

*Universidad Juan Agustín Maza
Facultad : Farmacia y Bioquímica*

*Terapia génica una
alternativa prometedora
para el tratamiento frente al
Cáncer*

Docentes:

- *Quinteros, Cristian*
- *Pelegrina, Laura*

Estudiantes:

- *Romeo, Agustín Mat 8438*
- *Giorgiani, Candela Mat 8359*

Curso: 4to año.

Índice:

Resumen:	2
Introducción:	2
Terapias convencionales frente al cáncer:	3
Terapia génica:	3
Tipos de terapia génica:	4
Vectores:	4
Aplicaciones de la terapia génica:	4
Terapia génica contra el cáncer:	5
Conclusión	6
Bibliografía	6

Resumen:

El cáncer es una enfermedad con una tasa de mortalidad elevada y para la cual no existe una cura completa. A lo largo del tiempo se han utilizado múltiples tratamientos, como lo son la radioterapia, la quimioterapia y las intervenciones quirúrgicas. Estos tratamientos tradicionales que presentan efectividad reducida, son invasivos en exceso y además causan diversos efectos adversos en la salud de los pacientes. La terapia génica surge como una posible alternativa a estos tratamientos y que podría ser una cura total para el cáncer, pero también para otro tipo de enfermedades. Esta se basa en el hecho de realizar transducción genética, como consecuencia de esta alteración del material genético se consigue tratar la enfermedad.

Palabras clave: Terapia génica, Cáncer, Tratamientos frente al cáncer.

Introducción:

El cáncer es una enfermedad en la que se encuentran presentes células que han sufrido modificaciones, como consecuencias estas se reproducen incontrolablemente. El crecimiento exacerbado de las células puede llevar a la formación de tumores, los cuales se definen como “Masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se mueren cuando deberían”. (1) Dependiendo del tejido u órgano que en el que esté ubicado el tumor, puede traer aparejadas consecuencias con por ejemplo un fallo a nivel del órgano. De esta manera al verse afectado el órgano, esto puede conducir a un defecto de todo el organismo. (2)

El cáncer es una enfermedad que causa miles de muertes a nivel mundial, sin importar el nivel de desarrollo o de ingresos que tengan los diferentes países. Teniendo en cuenta la situación de Argentina, la misma está ubicada como el séptimo país con más casos en Latinoamérica. La tasa de incidencia supera los 200 casos por cada 100.000 habitantes (3), por lo que es una incidencia de cáncer media-alta.

Figura 1: Distribución absoluta y relativa de casos incidentes de cáncer estimados por la IARC (3) para Argentina en 2018 según localizaciones tumorales más frecuentes y sexo.

Es muy importante, antes de comenzar un tratamiento, conocer el tipo de cáncer y el grado de avance que se está cursando de la enfermedad. De esto va a depender el hacer uso de un solo tipo de tratamiento o utilizar más de uno. (2)

Durante muchos años se han buscado tratamientos que curen por completo el cáncer. Los tratamientos convencionales que se usan en la actualidad no han solucionado esta problemática. Por lo tanto, se ve reducida la esperanza de vida de aquellas personas que padecen esta enfermedad. La terapia génica surge como un tratamiento esperanzador, en la búsqueda de mejorar tanto la calidad y la esperanza de vida de los pacientes, como también como una cura completa del cáncer. Entonces, entonces podemos plantearnos el interrogante de si la terapia génica ¿es una mejor alternativa en el tratamiento contra el cáncer? Otra de las inquietudes que surge es si ¿esta terapéutica logrará combatir completamente el cáncer?

En este trabajo nos introducimos en el estudio de la terapia génica, para poder desarrollar una idea más clara de sus usos y los diferentes tipos que podemos encontrar. Para poder formar un concepto más general, sobre cómo la terapia génica podría ser una mejor elección a la hora de tratar el cáncer, en primer lugar, expondremos las diversas terapias que pueden utilizarse para paliar esta enfermedad. Además, mediante una búsqueda bibliográfica investigaremos más puntualmente acerca de su uso en la terapia contra el cáncer, así como los distintos tipos de técnicas que podemos encontrar. En base a estos datos formularemos una conclusión, intentando argumentar las inquietudes planteadas con anterioridad.

