, cabe aclarar que a cada tumor se le asigna el grado al que pertenece de acuerdo a su gravedad. Entre más alto es el grado, más grave y avanzado está el tumor. Los grados correspondientes son del 1 al 4 y son dados en números romanos.

Habiendo clarificado dicha información, los tumores encefálicos son clasificados en las categorías mostradas a continuación:

Gliomas

Los tumores malignos de este tipo suelen ser los más comunes y letales. Son originados en las células gliales del SNC. Ciertos estudios señalan que tienen una gran resistencia a

³ Citoquinas: Proteínas inmunoregulatorias.

tratamientos debido a que poseen células madre conductoras de información de los vasos sanguíneos, propagantes del tumor y resistentes a terapias.

Este tipo de cáncer se divide principalmente en los siguientes subtipos:

- **Astrocitomas:** son tumores que se originan en los astrocitos. Son hallados en el cerebro y en el cerebelo. Estos tumores representan aproximadamente el 50% de los tumores cerebrales primarios, además abarcan la forma de cáncer cerebral más agresiva de todas, el glioblastoma multiforme, un subtipo de astrocitoma. (Hopkins, citado por Emory Winship Cancer Institute, 2016)
- **Oligodendrogliomas:** los oligodendrogliomas son tumores generados en los oligodendrocitos, más comúnmente en los que están ubicados en los hemisferios cerebrales. Comprenden aproximadamente el 4% de los tumores cerebrales primarios. Adicionalmente el 55% de todos los casos de este tipo de tumor se presentan en personas entre los 40 y 64 años de edad. (Van de Bent, Reni, Gatta, Vecht, Hopkins, citados por Emory Winship Cancer Institute, 2016)
- **Ependimomas:** son tumores que crecen en las células ependimarias. Representan tan sólo del 2 al 3% de todos los tumores cerebrales primarios. Sin embargo, son del 8 al 10% de los casos de tumores cerebrales en niños. Usualmente aparecen en las cubiertas de los ventrículos, la médula espinal, y en regiones cercanas al cerebelo. (Hopkins, citado por Emory Winship Cancer Institute, 2016)

Meningiomas

Estos se originan en las meninges. Según estudios, uno de cada tres tumores cerebrales primarios y de la médula espinal son de este tipo. Adicionalmente, son los tumores encefálicos más comunes en adultos.

Meduloblastomas

Los meduloblastomas se originan a partir de células del neuroectodermal primitivas (formas tempranas de células nerviosas) en el cerebelo. Son considerados tumores de rápido

crecimiento (grado IV) que frecuentemente se entienden a lo largo de las vías del líquido cefalorraquídeo. No obstante, se pueden tratar mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Gangliogliomas

Los tumores de esta clase contienen tanto neuronas como células gliales. Son muy escasamente encontrados en los adultos. Generalmente, crecen de manera lenta (grado II) y a menudo es posible curarlos mediante cirugía solamente o cirugía combinada con radioterapia.

Schwannomas (neurilemomas)

Los schwannomas se originan en las células de Schwann, las cuales envuelven y aíslan a los pares (nervios) craneales y otros nervios. Éstos representan alrededor del 8% de todos los tumores del sistema nervioso central.

Cuando se forman en el par craneal responsable de la audición y el balance cercano al cerebelo, se les denomina como schwannomas vestibulares o neuromas acústicos.

Craneofaringiomas

Estos tumores de crecimiento lento (grado I) crecen en la zona superior de la glándula pituitaria, pero debajo del encéfalo en sí. Pueden causar presión sobre la glándula pituitaria y el hipotálamo, ocasionando así problemas hormonales. Como consecuencia de su crecimiento en un lugar tan cercano de los nervios ópticos, también pueden causar problemas en la visión.

Se usó la página web del (American Cancer Society, 2016) para la información anterior.

2.2.4. Tratamientos

El procedimiento utilizado para tratar un paciente con cáncer cerebral varía de acuerdo a ciertos factores respecto al tumor como lo son su tamaño, longevidad, tipo y ubicación; y también acorde a la edad, salud y elección del paciente. Según (Emory Winship Cancer Institute, s.f.) es muy importante conocer los beneficios que los diferentes tratamientos le pueden brindar al

paciente antes de decidir cuál es el más adecuado para su terapia y por ello se describen los siguientes procedimientos:

La cirugía es uno de los tratamientos más usados contra los tumores cerebrales debido a que la quimio y radioterapia tienden a no ser tan eficientes a causa de la barrera hematoencefálica que protege a las células cerebrales y al cerebro como tal. Se realizan cirugías ya sean invasivas o mínimamente invasivas como el tratamiento endoscópico o el mapeo de craneotomía en el cual el paciente está despierto. Aunque en el procedimiento no se extraiga completamente el tumor, pueden disminuir las molestias para el que lo posee e inclusive aumentar su rango y/o condiciones de vida.

La radioterapia, mencionada anteriormente, puede ser practicada de manera interna o externa del cuerpo y se enfoca en destruir las células tumorales, cuidando al mismo tiempo el tejido saludable. Esto se logra con la participación de rayos X o protones (terapia de protones).

El uso de diversas vigas de radiación para la eliminación de células cancerígenas en una zona pequeña es llamado *radiocirugía*.

Por otro lado, está la *quimioterapia*. Este tratamiento consiste en emplear fármacos, ya sea de forma oral o intravenosa, para acabar con las células tumorales. Al ser una terapia tan intensa, puede producir caída del cabello, vómito y náuseas.

Otro de los tratamientos utilizados para combatir el cáncer son las novedosas *terapias target*. Estas se definen como la focalización en las características específicas que manifiesta cada tumor y su eliminación con el uso de fármacos.

La terapia génica es un tratamiento que no se puede omitir. Este método pretende manipular genes, es decir introducirlos en las células de una persona para prevenir o tratar el cáncer. Más adelante se hará una descripción más detallada sobre esta innovadora terapia en el mundo de la medicina.

Cada día múltiples grupos de investigación oncológica trabajan para desarrollar nuevos tratamientos para tratar el cáncer. Muchos de ellos se encuentran basados en fundamentos de la ingeniería genética; esta disciplina es responsable de avances tales como el de la terapia génica e incluso, recientemente se descubrió que al *modificar genéticamente la salmonella*, una bacteria, se puede utilizar para destruir tumores cerebrales como el glioblastoma multiforme.

2.3. Ingeniería genética

Gracias a miles de estudios que se han realizado sobre el cáncer, se han descubierto nuevas técnicas cada vez más efectivas para tratar dicha patología. Una de ellas es la ingeniería genética. Esta disciplina se divide en muchas ramas, entre ellas la terapia génica, la cual podría contribuir significativamente a la cura del cáncer.

Se le llama ingeniería genética a la disciplina responsable de la introducción y alteración de genes en el ADN de un organismo para así cambiar algunas de sus características. Para lograr esto puede ser necesario reemplazar, eliminar o adicionar una secuencia de nucleótidos⁴; o extraer el ADN de un organismo y combinarlo con el de otro.

2.3.1. Aplicaciones

La ingeniería genética puede ser utilizada para fines muy distintos. Uno de ellos es el arte de manipular los genes⁵ de un organismo con un objetivo estético, es decir, para cambiar ciertas características de su fenotipo como el color de ojos.

