

Entrevista al doctor

Iván Delgado

al M.C.

Daniel Cervantes

a la doctora

Rocío Ortiz  
López

JESSICA BALDERAS SALAZAR

**G**anador en la categoría Ciencias de la Salud, el trabajo “Generación de un potente vector adenoviral oncolítico altamente selectivo contra neoplasias asociadas al papiloma virus humano” ha sido el resultado de muchos años de esfuerzo conjunto. Encabezado por el Dr. Augusto Rojas Martínez, en equipo con el Dr. Iván Delgado Enciso, el M.C. Daniel Cervantes García, la Dra. Rocío Ortiz López y el Dr. Hugo Barrera Saldaña, este proyecto comenzó en 2000, cuando un equipo de reconocidos investigadores unió sus



Imagen: Efraín Aldama Villa

*esfuerzos en pro de las mujeres que sufren de cáncer cérvico-uterino, con un estudio llevado a cabo dentro del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la UANL.*

*Médico cirujano de profesión, egresado de la Escuela Colombiana de Medicina, Augusto Rojas cuenta con doctorado en ciencias realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Actualmente pertenece al Sistema Nacional de Investigadores, nivel II, y sus principales áreas de investigación son la terapia génica del cáncer y genética médica, por lo que arrancar y coordinar este proyecto junto a sus compañeros fue tan sólo abocarse a sus preferencias.*

*Durante una charla con este equipo de estudiosos de la medicina, tuvieron a bien relatarnos un poco más sobre todo lo que hubo tras obtener el Premio de Investigación UANL 2008; aunque, debido a sus múltiples ocupaciones, sólo pudieron estar presentes el Dr. Iván Delgado Enciso, el M.C. Daniel Cervantes García y la Dra. Rocío Ortiz López.*

### **¿De qué trata esta investigación con que obtuvieron el reconocimiento universitario?**

Dr. IDE: Este trabajo se relaciona con la terapia génica, que básicamente es trabajar o tratar de curar

una enfermedad, en este caso a través de un virus.

Aquí se modificó un virus, un tipo denovirus que comúnmente causa gripa, y se modificó genéticamente para que, en lugar de atacar células de la garganta, atacara células de cáncer cérvico-uterino, entonces ése fue el enfoque de este proyecto, la modificación genética de este virus para tratar de eliminar el cáncer.

### **¿De qué manera obtuvieron los virus que se utilizaron durante este estudio y cómo se desarrolló?**

Dr. IDE: Es un virus humano que inicialmente fue aislado de un paciente, virus que obtuvimos para hacerle modificaciones genéticas y redirigir el sitio al cual infectan, además de la potencia con que lo hacen; entonces, en lugar de células de la garganta, se realizaron las modificaciones para que exclusivamente atacara células de cáncer cérvico-uterino y con mayor potencia, generando una infección más fuerte para matar las células cancerosas y después, inyectado en el tumor que se generara en ratones, comprobar nuestras hipótesis, lo cual se probó desde nivel laboratorio, *in vitro*, en células aisladas gracias al cultivo celular, hasta ensayos en ratones con tumores y se probó que éste fue efectivo para combatir el cáncer que ataca a las mujeres, por el momento en la fase

que llevamos. Estos resultados se publicaron en forma en octubre de 2007, y fue cuando concluimos hasta esta fase, entonces ya veníamos viendo desde hace tiempo que el vector funcionaba, pero siempre faltaban cosas para redondear y tener claro el funcionamiento del vector.

### **¿Cómo inicia este proyecto?**

Dr. IDE: Inicia como parte de una tesis de doctorado y otra de maestría, pero principalmente de la inquietud de tratar de generar, dentro de la Facultad de Medicina de la UANL, una nueva estrategia terapéutica contra el cáncer cérvico-uterino, que actualmente ataca principalmente a países en vías de desarrollo como el nuestro, por eso tratamos de aprovechar los avances tecnológicos en busca de una herramienta contra esta enfermedad que afecta muy frecuentemente a nuestra población femenina mexicana, inclusive en Latinoamérica.

Sin embargo, la idea de comenzar a trabajar con esto parte del Dr. Augusto Rojas, quien es el responsable del trabajo y contaba ya con una formación y experiencia en terapia génica, por lo que esto sólo significó aprovechar el conocimiento que él traía e implementar en la UANL esa línea de investigación que él venía desarrollando en beneficio de las mujeres que padecen cáncer cérvico-uterino.

