
Terapia genética del cáncer: situación actual y perspectivas

Advances and perspectives of cancer gene therapy

Vicente Notario*

La posibilidad de aplicar el concepto de "terapia genética" a la curación del cáncer ha pasado por varias etapas en el curso de los últimos quince a veinte años. El desarrollo extraordinario de las técnicas de ADN recombinante convirtió poco a poco lo que no parecía más que un sueño en una realidad casi alcanzable. Factores de gran importancia que contribuyeron inicialmente a la creación de un clima de optimismo creciente fueron los éxitos previamente alcanzados en tres líneas fundamentales de investigación: (a) el desarrollo de técnicas de transferencia y expresión estable de genes heterólogos en células de mamíferos en general, y humanas en particular; (b) la aplicación de protocolos de terapia genética a la curación de enfermedades de origen monogénico, como en el caso del reemplazo *ex vivo* del gen de la adenosina deaminasa (ADA) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia combinada causado por la deficiencia en dicho enzima; y (c) la identificación y caracterización de genes específicos implicados en el origen y desarrollo del cáncer humano, tales como los oncogenes y los genes supresores de tumores, y de los mecanismos moleculares de su participación en el proceso neoplásico.

La conclusión parecía extraordinariamente lógica: era posible utilizar técnicas de transferencia genética para, dependiendo de la alteración molecular preponderante en un tipo de tumor determinado, bien inactivar un oncogén concreto o añadir una copia normal de un gen supresor de tumores que estuviesen alterados. Como resultado de esta nueva visión se llevaron a cabo innumerables experimentos a nivel pre-clínico, utilizando células tumorales en cultivo o modelos animales de carcinogénesis experimental, para demostrar que era posible revertir el fenotipo neoplásico de células tumorales y detener, o incluso revertir, el desarrollo de tumores en anima-

* Department of Radiation Medicine, Vicent T. Lombardi Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, U.S.A.

les al bloquear la expresión de oncogenes o reemplazar genes supresores alterados. En conjunto, el saldo de estos experimentos fue tremendamente positivo, no sólo porque en la mayoría de los casos los resultados indicaban que se podía controlar el cáncer *in vitro* e *in vivo*, sino también porque proporcionaron la oportunidad de probar y perfeccionar nuevos métodos y vectores para la transferencia de genes.

La puesta en marcha de experimentos clínicos (protocolos de Fase I) no se hizo esperar, aunque incluyeron grupos de pacientes muy específicos y limitados. De hecho, la mayoría de los más de cien protocolos clínicos activos en la actualidad corresponden al tratamiento experimental de pacientes con cáncer de varios tipos, pero incluyen pacientes con tumores en estadios muy avanzados que, en su mayoría, no respondieron a otros tratamientos previos. Contrariamente a lo que cabía esperar, sobre la base de los éxitos de los experimentos a nivel pre-clínico, los resultados obtenidos en la utilización de una terapia genética contra el cáncer han sido predominantemente desalentadores. Desde un punto de vista técnico los niveles de transferencia de los genes empleados han sido bajos, y la eficiencia de los métodos utilizados se ha reflejado en que la desaparición de los tumores se ha conseguido en muy pocos casos. La situación ha llegado a ser tan negativa que, en 1995, el Dr. Harold Varmus, director de los Institutos Nacionales de la Salud (N.I.H.) de los Estados Unidos de América, encargó a dos comités independientes la evaluación crítica de la terapia genética, principalmente desde los puntos de vista de su credibilidad científica y de los criterios seguidos para autorizar protocolos nuevos. La conclusión central de los dos comités indicó que la eficacia de la terapia genética en el tratamiento del cáncer estaba todavía por demostrar. Además, los N.I.H. proporcionaron una serie de pautas sobre las direcciones experimentales a seguir de cara a mejorar las perspectivas de la terapia genética del cáncer en el futuro.