Cuando se requiere alterar el ADN de las células reproductivas, ya sea con un fin estético o patológico, el material genético de las siguientes generaciones se verá afectado. A esta práctica se le denomina como terapia génica germinal.

Por otro lado, está la introducción, eliminación y/o sustitución de ciertos genes en las células somáticas de un organismo con el fin de curar una enfermedad o mejorar su funcionamiento. Esta aplicación, puntualmente, es conocida como terapia génica somática.

2.3.2. Terapia Génica

Debido a que este proyecto apunta a hallar la relación entre el cáncer cerebral y su curación a través de la ingeniería genética, se hará una profundización acerca del proceso de la terapia génica.

Primero se identifica el gen o los genes que han mutado y por ello están causando una enfermedad en el organismo; acto seguido por la localización de las células en tejidos u órganos que poseen estos genes mutados. Para continuar, uno de los posibles tratamientos es hallar una

⁴ Nucleótido: biomolécula formada por una base nitrogenada, ácido fosfórico y azúcar.

⁵ Genes: mensajes codificados para informarle a las células cómo y qué proteínas deben producir.

versión del gen que funcione correctamente e insertarla en la célula que lo tiene dañado por medio de vectores. Otra de ellas es bloquear la sobreexpresión de un gen que promueve el crecimiento tumoral. (State of Victoria, 2018)

a. ¿Cómo se introduce el nuevo gen?

Para llevar a cabo el transporte de un nuevo gen o genoma⁶ a una célula cancerosa, se requiere el uso de vectores, entre ellos están los virales y los no virales.

La siguiente información está basada en el artículo: Technology in Cancer Research & Treatment, Vol. 2, No. 5 de (Lundstrom, 2003).

Vectores virales

Los vectores virales consisten en un virus, un ácido nucleico cubierto con proteínas cápsides, o una estructura que cumple el papel de envoltorio. Estas partículas han sido modificadas para no producir infecciones en el organismo. Esta clase de vectores suelen portar promotores para soportar altos niveles de la expresión transgénica y otros para centrar la expresión del gen únicamente en un objetivo. Muchos de ellos como los retrovirus o los virus adeno-asociados tienen la capacidad de integrar su ácido nucleico en los cromosomas de la célula tumoral y producir una presencia permanente del genoma transportado en ella.

Existen dos tipos de transferencia génica viral:

- In vivo: Se lleva a cabo dentro del organismo.
- Ex vivo: Se extraen las células del individuo y son modificadas en un laboratorio para ser posteriormente reinsertadas en su ubicación original.

A continuación, se mostrará una tabla con los tipos de vectores virales y sus propiedades.

⁶ Genoma: set de cromosomas haploides. Cadena de ADN.

Tabla 1. *Vectores Virales.*

Vector	Genoma	Capacidad de inserción	Rango de hospederos	Características
AAV	dsDNA ⁷	Baja, menor a 4kb	Ancho	Baja expresión al inicio, integración del genoma, expresión a largo plazo
Adenovirus	dsDNA	Mediana, menor a 7.5kb	Ancho	Expresión transitoria, fuerte inmunogenicidad
Alphavirus - SFV - Sindbis - VEE	ssRNA ⁸	Mediana, menor a 7.5kb	Ancho	Expresión transitoria, baja inmunogenicidad
Herpes	dsRNA ⁹	Alta, mayor a 30kb	Ancho	Infección latente, expresión a largo plazo
Retrovirus	dsRNA	Mediana, de 8kb	Restringido	Expresión a largo plazo, integración del genoma
Lentivirus	dsRNA	Mediana, de 8kb	Ancho	Expresión a largo plazo, integración del genoma
Poxvirus	dsRNA	Alta, mayor a 30kb	Ancho	Expresión transitoria
Baculovirus	dsRNA	Mediana	Restringido	Expresión transitoria

Traducido y adaptado de tabla original en: *Technology in Cáncer Research & Treatment*, 2 (5), octubre 2003, pp. 472.

Vectores no-virales

Además de los vectores virales, los especialistas también hacen uso de otro tipo de vectores denominados como vectores no-virales.

El procedimiento para este tipo de vectores consiste en la infección de una célula con ácido nucleico, proceso también llamado transfección, para llevar el genoma a la célula patogénica, lo cual es posible gracias a los mecanismos de transporte celular.

Cuando se decide usar un vector no-viral es porque el especialista busca un sistema con baja toxicidad, alta eficiencia y una expresión del gen a largo plazo; lastimosamente, uno de los requerimientos para lograr una alta eficiencia del vector es transportar exclusivamente genomas

⁷ dsDNA: ADN de doble cadena.

⁸ ssRNA: RNA de simple cadena.

⁹ dsRNA: RNA de doble cadena.

pequeños y esto limita el proceso de transferencia. En distintos casos, se añaden ligandos¹⁰ en la superficie de las partículas para conseguir transportar el ADN a unas células en específico.

En la siguiente tabla se exhiben los diferentes vectores no virales, su composición y características.

Tabla 2. *Vectores No-Virales.*

Vector	Composición	Características
Liposomas:		
Liposomas Catiónicos	DDA ¹¹ DODAP ¹² DOGS ¹³	Toxicidad, requiere transferencia peritoneal Incremento de 3 veces en células de cáncer de colon
Neutral/ zwitteriónico	DOTAP ¹⁴ DOPE ¹⁵	
	Fosfatidilcolina de Soja Colesterol	Extrusión a través de membranas Capa de PEG ¹⁶
Polímeros	Dendrímeros Polímeros hiperramificado Nanopartículas poliméricas	Forma complejos con ADN de carga negativa Ubicada los ligandos
Complejos de péptido-ADN	ppTGI-plásmido DNA PpTG20-plásmido DNA ¹⁷	Desestabilización de la membrana

Traducido y adaptado de tabla original en: *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2 (5), octubre 2003, pp. 473.

Gracias a la información presentada por las tablas 1 y 2 se adquiere un conocimiento profundo y objetivo de las propiedades y el funcionamiento de los diferentes tipos y subtipos de vectores utilizados en la terapia génica. Sin embargo, es de gran relevancia conocer sobre las ventajas y desventajas de los vectores virales y no virales. Por esta razón, se muestra a continuación una tabla que describe las características de ambos tipos de vectores.

¹⁰ Ligando: Ion o molécula que crea un complejo de coordinación cuando se junta con un átomo central de metal.

¹¹ DDA-B: bromuro de dimetildioctadecilamonio.

¹² DODAP: 1,2 dioleoil-3-dimetilamonio-propano.

¹³ DOGS: di-octadecilamidoglicil-espermina.

¹⁴ DOTAP: 1, 2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano.

¹⁵ DOPE: 1,2, sn-dioleoilfosfatidiletanolamina.

¹⁶ PEG: polietilenglicol. Compuesto químico.

¹⁷ Plásmido: pequeña molécula de ADN circular que se replica independientemente.