### ¿Cómo se logra esta sinergia de conocimientos?

Dra. ROL: Se da gracias a que el Dr. Hugo Barrera Saldaña nos repatriara al Dr. Rojas y a mí, quienes estábamos cursando un doctorado en Houston; en mi caso realizaba un trabajo sobre cáncer de cérvix y nos unimos después de tener algunas muestras de pacientes de donde se aislaron los promotores que sirvieron para este virus. Por su parte, Iván hizo su tesis de doctorado construyendo los vectores y haciendo los ensayos, luego Daniel realizó parte de la mutación en otro vector que faltaba para terminar el diseño, para en conjunto hacer todos los ensayos en líneas celulares y los ensayos en ratones, por lo que éste es el resultado de mucho trabajo y años.

### ¿Qué son los vectores?

M.C. DCG: Iván, en su tesis de doctorado “Generación de un vector adenoviral de replicación selectiva para cáncer cérvico-uterino”, probó una serie de vectores que tienen dos tipos de modificaciones; principalmente una modificación muy usada en los vectores oncolíticos que es la del gen de replicación adenoviral. Estas modificaciones le permiten al adenovirus ser sensible a ciertas mutaciones propias del cáncer, como el caso de PRB, una proteína supresora de tumores en cáncer es disfuncional. Por lo que estas mutaciones le permiten ser sensible en células normales; a través de esto, Iván creó una serie de vectores con mutaciones en el gen de replicación adenoviral E1A. Además, incluyó un promotor tejido es-

pecífico, que es el promotor del papiloma humano; estas dos modificaciones juntas mostraron tener buena actividad en un panel de líneas celulares relacionadas con papiloma virus, pero la siguiente pregunta fue ¿cómo participaban de manera individual esas modificaciones?

Entonces, gracias a la tesis de maestría “Evaluación de vectores adenovirales de replicación selectiva para tumores VPH positivos” se pudo crear un adenovirus que únicamente tuviera promotor URR, y ensayar a la par el adenovirus que había resultado ser mejor en el panel de líneas celulares de Iván y otro adenovirus que también tenía la modificación individual en el adenoviral, por lo que el hallazgo interesante en el trabajo fue que la inclusión del promotor URR no disminuye la actividad en células tumorales, pero sí disminuye la actividad del adenovirus en células no tumorales, entonces este promotor le permite una atención sinérgica.

### ¿Qué ha sido lo más relevante de este estudio, en cuanto a importancia para la sociedad se refiere?

Dra. ROL: Estos primeros resultados salieron al mismo tiempo que la vacuna contra el virus de papiloma; sin embargo, lo interesante de este enfoque es que la vacuna que hoy se encuentra en el mercado es preventiva, pero la nuestra es una terapia para pacientes con cán-



Imagen: Efraín Aldama Villa

cer, que es el problema real que nuestra sociedad tiene, pues cuando la paciente va al médico es porque ya percibe alguna lesión o molestia que regularmente ya está avanzada. La idea es pasar estos ensayos a la fase clínica, por lo que primero se tiene que hacer la producción del vector que ya vimos que funcionó en animales; ahora se le inyectará a los humanos, entonces pasarán otros tantos años en que podamos asegurar resultados en mujeres con cáncer cérvico-uterino.

### ¿Qué significa ganar este premio?

*Ante esta pregunta todos coinciden:* Es un estímulo muy bueno, ya que para los investigadores universitarios éste se considera el mayor reconocimiento que otorga la máxima casa de estudios, por lo que es-

tar entre los premiados es un gran honor; el que nuestro trabajo sea reconocido es un esfuerzo de muchos años, es tener una idea y persistir en ella y luchar porque los resultados salgan, ya que hay muchos contratiempos, muchos experimentos que inicialmente no salen y se tienen que rehacer, reestructurar o modificar algunos puntos en el diseño experimental para que finalmente se tenga un resultado útil a la sociedad.

Recibir este premio significa que tuvieron sentido todos estos años, tener un estímulo para seguir con las ideas y los esfuerzos, se siente mucha alegría, y ves cómo realmente todo lo que uno sacrifica da satisfacciones. Finalmente, viene a confirmar que valió la pena todo el esfuerzo del equipo y seguimos trabajando.

### ¿Qué sigue?

Dra. ROL: Primeramente, ya se está hablando con instituciones para que alguna produzca el vector, el cual se tiene que hacer como una vacuna a gran escala con una estricta producción y bajo estrictos requisitos, pues será utilizada en humanos, por lo que además debe contarse con una producción elevada; ya que se cuenta con el vector en la producción clínica, empieza la fase de prueba en humanos. Habrá que coleccionar pacientes que estén dentro de un protocolo de investigación, esto a través de una institución que maneje este tipo de pacientes, realizar nuevas sinergias de grupo y comenzar en forma con la fase clínica.