PROBLEMAS ESTRATÉGICOS Y TÉCNICOS

En cierto modo, la decepción causada por el bajo nivel de eficacia terapéutica obtenido hasta ahora de la aplicación de técnicas de terapia genética del cáncer, no es más que el resultado del optimismo excesivo previo a su utilización. Tal vez ese optimismo fuera la causa de que no se tomaran en consideración ciertos aspectos estratégicos y técnicos que pueden haber disminuido el potencial terapéutico de las manipulaciones genéticas. Los problemas técnicos se pueden llegar a solucionar fomentando la investigación en aspectos concretos del tratamiento (caracterización de promotores más potentes o más específicos para las células diana; diseño de vectores con mayor estabilidad en las células; etc.). La solución de los problemas estratégicos plantea varios requerimientos muy

importantes: (i) un análisis más cuidadoso de los resultados obtenidos a nivel pre-clínico; (ii) la selección de pacientes en que el grado de malignidad de los tumores y el estado general de su salud no indiquen *a priori* que una respuesta positiva a la terapia genética vaya a ser casi imposible; (iii) un mayor grado de coordinación entre los diversos centros en los que se aplican protocolos de terapia genética, para estandarizar las condiciones experimentales y permitir que los resultados obtenidos se puedan interpretar de forma coherente; y (iv) una definición clara de los objetivos de cada protocolo y, sobre todo, de lo que se considera como éxito en su aplicación (inhibición del crecimiento tumoral, regresión completa de los tumores, u otros parámetros biológicos).

Una buena parte de la evaluación negativa de los protocolos de terapia genética del cáncer humano procede de la comparación de sus resultados con los resultados positivos obtenidos en el tratamiento de enfermedades de origen monogénico, como la deficiencia en ADA o la enfermedad de Gaucher, citadas anteriormente. Sin embargo, esa comparación carece de sentido. El desarrollo neoplásico es un proceso progresivo, que resulta de la acumulación escalonada de múltiples errores genéticos y epigenéticos, en que las células adquieren niveles de malignidad cada vez mayores. Por tanto, *a priori*, es improbable que el cáncer sea una enfermedad que se pueda curar mediante técnicas de reemplazamiento de un gen único. De ahí la importancia de seleccionar adecuadamente la muestra de pacientes. Hasta ahora los pacientes incluidos en protocolos de terapia genética han sido pacientes con tumores en estado avanzado que previamente resultaron ser resistentes a otras modalidades de terapia anticancerosa. Para curar a este tipo de pacientes sería necesario corregir todas las alteraciones genéticas acumuladas en todas las células tumorales presentes en el tumor mismo o localizadas distalmente en metástasis derivadas del tumor primario. Si se tiene en cuenta que, aunque el origen de la mayoría de los tumores es clonal y derivan de una sola célula, las células tumorales adquieren un alto grado de heterogeneidad durante el desarrollo tumoral, el hecho de que los tumores hayan disminuido e incluso desaparecido en algunos de los pacientes tratados con técnicas de terapia genética parece más un milagro que lo que cabía esperar desde un punto de vista científico. De cualquier modo, el carácter multigénico del cáncer debe tenerse en consideración a la hora de diseñar protocolos de terapia genética.

Es también fundamental tener clara la noción de que la falta de correlación entre los éxitos de la terapia genética en modelos animales y el aparente fracaso en humanos justifican, no la interrupción de protocolos existentes no la prohibición de protocolos clínicos nuevos, sino todo lo contrario. Además de

favorecer el progreso de áreas muy concretas de investigación básica, que se discutirán más adelante, es necesario incrementar el número y ampliar el ámbito de los protocolos clínicos de terapia genética del cáncer. La investigación del cáncer, o de otras enfermedades humanas, basada en la utilización de modelos animales, e incluso en el uso de líneas celulares tumorales humanas, como alternativa experimental tiene el inconveniente de que los datos que se obtienen en animales pueden no reflejar lo que ocurriría en pacientes sometidos a los mismos tratamientos. La investigación básica dedicada a mejorar aspectos técnicos de la transferencia genética que permitan alcanzar niveles de eficacia terapéutica en humanos similares a los obtenidos en animales debe realizarse, por lo tanto, de forma coordinada con el desarrollo de protocolos clínicos. Solamente de esta manera se podrá obtener información detallada de las respuesta (molecular, inmunológica, etc.) del organismo humano a la intervención terapéutica.