Tabla 3. *Técnicas de transferencia génica con sus ventajas y desventajas.*

Sistema	Técnica	Ventajas	Desventajas
No-viral	Inyección directa ADN/Plásmido	Transferencia local, no tóxica Simple Más eficiente en músculo cardíaco o esquelético	Solo tejidos accesibles Baja eficiencia de transfección Expresión génica transitoria
	Pistola de genes	Técnicamente simple Transfección de grandes cantidades de ADN	No específica Daño celular al insertar el ADN
	Electroporación Liposomas catiónicos	Transfección local Simple Para cualquier tipo celular. No inmunogénico	Baja eficiencia de transfección Requiere uso de electroporador No hace blanco en una célula específica Baja eficiencia de transfección
Viral	Adenoviridae	Transducción de cualquier tipo celular Células quiescentes, o en división, no se integra en el genoma de la célula diana Eficiente para transfección in vivo, sobreexpresa proteínas humanas, se pueden producir fácilmente y en altos títulos	Muy inmunogénico Expresión transitoria Potencial desarrollo de virus silvestre Pequeño tamaño de inserción (8 Kb de ADN)
	Parvoviridae: virus adenoasociados	Trasnducción de células en división o quiescentes Integración sitio- específica (Cr 19) Expresión génica de larga duración	Difícil de obtener en altos títulos Riesgo de mutagénesis ¹⁸ insercional Pequeño tamaño de inserción (4,7 Kb) Posible inmunogenicidad
	Gamma Retroviridae 5 elementos genéticos	Transducción de cualquier tipo celular en división Integración en el genoma Expresión permanente del transgén Son los vectores más adecuados para la transferencia génica ex vivo	Transduce únicamente células en división ineficiente in vivo Riesgo de mutagénesis insercional Pequeño tamaño de inserción (8 Kb)

¹⁸ Mutagénesis: La mutación ya sea voluntaria o introducida de un gen.

Virus Herpes Simplex	Neotropismo ¹⁹ Gran capacidad de inserción (30 Kb) Expresión génica duradera	Difícil de manipular debido a su ciclo de vida complejo Riesgo de reversión a virus silvestre Pequeño tamaño de inserción (4 Kb) Riesgo de mutagénesis insercional
Vaccina Virus	Muy utilizado especialmente como agente oncolítico Se puede utilizar contra enfermedades infecciosas o tumores	Se requiere el uso de cepas altamente atenuadas para garantizar la seguridad de su uso con humanos
Baculovirus	Vehículo alternativo y seguro para dirigir la terapia génica hacia células tumorales	Necesidad de modificarlo para mejorar su tropismo hacia células de mamífero

Adaptado de tabla original en: Terapia génica para el tratamiento del cáncer, 10 de febrero de 2014, pp.29.

Al observar ambos métodos de transporte de ADN, surge la pregunta de cuál es el método más efectivo. Se ha encontrado que aunque los sistemas no virales tengan muchas ventajas, los especialistas que emplean la terapia génica usan con mayor frecuencia los vectores virales; esta decisión es tomada debido a las propiedades positivas que poseen, como su gran tamaño, eficiencia y una capa proteica protectora del gen²⁰. Adicionalmente, la dócil manipulación de estas partículas permite crear virus con alta capacidad de transferencia y tamaño de inserción, para así eliminar genes supresores de tumores con mayor eficiencia.

¹⁹ Neotropismo: Habilidad de integrarse sobrevivir en el tejido neurológico.

²⁰ Capa proteica protectora del gen: Una cápside. Un escudo de proteína que encapsula el ácido nucleico de una partícula viral.

3. Metodología de la investigación

Para la primera etapa del proyecto, se implementó una metodología de carácter exploratorio a través la indagación que se realizó sobre distintos elementos del área, tanto genética como médica. Esto tenía como finalidad ampliar el conocimiento sobre el tema y así definir con mayor precisión la hipótesis planteada la cual establece que el uso de la ingeniería genética si influye en el desarrollo de posibles tratamientos para el cáncer cerebral.

Para la siguiente etapa de esta investigación se abordará una metodología de carácter cualitativo y a su vez tendrá un enfoque descriptivo.

La investigación cualitativa podría entenderse como "una categoría de diseños de investigación que extraen descripciones a partir de observaciones que adoptan la forma de entrevistas, narraciones, notas de campo, grabaciones, transcripciones de audio y video, registros escritos de todo tipo, fotografías o películas y artefactos. (Le Compte, 1995)

Por otro lado, al aplicar un enfoque descriptivo quiere decir que el objetivo de esta investigación será caracterizar el caso específico del cáncer cerebral relacionado con la terapia génica, teniendo como referente un grupo de variables expuestas a continuación (Suárez, 2011): los diferentes tratamientos empleados para tratar el cáncer encefálico, los aportes de la ingeniería genética a la curación del cáncer cerebral, la terapia génica y los genes supresores de tumores cerebrales.

Para desarrollar esta segunda fase cualitativa, se desarrollarán dos entrevistas a expertos en el área, un oncólogo y un neurocirujano, ambos grandes apasionados de la genética molecular. Las preguntas están expuestas a continuación:

1. De acuerdo con su experiencia, ¿qué tan efectivos son los tratamientos comunes como la radio y la quimioterapia en pacientes con tumores cerebrales?
 2. ¿Ha tenido usted algún contacto con la terapia génica?
- En caso de que su respuesta sea positiva, ¿qué tan efectiva le resulta esta práctica para el tratamiento de tumores encefálicos?
 - En caso de que su respuesta sea negativa, ¿ha escuchado sobre esta disciplina? ¿qué opina sobre su efectividad según casos ajenos?

3. ¿En cuánto tiempo cree usted que este tratamiento se llegue a emplear en Colombia? ¿por qué? ¿cree que beneficiaría a los pacientes con cáncer cerebral en el país?
4. Además de la terapia génica, ¿sobre qué otros aportes de la ingeniería genética a la medicina tiene conocimiento usted?
5. ¿Cree que a través de la ingeniería genética es posible el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades como el cáncer diferentes a la terapia génica?
6. ¿Por qué cree usted que la terapia génica ha sido aplicada más comúnmente a cánceres de seno o pulmón y no tanto a un cáncer tan letal como el cerebral?
7. Dentro de la terapia génica, ¿qué tipo de vectores, virales o no virales, considera usted que serían los más adecuados para el tratamiento de los tumores encefálicos?

Posteriormente a la realización de las entrevistas, se analizarán las respuestas dadas por los expertos para lograr una mayor comprensión de sus conclusiones y así poder dar un análisis claro y completo de las entrevistas; las cuales aportarán al proyecto opiniones de personal experto en el tema y con ello la investigadora podrá responder con un mayor rigor a su pregunta.

4. Análisis

Para llevar a cabo el análisis de los resultados es necesario triangular la información. Según (Denzin, 1970) la triangulación de la información es la combinación de dos o más teorías, fuentes de datos, métodos de investigación, en el estudio de un fenómeno singular; en este proyecto se hará una triangulación del marco teórico, los objetivos y los resultados expuestos por la entrevistas.

4.1. Efectividad de tratamientos convencionales en tumores cerebrales

Actualmente, los tumores cerebrales son tratados más comúnmente mediante la radioterapia, la quimioterapia y la neurocirugía; procedimientos previamente descritos en el marco teórico. Estos tratamientos pueden llegar a ser efectivos mayormente en tumores secundarios del sistema nervioso central. No obstante, este proyecto pretendía indagar específicamente sobre tumores encefálicos primarios. Para estos tumores dichos tratamientos suelen ser efectivos dependiendo del grado del tumor y la combinación de diversas terapias. Uno de los expertos afirmó que la neurocirugía es fundamental para que la curación del paciente sea mucho más asequible y que los tratamientos subsecuentes como la radio y la quimioterapia proporcionen mayor efecto a la disminución y/o eliminación de las células tumorales, siempre que sea posible realizar la operación ya que en algunos casos no lo es por la ubicación del tumor. Sin embargo, la efectividad de las terapias tradicionales resulta limitada debido a que solo le otorga al individuo un par de meses de supervivencia.

De estas afirmaciones surgió la necesidad de indagar la razón por la cual las terapias convencionales no tienen la misma fuerza en los cánceres más comunes y en el cerebral. La razón principal por la que esto sucede es que el cerebro posee un sistema de protección a su alrededor mejor conocido como la barrera hematoencefálica, la cual, según el National Cancer Institute (s.f) es una red de vasos sanguíneos y tejido constituida por células unidas con el fin de prevenir que sustancias peligrosas entren al cerebro.

Otro de los motivos por los que esto ocurre es que el encéfalo contiene estructuras fundamentales para el funcionamiento del organismo, y, además de que son frágiles, si se llegan a ver afectadas por algún procedimiento, el paciente podría presentar complicaciones. Por ejemplo, la radioterapia debe ser aplicada de una manera un poco más intensiva para tumores cerebrales

debido a su agresividad y resistencia, no obstante, por esta misma razón es que estructuras como las neuronas podrían verse gravemente afectadas y el paciente podría presentar dificultades en el habla o inclusive en la memoria si hay daños en el lóbulo temporal.

4.2. Comparación sobre la aplicación de la terapia génica en otros cánceres y al cerebral

Un punto que afirmó uno de los expertos entrevistados es que la barrera sanguínea que rodea el encéfalo es uno de los motivos por los que ha sido de gran dificultad para los científicos encontrar una manera efectiva de emplear la terapia génica en el tratamiento del cáncer encefálico. Dado que esta estructura actúa como una puerta definiendo qué si y qué no entra al encéfalo, resulta más factible introducir genes a otros órganos, independientemente si se utilizan vectores virales o no virales. La causa de este fenómeno es que otros órganos del cuerpo como lo son el pulmón o el seno poseen estructuras menos protegidas y más fáciles de penetrar por las moléculas portadoras de ADN que se emplean en la terapia génica.

Por otro lado, el segundo experto entrevistado estableció que otra de las causas por las que esta innovadora terapia ha sido mayormente aplicada a otros tumores es a razón de que los primeros estudios de terapia génica surgieron precisamente sobre tumores en el seno y luego se enfocó en los tumores pulmonares. Por tal causa es que los científicos aún desconocen muchas de las características específicas que poseen, no solo los tumores cerebrales en general, sino las que pertenecen a cada tipo de tumor encefálico como lo son el glioblastoma multiforme o el meningioma.

4.3. Conocimiento de la marcación genética como factor clave

Uno de los factores primordiales para lograr la ejecución efectiva de este tratamiento en un tumor es conocer su marcación genética específica, pues se encontró que cada tipo de tumor tiene alterados o eliminados ciertos genes. Para los tumores cerebrales se hallaron ciertas mutaciones o eliminaciones de genes, mencionados anteriormente en el marco teórico, como el TP53, Bcl2, Myc, NF1, NF2, entre otros. Se creería que con esta información genética sería suficiente para alcanzar una terapia génica efectiva para un tumor encefálico, sin embargo, uno de los expertos afirmó que aún no se conoce de manera clara la marcación genética de los tumores encefálicos. Esto puede ser debido a que los genes descritos en el marco teórico, a pesar de que si se encuentran en la mayoría de cánceres cerebrales, no todos son considerados como

oncogenes o genes supresores de tumores característicos de tumores del encéfalo. Pues genes como el TP53 y el MYC han sido encontrados en muchos otros tipos de cáncer como el de seno o el colorrectal. La tabla a continuación es una evidencia de que han sido hallados tanto, oncogenes como genes supresores de tumores ya sea mutados o eliminados en más de un tipo de cáncer.

Tabla 4. *Oncogenes and tumor-suppressor genes.*

Oncogén	Cáncer
p110x	Seno, próstata, endometrial, colorrectal, cervical, cerebro y cuello, gástrico, pulmón
EGFR	Pulmón, glioma, colorrectal, ovárico, seno
MYC	Lipomas, colorrectal, seno, próstata, melanoma, neuroblastoma, ovárico
IDH1	Glioblastoma, AML
IDH2	Glioblastoma, AML
MET	Riñón, gástrico, pulmón, cerebro y cuello, colorrectal
Gen supresor de tumores	Cáncer
p53	Pulmón, colorrectal, vejiga, ovárico, cerebro y cuello, gástrico, seno, próstata
PTEN	Gioblastoma, melanoma, próstata, seno, endometrial, tiroides, pulmón, colorrectal, AML, CLL
p16^{INK4A}	Melanoma, pancreático, pulmón, vejiga, cerebro y cuello, colorrectal, seno
p14^{ARF}	Pulmón, vejiga, cerebro y cuello, colorrectal, seno
VHL	Riñón, adrenal, hemanglioblastoma
Rb	Retinoblastoma, pulmón, vejiga, esófago, osteosarcoma, glioma, hígado, CML, próstata, seno
NF1	Neurofibroma, neuroblastoma, glioma, colorrectal

Traducido y adaptado de tabla original en: Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes, 26 de diciembre de 2016.

4.4. Aportes de la ingeniería genética a la oncología descritos por los expertos

La ingeniería genética como tal, es una disciplina que se encuentra en sus inicios y no se sabe con claridad qué tantas aplicaciones podría llegar a tener en la medicina. Sin embargo, como se ha visto durante el proyecto, una de las principales es la terapia génica, pero ¿qué otros aportes tiene actualmente esta materia en el campo medicinal?

Uno de los expertos habló sobre unas vacunas muy novedosas en contra del cáncer pulmonar. Según la (American Cancer Society, 2019) estas vacunas son ideales para lograr que el sistema inmunológico del individuo con cáncer ataque las células tumorales. Se aclara que este tratamiento no pretende prevenir el cáncer sino tratarlo. Dichas vacunas están compuestas por fragmentos de proteínas halladas frecuentemente en tumores. Esta terapia hace parte de las distintas aplicaciones de la terapia génica. Según (INDACEA, 2015) las formas en las que se lleva a cabo la terapia génica actualmente son: complementar o sustituir un gen, introducir genes para estimular a la célula tumoral para que sintetice proteínas, o impedir la síntesis de ciertas proteínas para inhabilitar a los oncogenes la cual es también llamada como terapia anti-sentido y sería a la que pertenece este tratamiento de vacunas del que habla el doctor.

El otro especialista evidenció su conocimiento sobre un tratamiento relacionado con nanomoléculas portadoras de sustancias que van directamente al tumor y cumplen la función de que la sustancia terapéutica que cargan se adentre en el tumor y de esta manera lograr un tratamiento mucho más selectivo. Según un artículo de la revista CENIC por (Reinier Oropesa Nuñez, 2012), estas nanopartículas protegen la sustancia terapéutica con la que se está tratando el cáncer y efectivizan la liberación del fármaco en las células cancerosas. Inclusive, estas nanopartículas podrían ejecutar un rol fundamental en el dictamen y proyección de imágenes de tumores, ya que pueden ayudar a detectar células precancerosas, ofrecer mayor tiempo de supervivencia y un tratamiento mucho menos invasivo que los convencionales.