La continuación y expansión de la investigación básica y, especialmente, clínica en el área de la terapia genética del cáncer está justificada, además de por las consideraciones anteriores, por lo que hasta la actualidad se considera como el mayor logro de la misma: la demostración de que la transferencia genética es claramente factible y, sobre todo, de que la mayoría de las modalidades utilizadas no representa riesgos adicionales significativos para la salud de los pacientes, habiendo resultado en efectos secundarios mínimos.

PROTOCOLOS DE TERAPIA GENÉTICA ACTIVOS EN LA ACTUALIDAD

Aunque se han probado numerosas combinaciones de vectores, sistemas de transporte, genes transferidos, células diana, etc., los protocolos que se utilizan más frecuentemente en la actualidad se pueden agrupar en dos tipos: métodos directos, que pretenden corregir una alteración genética concreta en las células tumorales (la inactivación de un oncogén determinado o el reemplazo de un gen supresor de tumores); y métodos indirectos, que tratan de estimular la inmunidad antitumoral de los pacientes o la eficacia antitumoral de otras modalidades terapéuticas como la quimioterapia o la radioterapia. Esta sección recoge un análisis breve de la situación actual de la aplicación de las técnicas con más potencial de cara al futuro.

a) Inactivación de oncogenes. Las alteraciones moleculares que activan los proto-oncogenes les convierten en entidades moleculares nuevas (oncogenes) cuya capacidad transformante se expresa fenotípicamente de forma dominante. Es decir, la alteración de uno de los dos alelos de un proto-oncogén determinado resulta en la adquisición de una función transformante que se manifiesta a pesar de la existencia en las

mismas células de otro alelo normal del mismo proto-oncogén. La única solución directa viable en este caso es el empleo de técnicas que bloqueen específicamente la expresión del oncogén. Por ser los oncogenes de la familia *ras* los que se han encontrado activados más frecuentemente en tumores animales y humanos, la mayoría de los protocolos han utilizado alguno de los genes *ras* como diana para interrumpir el desarrollo tumoral. Dos técnicas fundamentales han sido utilizadas: el ADN y ARN antisentido y las ribozimas. En la actualidad hay muy pocos protocolos que hayan llegado al nivel de Fase I utilizando técnicas antisentido o ribozimas, y es muy pronto en el desarrollo de los protocolos activos para juzgar su eficacia terapéutica. Sin embargo, durante los últimos años se han producido avances extraordinarios en estos métodos, principalmente en cuanto a la generación de moléculas antisentido modificadas para aumentar su estabilidad y su penetración en las células diana; la síntesis en escala industrial de oligonucleótidos antisentido resultando en una disminución espectacular de los precios; y el uso de liposomas como vehículos para su transporte a los tumores.