Este mismo profesional entrevistado afirmó que gracias a los descubrimientos y avances que se han obtenido sobre el CRISPR/Cas9, la terapia génica podría ser implementada rápidamente en países tales como Colombia. Como se evidenció en un artículo escrito por (Morán, 2015), la tecnología CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats: Repeticiones Palindrómicas²¹ Cortas Agrupadas y Regularmente interespaciadas) se define como un elemento molecular el cual se emplea para cambiar o reparar genomas de una manera precisa y cuidadosa. El procedimiento consiste en diseñar un pedazo específico de ARN e insertarlo en la célula. Cuando la cadena de ARN se adentra en la célula, esta se une de manera automática con la secuencia de ADN que le corresponde. Luego, la enzima endonucleasa²² Cas9 corta el ADN y posteriormente, mediante el indel²³ surge un vacío en la cadena o se inserta una parte más de cadena. Finalmente, otro mecanismo concede la integración de la secuencia correcta en el lugar del corte.

4.5. ¿Por qué es necesaria la evolución de la ingeniería genética para la oncología?

Se encontró que el desarrollo de nuevos tratamientos a partir de la ingeniería genética es muy probable dado que para los expertos que se encuentran actualmente investigando sobre este tipo de terapias, es de gran importancia crear tratamientos alternativos que no impliquen tanta toxicidad como la quimio y radioterapias, que, a pesar de ser efectivas, pueden generar efectos colaterales a causa de los medicamentos antineoplásicos²⁴ y citostáticos²⁵ que utilizan. Estos efectos secundarios no abarcan solamente cansancio, dolores de cabeza y demás, sino también los riesgos que corre el paciente de contraer un segundo tumor, ya sea en el cerebro mismo o una metástasis en otro lugar del cuerpo.

4.6. Implementación de la terapia génica en Colombia

Ambos expertos propusieron periodos muy cercanos en cuanto al tiempo en que creen que la terapia génica llegue emplearse en Colombia. Uno de ellos afirmó que en un par de años y el segundo fue más específico y estableció que entre dos y tres años. En el concepto de este último

²¹ Palindrómica: Palabra, verso u oración que es leída de igual manera al derecho o al revés.

²² Enzima endonucleasa: Proteína que cuenta con la capacidad de romper un enlace en la cadena de los ácidos nucleicos.

²³ Indel: Mecanismo de inserción-delección de ADN.

²⁴ Antineoplásico: Que impide y previene el crecimiento y proliferación de células cancerosas.

²⁵ Citostático: Ralentiza la actividad y reproducción celular.

experto, se aseguró que una de las problemáticas por las que Colombia no ha podido acceder en gran magnitud a la terapia génica es que los costos de este tratamiento son supremamente altos y por tanto no es asequible para todas las personas del país; además, la mayoría de los avances adquiridos se encuentran actualmente en estudios de laboratorios, los cuales se realizan especialmente fuera de del país. Sin embargo, el especialista concluyó que la tendencia a nivel mundial para el tratamiento del cáncer es la inmunoterapia²⁶ y que por dicha razón este tratamiento pretende llegar rápidamente a muchos países diferentes a los principales investigadores (Estados Unidos, Alemania, Reino Unido, Japón y China), entre ellos, Colombia.

Como se afirmó previamente, en Colombia la terapia génica es un tema incipiente, no obstante, en ciudades como Medellín se encuentran alrededor de quince grupos de investigación asociados a este tratamiento, existen también laboratorios de genética molecular, genómica clínica y medicina personalizada, y centros clínicos informados y capacitados para ensayos clínicos de la terapia. (Ruta N, 2016)

4.7. ¿Qué vectores de la terapia génica serían los más pertinentes para tratar el cáncer cerebral?

Para los científicos, determinar qué clase de vectores son más efectivos para tratar cada tipo de tumor ha sido un poco complejo. Descifrar cuales podrían ser los vectores más adecuados para usar en la terapia del cáncer cerebral ha sido un reto aún más difícil. La barrera hematoencefálica vuelve a ser un obstáculo para los investigadores debido a la función que tiene de impedir la entrada de moléculas extrañas al cerebro. Si las moléculas son de gran tamaño, es muy posible que la barrera las rechace, ya que además de ser extrañas, la barrera podría considerarlas una amenaza para este órgano vital. Es por esto que uno de los expertos estableció que los vectores que podrían resultar más efectivos para el tratamiento del cáncer cerebral mediante la terapia génica serían los vectores virales. Este tipo de vectores, al ser de un tamaño pequeño podrían atravesar con mayor facilidad la barrera hematoencefálica y adentrarse en el tumor. Además resultan mucho más fáciles de manipular que los vectores no-virales debido a su composición genética.

²⁶ Inmunoterapia: Tratamiento que involucra la estimulación del sistema inmune para tratar una enfermedad.

4.8. Hallazgos de aportes de la ingeniería genética a la neurooncología

4.8.1. Biopsia líquida para cáncer cerebral

La ingeniería genética ha brindado más aportes al cáncer diferentes a la terapia génica. Específicamente, para tumores cerebrales ha sido de gran dificultad encontrar una manera de realizar una biopsia distinta a la quirúrgica con el fin de que no haya la necesidad de hacer un procedimiento tan invasivo para conocer las características del tumor. Afortunadamente, en un reporte de la página (Genetic Engineering & Biotechnology News, 2018) se habló sobre un grupo de científicos de Washington University que desarrollaron una biopsia líquida para detectar biomarcadores de tumores cerebrales. Esta técnica consiste en atacar el tumor con energía ultrasónica especializada, luego se inyectan micro burbujas al torrente sanguíneo y cuando llegan al tumor, estas explotan causando pequeñas rupturas en la barrera hematoencefálica, para así lograr que los biomarcadores del tumor cerebral pasen y fluyan por el torrente sanguíneo y con un simple examen de sangre los expertos pueden determinar los biomarcadores en el tumor. (Genetic Engineering & Biotechnology News, 2018)

4.8.2. Modificación genética de la salmonella para tratar glioblastomas

Para finalizar, otro de los novedosos descubrimientos sobre los que se indagó fue el posible tratamiento del glioblastoma con una bacteria llamada salmonella typhimurium. Para esto, investigadores de Duke University modificaron genéticamente dicha bacteria. Primero, desactivaron el gen de su toxicidad para eliminar los riesgos de que genere infecciones. Luego la hicieron deficiente en purina, el cual es un compuesto abundante en glioblastomas, por lo cual la bacteria tiende a buscar las células cancerígenas con el objetivo de obtener este compuesto que necesitan. Debido a la rápida reproducción de las células tumorales, las mismas y las áreas alrededor de ellas carecen de oxígeno; por ello, los expertos decidieron codificar a la salmonella para que produzca dos proteínas cuando se encuentren en este tipo de zonas: azurina y p53. El propósito de esta última modificación genética es que estos compuestos ordenan a las células del glioblastoma que se autodestruyan y así logran deshacerse del tumor. Este tratamiento aún no es cien por ciento efectivo, pero cuando fue probado en ratas, el 20% de ellas sobrevivió cien días más que otros animales, lo cual equivale a diez años en humanos. El estudio lo describió (Nield, 2017) en la página de Science Alert.

5. Conclusiones

De acuerdo con el objetivo general planteado al inicio de la investigación el cual buscaba explicar la forma en la que la ingeniería genética contribuye al desarrollo de posibles tratamientos para el cáncer cerebral, a los objetivos específicos, a la investigación realizada tanto en el marco teórico como en las entrevistas y a las búsquedas ejecutadas durante todo el proyecto, es posible deducir las conclusiones descritas a continuación:

La terapia génica es una tecnología que ha contribuido a grandes avances en el mundo del tratamiento oncológico de diversos tipos de cáncer. Sin embargo, ha tenido que lidiar contra grandes problemáticas en relación a su aplicación a los tumores encefálicos como su cercanía a estructuras fundamentales para el funcionamiento del organismo. No obstante, el principal obstáculo al que se ha enfrentado esta terapia es la barrera hematoencefálica que rodea el cerebro dado que es muy difícil de penetrar. Por ello es que se concluye que los vectores más viables para llevar a cabo esta terapia en tumores cerebrales serían los vectores virales debido al tamaño reducido del material genético que cargan en comparación con el de las moléculas usadas con los vectores no-virales. Además, su composición genética los hace mucho más manejables y permiten lograr con mayor efectividad y sencillez el proceso de insertar genes en ellos y su correcto adentramiento en las células tumorales.

La ingeniería genética es una disciplina que, no solamente ha permitido el desarrollo de la terapia génica, sino que también ha posibilitado el inicio de la creación de nuevos tratamientos para tratar el cáncer. En los aportes que conciernen puntualmente a tumores encefálicos, se hallan la modificación genética de la salmonella para tratar los glioblastomas, el empleo de nano partículas para dirigir con mayor efectividad y selectividad los fármacos a tumores, y el desarrollo de un examen de sangre capaz de detectar biomarcadores²⁷ de células del cáncer cerebral. Estos hallazgos no solo corroboran que la ingeniería genética es una herramienta clave en el avance de la creación de terapias oncológicas para el cáncer cerebral y los demás tipos de cáncer, sino que también permiten visualizar el panorama en qué se encuentra esta materia y su evolución, ya que es probable que hallan muchos otros experimentos en investigación con este mismo fin de tratar el cáncer.

²⁷ Biomarcador: Indicador biológico distintivo de una condición, un hecho o un proceso.

Es de suprema importancia para los científicos de hoy en día encontrar tratamientos diferentes a los convencionales, ya que, no solamente pueden ser muy invasivos o muy tóxicos, sino que poseen grandes riesgos de que se regenere el tumor o haga metástasis en otro lugar del cuerpo. Esto impulsa el uso y el progreso de la ingeniería genética ya que es vista como una solución viable para esta problemática. Además, avances en los estudios realizados acerca de la técnica del CRISPR/Cas9 y las vacunas de la terapia anti-sentido generan fiabilidad en esta biotecnología, dándole más posibilidades de desarrollarse eficazmente y proveer nuevos tratamientos para el cáncer cerebral y también para otros tipos de tumores.

Los descubrimientos hechos sobre las aplicaciones de la ingeniería genética en la medicina analizados en este proyecto, permiten deducir que dichos aportes no solamente benefician y pueden ser empleados para el tratamiento del cáncer cerebral sino para todos los tipos de cáncer. Debido a que la barrera hematoencefálica es el principal obstáculo que enfrentan las terapias para tratarlo, las demás clases de tumores no tienen que sobrepasarla y es por esto que, si estas novedosas terapias pueden llegar a funcionar en tumores encefálicos, igualmente pueden lograrlo en cánceres situados en otros lugares del cuerpo.

Para culminar, la forma en la que el uso de la ingeniería genética influye en el desarrollo de posibles tratamientos para el cáncer cerebral es positiva y efectiva. Es positiva debido a que, aunque pueda tomar más tiempo del que ha tomado realizarlo para otros tipos de cáncer, está comprobado que por medio de esta tecnología es posible la creación de nuevos tratamientos para esta patología. Además, podría, en un futuro, ofrecer un tratamiento efectivo sin la necesidad de utilizar elementos tóxicos, para los tumores encefálicos. Y por último, es efectiva ya que el buen funcionamiento de sus tratamientos ha sido verificado, y, al utilizarlos más cada día, se estimula la investigación para la creación de nuevas terapias para el cáncer cerebral.

6. Referencias

- American Association of Neurological Surgeons. (2019). *American Association of Neurological Surgeons*. Obtenido de Anatomy of the Brain: <https://www.aans.org/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Anatomy-of-the-Brain>
- American Cancer Society. (2016). *American Cancer Society*. Obtenido de Types of Brain and Spinal Cord Tumors in Adults: <https://www.cancer.org/cancer/brain-spinal-cord-tumors-adults/about/types-of-brain-tumors.html>
- American Cancer Society. (2019). *American Cancer Society*. Obtenido de ¿Qué avances hay en la investigación del cáncer de pulmón no microcítico?: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/nuevas-investigaciones.html>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). (Marzo de 2019). *Cancer.Net*. Obtenido de Brain Tumor: Types of Treatment: <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/types-treatment>
- American Society of Clinical Oncology. (2019). *American Society of Clinical Oncology*. Obtenido de Cancer Progress Timeline: <https://www.asco.org/research-progress/cancer-progress-timeline>
- Denzin. (1970). *Sociological Methods: a Source Book*. En Denzin. Chicago: Aldine Publishing Company.
- Emory Winship Cancer Institute. (2016). *Emory Winship Cancer Institute*. Obtenido de Brain and Spine Tumors: <https://winshipcancer.emory.edu/patient-care/cancer-types/brain-and-spine-tumors.html>
- Emory Winship Cancer Institute. (s.f.). *Emory Winship Cancer Institute*. Obtenido de Brain and Spine Tumors: <https://winshipcancer.emory.edu/patient-care/cancer-types/brain-and-spine-tumors.html>
- Faria, Khayat, Burbano, Rabenhorst, Swartling, citados por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute: https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3glVSI6GCh1FSAlhEAAYASAAEgKDdPD_BwE
- Fels, Schäfer, Hüppe, Bahn, Heidecke, Kramm, Lautenschläger, Rainov, citados por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute: https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3glVSI6GCh1FSAlhEAAYASAAEgKDdPD_BwE
- Friedman, citado por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute: https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3glVSI6GCh1FSAlhEAAYASAAEgKDdPD_BwE
- Genetic Engineering & Biotechnology News. (26 de Abril de 2018). *Gen: Genetic Engineering & Biotechnology News*. Obtenido de Liquid Biopsy for Brain Tumor Biomarker Developed: <https://www.genengnews.com/topics/translational-medicine/liquid-biopsy-for-brain-tumor-biomarker-developed/>