b) Reemplazo de genes supresores de tumores. Dado que el gen supresor de tumores denominado *p53* es el gen que se ha encontrado alterado con más frecuencia en tumores humanos, es lógico que se haya utilizado muy frecuentemente en protocolos de reemplazamiento genético. Al contrario que en el caso de los oncogenes citado anteriormente, es la pérdida de la función normal de los genes supresores de tumores (no la adquisición de una actividad transformante dominante) lo que contribuye al desarrollo neoplásico, siendo necesaria la alteración de ambos alelos para que se exprese el fenotipo transformado. Por tanto, este tipo de alteración genética es el candidato ideal para el empleo de técnicas de reemplazamiento genético que pretenden transferir una copia del gen normal a las células tumorales y así restablecer la función perdida. En la actualidad un buen número de protocolos de terapia genética se basan en la transferencia de *p53* normal mediante retrovirus y adenovirus recombinantes, o por inyección directamente en los tumores de ADN purificado. Un avance importante en este campo ha sido el desarrollo de un tipo de adenovirus que solamente se replica en células que contienen versiones mutadas de *p53*, a las que termina matando. En protocolos activos de los que se tiene suficiente información se ha llegado a observar la disminución del tamaño de los tumores en un 25% de los pacientes, principalmente en casos de carcinoma hepatocelular y carcinoma de pulmón (no small lung cells carcinoma), sin efectos secundarios aparentes. La limitación principal de esta técnica es la falta de vectores que permitan el tratamiento sistémico sin provocar una respuesta inmune anti-vector en los pacientes.

c) Terapia con genes que estimulan la sensibilidad a fármacos citotóxicos (genes suicidas). Estos protocolos se basan en la transferencia a las células tumorales de un gen cuyo producto es capaz de metabolizar un fármaco inactivo y convertirlo en un derivado tóxico que mata las células en que se generó. En la actualidad hay una serie de protocolos activos que emplean principalmente dos sistemas enzimáticos: la timidina quinasa derivada del virus del herpes (*HSV-tk*), que genera derivados trifosfato del ganciclovir que inhiben la síntesis de ADN, y la citosina deaminasa (CD) derivada de *Escherichia coli*, que convierte la 5-fluorocitosina (5-FC) en 5-fluorouracilo (5-FU), un conocido agente quimioterápico. Un componente importante en el mecanismo de acción antitumoral de estas técnicas radica en la difusibilidad de los productos citotóxicos de las células en que se generaron a las células que las rodean (el denominado "bystander effect", en la bibliografía en inglés). De este modo, el número de células tumorales destruidas es superior al de células que recibieron el gen responsable de la conversión metabólica de los productos citotóxicos.

El gen de la citosina deaminasa se ha utilizado principalmente en protocolos diseñados para el tratamiento de metástasis hepáticas de tumores gastrointestinales, empleando el promotor del gen de la α -fetoproteína o del antígeno carcinoembrionario (CEA) para favorecer la expresión en el hígado. Aunque los resultados fueron inicialmente alentadores, el mayor problema de este tipo de protocolo es el desarrollo de resistencia a 5-FU por las células tumorales, que ocasiona una reducción significativa del efecto inhibitorio del desarrollo tumoral. En la actualidad, el empleo del gen CD ha sido prácticamente abandonado, aunque se realizan esfuerzos a nivel pre-clínico para combinar protocolos basados en la transferencia del gen CD y otras modalidades de terapia genética, que se mencionarán más adelante, diseñadas especialmente para modular la resistencia a agentes quimioterápicos.

El gen *HSV-tk* se ha utilizado, y se sigue utilizando, en el tratamiento de varios tipos de tumores, incluyendo tumores primarios localizados como gliomas, mesoteliomas o carcinomas de próstata, y metástasis hepáticas y peritoneales. En la actualidad hay decenas de protocolos activos basados en el uso del gen *HSV-tk*. En general los resultados de los diversos protocolos parecen indicar que aunque se pueden alcanzar niveles significativos de supresión del crecimiento tumoral, el nivel de curación alcanzado con estos tratamientos es realmente bajo. La limitación más importante parece ser la consecución de niveles adecuados de transferencia del gen a las células tumorales y, por consiguiente, la magnitud del efecto "bystander". Además, una posible solución de este problema, como sería la inyección intravenosa o intraperitoneal, tiene a

su vez otra limitación importante, ya que puede resultar en lesiones hepáticas graves. Igual que en el caso del gen CD, la aplicación futura del gen HSV-*tk* puede depender de su empleo en combinación con otras modalidades de terapia contra el cáncer, incluyendo otras variedades de terapia genética.

d) Terapia con genes que aumentan la resistencia de las células hematopoyéticas a fármacos citotóxicos. Esta técnica es un ejemplo claro de la utilización de protocolos de terapia genética para potenciar la acción antitumoral de otras modalidades de tratamiento del cáncer. La técnica es un ejemplo claro de la utilización de protocolos de terapia genética para potenciar la acción antitumoral de otras modalidades de tratamiento del cáncer. La técnica se basa en la transferencia del gen MDR1 *ex vivo* a células de la médula ósea, y luego reinyectarlas a los pacientes. El producto del gen MDR1 es una glicoproteína localizada en la membrana celular, que bombea los agentes citotóxicos al exterior de las células. La idea es proteger a las células hematopoyéticas del efecto tóxico que causarían dosis de agentes quimioterapéuticos superiores a las normales. De este modo se podría incrementar la eficacia antitumoral de la quimioterapia, al ser posible el uso de dosis más elevadas de los fármacos antitumorales, pero evitando el aumento paralelo de efectos secundarios para los pacientes. En la actualidad existen varios protocolos activos que utilizan diversos vectores para transferir el gen MDR1 a tumores de mama o de ovario tratados con taxol, u otros tumores tratados con adriamicina, vincristina y actinomicina D. Aunque aún es pronto para evaluar los resultados de estos protocolos, hay que considerar que pueden existir ciertas limitaciones como, por ejemplo, que células tumorales presentes en la médula ósea reciban el gen MDR1 y causen la aparición de tumores resistentes al tratamiento al ser re-inyectadas en los pacientes; o que el uso de dosis elevadas de agentes quimioterapéuticos resulte en efectos secundarios por citotoxicidad en tejidos no hematopoyéticos, entre otros.

e) Inmunoterapia genética. Sin lugar a dudas, el grupo más numeroso de protocolos de terapia genética del cáncer activos hasta la actualidad se encuadran dentro del concepto general de inmunoterapia genética. Aunque con diferentes variaciones de tipo técnico, el objetivo fundamental de todos estos protocolos es la estimulación de la respuesta inmune de los pacientes contra el tumor primario o las lesiones metastáticas. La idea consiste en modificar genéticamente ya sea las células tumorales, los linfocitos T o las células dendríticas introduciéndoles genes apropiados, cuya expresión resulte en un incremento de la respuesta inmune. Uno de los métodos empleados más frecuentemente consiste en la administración a los pacientes de células tumorales a las que se han transferido genes que codifican determinadas citoquinas

(IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, TNF α , IFN- γ o GM-CSF) u otros genes como los que codifican ciertas moléculas que tienen función co-estimuladora de la respuesta inmune, facilitando la presentación de antígenos por componentes del sistema de histocompatibilidad. La combinación de citoquinas y moléculas co-estimuladoras ha generado resultados esperanzadores. En particular, el uso simultáneo de IL-2 y de B7 como molécula co-estimuladora, aumenta la activación de las células T a través de la interacción de B7 con el receptor de superficie CD28.

Otro método de inmunoterapia genética consiste en la transferencia de genes de citoquinas a linfocitos infiltrantes de tumores (TILs). Estos protocolos se basan en la idea de que, puesto que los TILs tienden a localizarse en asociación con células tumorales, se puede incrementar la concentración local de citoquinas en el tumor y de este modo evitar los conocidos efectos secundarios que causaría la administración sistémica de las mismas. A pesar de haberse obtenido resultados clínicos algo alentadores con este método, su atractivo como opción terapéutica se ha visto disminuido, al menos por el momento, debido a experimentos realizados con células a las que se les introdujeron marcadores selectivos (resistencia al antibiótico neomicina). El hecho de que los TILs recuperados de los tumores después de reinyectar los linfocitos resistentes a neomicina no fueran en su mayoría resistentes al antibiótico ha puesto en duda la noción de que los TILs viajan predominantemente a los tumores.