- Genetic Engineering and Biotechnology News. (26 de abril de 2018). *Genetic Engineering and Biotechnology News*. Obtenido de Liquid Biopsy for Brain Tumor Biomarker Developed: <https://www.genengnews.com/topics/translational-medicine/liquid-biopsy-for-brain-tumor-biomarker-developed/>
- Hopkins, citado por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute: https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3glVSI6GCh1FSAIhEAAAYASAAEgKdPD_BwE
- INDACEA. (11 de Mayo de 2015). *INDACEA*. Obtenido de Terapia Génica: ¿Qué es?: https://indacea.org/terapia-genica-que-es/?gclid=EAlaIqobChMI9K2Rnluh4gIVl43ICh3dNQ5OEAAAYASAAEgKLxPD_BwE
- Le Compte, c. p. (1995). *Metodología de la investigación*. Bogotá.
- Lundstrom. (2003). *Technology in Cancer Research & Treatment, Vol. 2, No. 5*. Mountain View: Adenine Press.
- Lundstrom, B. (2003). Technology in Cancer Research & Treatment. En *Viral and Non-viral Vectors in Gene Therapy: Technology Development and Clinical Trials* (págs. 471-482). Mountain View: Adenine Press.
- Mandal, A. (26 de febrero de 2019). *News Medical Life Sciences*. Obtenido de Gene Therapy History: <https://www.news-medical.net/health/Gene-Therapy-History.aspx>
- Mandal, A. (26 de febrero de 2019). *News Medical Life Sciences*. Obtenido de Cancer History: <https://www.news-medical.net/health/Cancer-History.aspx>
- Merriam-Webster. (2019). *Merriam-Webster*. Obtenido de Medical Dictionary: <https://www.merriam-webster.com/medical>
- Morán, A. (9 de Marzo de 2015). *Dciencia*. Obtenido de ¿Qué es la tecnología CRISPR/Cas9 y cómo nos cambiará la vida?: <http://www.dciencia.es/que-es-la-tecnologia-crispr-cas9/>
- National Cancer Institute. (9 de febrero de 2015). *National Cancer Institute*. Obtenido de What is Cancer?: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- Nield, D. (13 de Enero de 2017). *Scince alert*. Obtenido de Scientists Are Genetically Engineering Salmonella to Destroy Brain Tumours: <https://www.sciencealert.com/scientists-are-genetically-engineering-salmonella-to-destroy-brain-tumours>
- Queensland Brain Institute. (17 de Junio de 2017). *Queensland Brain Institute*. Obtenido de Types of glia: <https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/brain/brain-physiology/types-glia>
- Reinier Oropesa Nuñez, U. J. (2012). Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. *Revista CENIC ciencias biológicas*. Obtenido de Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas: <https://revista.cnice.edu.cu/revistaCB/articulos/las-nanopart%C3%ADculas-como-portadores-de-f%C3%A1rmacos-caracter%C3%ADsticas-y-perspectivas>

- Rodríguez, J, M. L. (2014). Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología*, 29.
- Ruta N. (2016). *Ruta N Medellín*. Obtenido de TERAPIA GÉNICA:
https://www.rutanmedellin.org//images/biblioteca/observatoriocti/03_SALUD/VT_TERAPIA-GENICA_TECNNOVA.jpg
- Stambolic, P. D. (26 de Diciembre de 2016). *Oncohem Key: Fastest Oncology & Hematology Insight Engine*. Obtenido de Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes:
<https://oncohemakey.com/oncogenes-and-tumor-suppressor-genes/>
- State of Victoria. (2018). *BetterHealth*. Obtenido de Gene Therapy:
<https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/gene-therapy>
- Stockhammer, Obwegeser, Kostron, Schumacher, Muigg, Felber, Maier, Slavic, Gunsilius, Gastl, citados por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute: https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3gIVSl6GCh1FSAlhEAAAYASAAEgKDdPD_BwE
- Suárez. (2011). *Metodología de la investigación*. Bogotá.
- Van de Bent, Reni, Gatta, Vecht, Hopkins, citados por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute:
https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3gIVSl6GCh1FSAlhEAAAYASAAEgKDdPD_BwE
- Wrensch, Minn, Chew, Bondy, Berger, citados por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute: https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3gIVSl6GCh1FSAlhEAAAYASAAEgKDdPD_BwE
- Wrensch, Minn, Chew, Bondy, Berger, Evans, citados por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute:
https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3gIVSl6GCh1FSAlhEAAAYASAAEgKDdPD_BwE
- Wrensch, Minn, Chew, Bondy, Berger, Lo, Hsu, Ali-Seyed, Gunduz, Xia, Wei, Bartholomeusz, Shih, Hung, Huse, Holland, Hatanpaa, Burma, Zhao, Habib, citados por Emory Winship Cancer Institute. (2016). *CancerQuest*. Obtenido de Emory Winship Cancer Institute:
https://www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer?gclid=EAlaIqobChMIpcP4hPrq3gIVSl6GCh1FSAlhEAAAYASAAEgKDdPD_BwE
- Your genome. (17 de 02 de 2017). *Your genome*. Obtenido de What is genetic engineering?:
<https://www.yourgenome.org/facts/what-is-genetic-engineering>

Anexos

Primera entrevista

1. De acuerdo con su experiencia, ¿qué tan efectivos son los tratamientos comunes como la radio y la quimioterapia en pacientes con tumores cerebrales?

“Para algunos tipos de tumores es supremamente eficaz, sin embargo para los tumores primarios del sistema nervioso central, actualmente, sobre todo si son de alto grado continúa siendo un tratamiento muy paliativo. Apenas les va a dar unos meses y ocasionalmente unos años de sobrevida.”

2. ¿Ha tenido usted algún contacto con la terapia génica?

- En caso de que su respuesta sea positiva, ¿qué tan efectiva le resulta esta práctica para el tratamiento de tumores encefálicos?

“Si. Pienso que va a ser el tratamiento del futuro. Aunque todavía no se tienen los estándares para poderla aplicar a todas las personas que tengan tumores cerebrales, pienso que va a ser el futuro para el tratamiento del cáncer cerebral.”

3. ¿En cuánto tiempo cree usted que este tratamiento se llegue a emplear en Colombia? ¿por qué? ¿cree que beneficiaría a los pacientes con cáncer cerebral en el país?

“Pienso que con los descubrimientos que se han hecho acerca del CRISPR aparecen nuevas terapias y nuevos tratamientos y yo pienso que en un futuro próximo. No te sabría decir exactamente en cuanto, pero pienso yo que en pocos años ya habrá algún tratamiento genético para el cáncer.”

4. Además de la terapia génica, ¿sobre qué otros aportes de la ingeniería genética a la medicina tiene conocimiento usted?

“Conozco algunos tratamientos en cuanto a portadores con nano moléculas de sustancias que van directamente al tumor y estos portadores hacen que la sustancia terapéutica se localice y se meta dentro del tumor haciendo que el tratamiento sea mucho más selectivo.”

5. ¿Cree que a través de la ingeniería genética es posible el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades como el cáncer diferentes a la terapia génica?

“Si. Pienso que la ingeniería genética tiene muchas otras aplicaciones, no solamente con las moléculas que van a ir allá blanco dirigidas o con el cambio de la composición

genética de la célula tumoral para hacerla más susceptible o para repararla si es posible, o para hacerla más susceptible a algún tratamiento farmacológico o genético. Y por otro lado también aparecen otros tratamientos como por ejemplo la foto genética, donde con fotones de diferente longitud de onda se atacan células para convertirlas y activar o inactivar su material genético.”