Un grupo cada vez mayor de protocolos de inmunoterapia genética se basan en la transferencia, *ex vivo*, directamente a las células dendríticas, que son precisamente las células del sistema inmunitario que se especializan en la presentación de antígenos, con genes que codifican antígenos tumorales (CEA y otros) o incluso ARN total de las células tumorales; la reinfusión de las células dendríticas modificadas causa la activación de linfocitos T citotóxicos contra los tumores. El mecanismo de estimulación de la respuesta inmunológica por este método es objeto de debate en la actualidad, pero parece claro que esta técnica tiene gran potencial. La versión más reciente, que usa ARN total –en lugar de un gen individual– de las células tumorales, ha demostrado ser efectiva incluso cuando el ARN se inyecta directamente en el tumor, sin ningún tipo de vector especializado para su transferencia. Además, al utilizar ARN total, tiene la ventaja de permitir la expresión en las células dendríticas de numerosas proteínas específicas de las células tumorales, con lo que se previene en buena parte el posible efecto negativo debido a la heterogeneidad de la expresión de antígenos tumorales en las células cancerosas.

En conjunto, los diversos protocolos de inmunoterapia del cáncer presentan una serie de problemas que disminuyen su nivel de eficacia. En primer lugar, desde un punto de vista de

aplicación práctica y de cara a su posible empleo de forma generalizada, todos estos protocolos implican una seria inversión en tiempo y en dinero, al incluir fases *in vivo* (colección y re-inyección de células de los pacientes) y *ex vivo* (cultivo celular, construcción de vectores recombinantes, transferencia genética, selección de las células que recibieron el gen transferido, y cultivo de las mismas hasta tener suficientes células para la re-inyección). En segundo lugar, la eficacia terapéutica de protocolos de los que se ha podido obtener información suficientemente significativa sobre la respuesta de los pacientes al tratamiento parece depender mucho del estadio del desarrollo tumoral, basándose en parámetros como el tamaño de los tumores y de la existencia o ausencia de metástasis, al comienzo del tratamiento; casi exclusivamente en casos de tumores pequeños no metastatizados se pudieron observar resultados positivos. Por último, se conocen muy pocos antígenos tumorales específicos cuya participación en el reconocimiento por el sistema inmunitario se haya demostrado de forma concluyente. A pesar de que el desarrollo futuro de técnicas como la transferencia de RNA tumoral a células dendríticas podrá disminuir considerablemente la magnitud de este problema, en la actualidad el repertorio de antígenos tumorales individuales que se pueden utilizar en inmunoterapia es muy reducido, lo que sugiere que parte de la investigación futura debería centrarse en la detección y caracterización de antígenos tumorales nuevos, en particular aquellos que puedan participar en procesos de rechazo de células tumorales.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Tal vez la acusación más seria que se ha hecho en contra de la utilización clínica de técnicas de terapia genética haya sido el que los protocolos se hayan usado sin rigor científico suficiente, más motivados por las prisas de muchos de haber sido los primeros en alcanzar la gloria en este campo, que como resultado de la aplicación seria de conocimientos básicos sólidamente demostrados acerca de la respuesta del organismo humano a tratamientos de eficacia contrastada a nivel pre-clínico, en modelos animales relevantes. El análisis crítico de la información presentada brevemente en esta revisión y de los resultados detallados publicados cada vez más frecuentemente en revistas especializadas deja claro que la acusación de falta de rigor científico está justificada, pero sólo en parte. No se puede devaluar automáticamente la cantidad enorme de experimentos realizados a nivel molecular y celular o en modelos animales; la investigación básica se ha llevado a cabo, y se seguirá llevando a cabo, con el rigor científico apropiado. Es la aplicación al organismo humano la que se realizó sin la infor-

mación suficiente, y cuyas expectativas han resultado en la situación actual de pesimismo casi generalizado.