6. ¿Por qué cree usted que la terapia génica ha sido aplicada más comúnmente a cánceres de seno o pulmón y no tanto a un cáncer tan letal como el cerebral?

“Yo pienso que el problema es que el cerebro es como un santuario en el sentido en que tiene unas barreras que es difícil de atravesarlas por las moléculas, sobre todo si son moléculas grandes y es muy selectivo en cuanto a la captación de moléculas extrañas, por lo tanto se hace muy difícil meter sustancias o meter genes o meter virus portadores de genes dentro de las células tumorales.”

7. Dentro de la terapia génica, ¿qué tipo de vectores, virales o no virales, considera usted que serían los más adecuados para el tratamiento de los tumores encefálicos?

“Yo pienso que los vectores virales son los más simples de manejar por la composición genética del mismo virus, y porque generalmente al ser de tamaño pequeño pueden atravesar la barrera hematoencefálica y pueden entrar dentro de la célula tumoral, y al mismo tiempo por la cantidad de material genético que es mucho menor y mucho más fácil de manipular, se prestan más para todas estas terapias génicas.”

Segunda entrevista

1. De acuerdo con su experiencia, ¿qué tan efectivos son los tratamientos comunes como la radio y la quimioterapia en pacientes con tumores cerebrales?

“Son efectivos, pero el principal tratamiento para un tumor cerebral es la cirugía de resección. O sea, todos los tumores cerebrales tienen algún grado de curación siempre y cuando se puedan operar. Entonces si usted puede operar el paciente y lo puede operar completamente, o sea le puede reseccionar el tumor completo, está hecho el paciente, ¿cierto? Dependiendo del tipo tumoral uno le hace solamente radio, o solamente quimio, o solamente quimio y radio a la vez con la cirugía, ¿cierto? Entonces hay buena experiencia, funciona. En niños digamos que el

tumor más frecuente que podemos ver nosotros se llama meduloblastoma y le funciona bien el tratamiento con cirugía, quimio y radio. Entonces eso... hay buena experiencia con eso.”

2. ¿Ha tenido usted algún contacto con la terapia génica?

- En caso de que su respuesta sea negativa, ¿ha escuchado sobre esta disciplina? ¿qué opina sobre su efectividad según casos ajenos?

“Yo no tengo contacto pero he leído. Es una tecnología innovadora en medicina, sobre todo aquí en Colombia. Lo que se está utilizando hoy en día son las vacunas, las vacunas Brain se llaman, vacunas cerebrales. Están...hay estudios serios, hay series de estudios ya en Estados Unidos que funcionan bien, estudios fase tres, funcionan bien con los pacientes y se ha visto que las vacunas mejoran la supervivencia de los pacientes unos meses. Digamos que la supervivencia de los pacientes en general para tumores de sistema nervioso central está...si son de mal pronóstico, está más o menos entre nueve, doce, de pronto quince meses. Con las vacunas, se ha visto que eso dobla el tiempo, llegan a tener veinticuatro, veintiocho o treinta meses de supervivencia. Con las vacunas incluso algunos pacientes han mejorado completamente, siempre y cuando se les haya hecho cirugía buena, y hayan recibido tratamientos complementarios como radioterapia u otro tipo de medicamentos, ¿cierto? El otro tipo de medicamentos que utilizan mucho se llama Temozolomida, y funciona bien, pero no es inmunoterapia. La inmunoterapia son las vacunas que es lo que tú me estás hablando, ¿cierto? ¿Qué hacen? Les sacan...le toman una buena biopsia al paciente del tumor o le sacan el tumor, y a esas mismas células de tumor les hacen un tratamiento genético, epigenética, lo que tú me dijiste, genómica, y convierten esas células en células que luchan directamente contra las células tumorales, eso es una vacuna.”

3. ¿En cuánto tiempo cree usted que este tratamiento se llegue a emplear en Colombia? ¿por qué? ¿cree que beneficiaría a los pacientes con cáncer cerebral en el país?

“¿Cuánto tiempo? El problema básicamente son los costos en este momento de las vacunas, son realmente costosas, son...en este momento lo que se está utilizando está a través de los estudios con laboratorios. Yo creería...y la tendencia mundial es que eso se implante rápidamente porque la tendencia para el tratamiento del

cáncer es la inmunoterapia, ¿cierto? ¿Cuánto tiempo en Colombia? Puede ser que, dos o tres años, mientras se acaban de probar todas las cosas, ¿cierto?

Sí, desde luego, porque la mejoría en la supervivencia de los pacientes es evidente, ¿no? Los estudios han mostrado que tienen buena evidencia en cuanto a la mejoría en la supervivencia.”

4. Además de la terapia génica, ¿sobre qué otros aportes de la ingeniería genética a la medicina tiene conocimiento usted?

“Hay vacunas para todo, empezando por las vacunas para el cáncer de cérvix, hay vacunas para cáncer pulmonar, que no son cánceres que se manejan en pediatría, hay algo de vacunas para cáncer de colon. Entonces, vuelvo y te digo, la tendencia mundial es el manejo con la inmunoterapia para todos los tipos de cáncer.”

5. ¿Cree que a través de la ingeniería genética es posible el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades como el cáncer diferentes a la terapia génica?

“Yo creo que sí, yo creo que sí, porque la idea es evitar la toxicidad con los medicamentos antineoplásicos o los citostáticos que se vienen utilizando de tiempo atrás y colocarle cosas que reconozcan el cuerpo y que no tengan...que no hagan efectos colaterales. Yo pienso que sí, yo pienso que sí.”

6. ¿Por qué cree usted que la terapia génica ha sido aplicada más comúnmente a cánceres de seno o pulmón y no tanto a un cáncer tan letal como el cerebral?

“Porque los primeros estudios empezaron con eso, los primeros estudios empezaron con cáncer de seno, luego pasó a pulmón, que realmente son cánceres de adultos que yo no trato pero si, la literatura ha mostrado que hay unos tipos de cánceres que tienen una marcación genética específica, marcación genética familiar, específicamente el cáncer de seno y los cánceres de ovarios, ¿cierto? Esos tumores están muy bien estudiados y han encontrado la parte genética, la alteración genética, o sea la marcación genética que hace que una persona sufra de cáncer...que una mujer sufra de cáncer de seno; también hay cáncer de seno en los hombres, ¿cierto? Pero realmente un porcentaje pequeño. Pero si...digamos esos tumores que tienen una marcación genética que ya está estudiada, tienen toda la evidencia posible para que se puedan generar vacunas contra ese tipo de tumor, para poderlos tratar.”

7. Dentro de la terapia génica, ¿qué tipo de vectores, virales o no virales, considera usted que serían los más adecuados para el tratamiento de los tumores encefálicos?
- “No sabría decirte, de ese tema si no sé, en cuanto a virus...no sé. Lo que se hace con los virus es que el virus lo que hace es conllevar digamos la molécula o digamos la célula que se cambió genéticamente para poder tratar el cáncer. Sí, eso es lo que se hace con virus, ¿cierto? Pero como te digo, la tendencia no es a través de virus, la tendencia es con las mismas células del paciente, convirtiéndolas genéticamente en células que ataquen las células malignas. Esa es la tendencia, no es con virus”.