La recomendación de los expertos consultados por los N.I.H. es, por tanto, tremendamente lógica: concentrar más esfuerzos en comprender los mecanismos moleculares del cáncer (en sus múltiples manifestaciones) y desarrollar o mejorar técnicas de transferencia de genes, disminuyendo por ahora el énfasis en las aplicaciones terapéuticas. En algunos círculos de investigadores básicos y clínicos estas recomendaciones se han interpretado como una prohibición de la terapia genética del cáncer, pero ésta no es una visión realista de las mismas. La lectura detenida de los documentos redactados por los dos comités asesores de los N.I.H. indica que lo que se pretende no es parar de golpe la terapia genética del cáncer, sino cambiar su rumbo, sugiriendo áreas que necesitan desarrollo y directrices para la definición y consecución de objetivos a medio y largo plazo. Se trata de disminuir el nivel excesivo de optimismo que se había creado de forma injustificada, y de replantear las expectativas futuras tanto de la comunidad científica como de la población en general para evitar caer en sueños imposibles.

El desarrollo y la mejora de vectores para la transferencia de genes aparece como un área de investigación cuya importancia es crítica para el futuro de la terapia genética del cáncer. En concreto, la investigación debe centrarse en (i) modificar los vectores de origen viral para reducir su toxicidad e inmunogenicidad, (ii) aumentar la eficiencia de los vectores de origen no vírico para la transferencia genética, (iii) incrementar la especificidad de los vectores por las células o tejidos diana, y (iv) controlar los niveles y la duración de la expresión de los genes en las células diana una vez transferidos.

En realidad, lo ideal sería poder llevar a cabo toda esta línea de investigación en humanos, pero no es posible por razones obvias de tipo ético. Por tanto, una parte importante de la investigación futura debe incluir el establecimiento de modelos animales nuevos que reflejen lo más fielmente posible la situación humana. Sistemas experimentales basados en el uso de animales transgénicos en sus diferentes modalidades –incluyendo los “knock-out”– podrán ser modelos ideales para predecir no sólo si una estrategia determinada sería factible y eficaz, sino también para definir las condiciones óptimas en que se podría aplicar en humanos.

Naturalmente el desarrollo de nuevos vectores y el establecimiento de nuevos modelos animales van a llevar tiempo. Mientras tanto, la mejor opción para el avance de la terapia genética del cáncer podría ser la puesta en marcha de protocolos clínicos en que se combinen aspectos de terapia genética suficientemente contrastados a nivel pre-clínico con otras

modalidades de tratamiento contra el cáncer. Existen datos que apoyan el uso de protocolos de terapia genética combinada: se ha demostrado un claro sinergismo combinando la terapia basada en la transferencia del gen supresor de tumores *p53* y el cisplatino (CDDP) en el tratamiento de tumores humanos de pulmón implantados en ratones desnudos, o la terapia basada en la combinación de la transferencia de los genes *HSV-tk* o *CD* con la radiación, en el control de varios tipos de tumores humanos en estadios de malignidad avanzados. La aplicación de este tipo de combinaciones de terapia genética y otras modalidades terapéuticas podría, cuando menos, proporcionar datos importantes sobre la respuesta del organismo humano al tratamiento, y si –como se mencionó anteriormente– se aplicase a muestras de pacientes escogidos utilizando criterios más adecuados que los seguidos hasta la actualidad, podría resultar en efectos curativos mucho más significativos que los obtenidos mediante la aplicación de protocolos basados exclusivamente en técnicas de terapia genética, sin combinarlas con otros tratamientos.

En conclusión, a pesar de toda la propaganda en contra y el clima de pesimismo reinante de momento respecto a los resultados obtenidos, la terapia genética del cáncer ni se ha terminado, ni va a desaparecer. Al contrario, si se rige por criterios rigurosamente científicos, podría encontrarse en el umbral de la consecución de sus mejores éxitos.

BIBLIOGRAFÍA

- CONRY RM, LOBUGLIO AF, CUIEL DT. Polynucleotide-mediated immunization therapy for cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 135-147.
- FRIEDMANN T. Human gene therapy - an immature genie, but certainly out of the bottle. *Nature Med* 1996; 2: 144-147.
- GIBSON I. Antisense approaches to the gene therapy of cancer- "Recnac". *Cancer Metastasis Rev* 1996; 15: 287-299.
- HALL SJ, CHEN S-H, WOO SLC. The promise and reality of cancer gene therapy. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 785-789.
- HARGEST R, WILLIAMSON R. Prophylactic gene therapy for cancer. *Gene Ther* 1996; 3: 97-102.
- HARRIS CC. Structure and function of the *p53* tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1442-1455.
- HUANG PS, HEIMBROOK DC. Oncogene products as therapeutic targets for cancer. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 94-100.
- HWU P. Current challenges in cancer gene therapy. *J Intern Med* 1997; 242 (Suppl 740): 109-114.
- IRIE A, KIJIMA H, OHKAWA T, BOUFFARD DY, SUZUKI T, CURCIO LD et al. Anti-oncogene ribozymes for cancer gene therapy. *Adv Pharmacol* 1997; 40: 207-257.
- LASHFORD LS. Possibilities of gene therapies for cancer. *Ann Med* 1997; 29: 1-4.
- LIU M. Transfected human dendritic cells as cancer vaccines. *Nature Biotechnol* 1998; 16: 335-336.
- MASTRANGELO MJ, BERD D, NATHAN FE, LATTIME EC. Gene therapy for human cancer: an essay for clinicians. *Semin Oncol* 1996; 23: 4-21.

- NAIR SK, BOCZKOWSKI D, MORSE M, CUMMING RI, LYERLY HK, GILBOA E. Induction of primary carcinoembryonic antigen (CEA)-specific cytotoxic T lymphocytes in vitro using human dendritic cells transfected with RNA. *Nature Biotechnol* 1998; 16: 364-369.
- ORKIN SH, MOTULSKY AG. Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy. NIH Panel Report, 1996.
- PARMIANI G, ARIENTI F, SULE-SUSO J, MELANI C, COLOMBO MP, RAMAKRISHNA V et al. Cytokine-based gene therapy of human tumors. An overview. *Folia Biol* 1996; 42: 305-309.
- ROTH JA, CRISTIANO RJ. Gene therapy for cancer: what we have done and where are we going? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 21-39.
- RUNNEBAUM IB. Basics of cancer gene therapy. *Anticancer Res* 1997; 17: 2887-2890.
- SCOTT RE. Differentiation, differentiation/gene therapy and cancer. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 51-65.
- VERMA I. Gene therapy: hopes, hypes and hurdles. *Molec Med* 1994; 1: 2-3.
- VILE RG. Gene therapy for cancer, the course ahead. *Cancer Metastasis Rev* 1996; 15: 403-410.
- VILE RG, DIAZ RM, CASTLEDEN S, CHONG H. Targeted gene therapy for cancer: herpes simplex virus thymidine kinase gene-mediated cell killing leads to anti-tumour immunity that can be augmented by co-expression of cytokines in the tumor cells. *Biochem Soc Trans* 1997, 25: 717-722.
- WWICHELBAUM RR, KUFEL D. Gene therapy of cancer. *Lancet* 1997; 349 (Suppl II): 10-12.
- WHARTENBY KA, ABRAHAM GN, CALABRESI PA, ABBOUD CN, CALABRESI P, MARROGI A, FREEMAN SM. Gene-modified cells for the treatment of cancer. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 175-190.
- YANG NS, SUN WH, MCCABE D. Developing particle-mediated gene-transfer technology for research into gene therapy of cancer. *Mol Med Today* 1996; 2: 476-481.
- ZHANG J, RUSSELL SJ. Vectors for cancer gene therapy. *Cancer Metastasis Rev* 1996; 15: 385-401.