SITIO TUMORAL	AMBOS SEXOS		VARONES		MUJERES	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Mama	21558	17,2	-	-	21538	32,6
Colon-recto	15692	12,6	8527	14,5	7165	10,8
Próstata	11600	9,3	11600	19,7	-	-
Pulmón	11595	9,3	7111	12,1	4484	6,8
Riñon	4889	3,9	3165	5,4	1724	2,6
Páncreas	4878	3,9	2302	3,9	2576	3,9
Cervix	4484	3,6	-	-	4484	6,8
Estómago	3980	3,2	2536	4,3	1444	2,2
Vejiga	3631	2,9	2789	4,7	842	1,3
Tiroides	3482	2,8	467	0,8	3015	4,6
Linfoma No-Hodgkin	3405	2,7	1938	3,3	1467	2,2
Encéfalo y otros SNC	3001	2,4	1587	2,7	1414	2,1
Leucemias	2934	2,3	1569	2,7	1365	2,1
Cuerpo de útero	2412	1,9	-	-	2412	3,6
Higado	2343	1,9	1364	2,3	979	1,5
Ovario	2330	1,9	-	-	2330	3,5
Esófago	2299	1,8	1505	2,6	794	1,2
Otros	12224	9,8	8103	13,8	4121	6,2
Total	125014	100,0	58883	100,0	66131	100,0

Terapias convencionales frente al cáncer:

Como fue desarrollado con anterioridad, antes de aplicar una terapéutica debemos plantearnos cual es tipo de cáncer que se desea tratar, ya que existen diversas terapias. Algunos de ellos son:

- **Cirugía:** Es el tipo de tratamiento más antiguo y consiste en retirar la masa tumoral ya sea de forma parcial o completa y el tejido que lo rodea. Tiene distintas finalidades como, por ejemplo: para diagnóstico (mediante biopsias), para determinar en qué estadio se encuentra la enfermedad, para extraer el tumor (de forma curativa), para reducir el tumor, para aliviar síntomas, entre otros. (4)
- **Radioterapia:** La radioterapia se basa en que la radiación produce daño a células que presentan una rápida reproducción. Como hemos desarrollado anteriormente, las células cancerígenas se reproducen con mucha mayor velocidad que las células normales, con lo cual nos aseguramos que sean las células cancerosas las que sufran los daños y no las normales. Puede utilizarse combinado con otros tratamientos o no. Sus principales finalidades son para: el tratamiento de cánceres que no puedan ser tratados mediante cirugía, o para disminuir el tamaño del tumor previo a la cirugía, también para disminuir los síntomas de la enfermedad, etc. (5)
- **Quimioterapia:** Es un tratamiento que se basa en el uso de fármacos fuertes, los cuales al igual que la radioterapia, atacan a las células que presentan un crecimiento rápido, o sea, que van a estar dirigidas contra las células tumorales y no contra las células normales. Se usa para curar el cáncer sin otros tratamientos, eliminar células cancerosas que hayan podido quedar luego de haber realizado otro tratamiento, etc. El problema que tiene este tratamiento es que al ser tan fuertes los fármacos que se utilizan, pueden causar daños en las células de crecimiento normal del cuerpo como las células de la médula ósea, por ejemplo, u otros efectos secundarios como náuseas, mareos, diarreas, pérdida del cabello, dolores, fatiga, etc. (6)
- **Inmunoterapia:** En la inmunoterapia lo que se busca es que el sistema inmunitario de la misma

persona ataque a las células cancerosas, ya sea reforzando la respuesta inmune o modificando su accionar. Podemos hablar de distintos tipos de inmunoterapias donde podemos encontrar Inhibidores de puntos de control inmunitarios, Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), el uso de citoquinas, vacunas, Anticuerpos monoclonales, etc. (7)

- **Terapia hormonal:** La terapia hormonal u hormonoterapia, es un tratamiento que utiliza fármacos que lo que buscan es modificar a las hormonas para que las mismas actúen en los receptores de las células tumorales o no permitan que se realice su síntesis. El problema de este tratamiento es que para poder utilizarlo el tumor que se quiera tratar debe contener receptores para estas hormonas, lo que reduce su uso a algunos pocos cánceres, como el de mama o el de próstata. (8)
- **Trasplante de células madres:** Es un tratamiento para algunos pocos tipos de cánceres como leucemias o mielomas. Lo que se busca hacer es realizar un trasplante de médula ósea. La médula ósea o también conocido como tejido hematopoyético es el tejido formador de células de la sangre como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, por lo que es muy importante su buen funcionamiento. Las fallas pueden deberse al mismo cáncer y a veces a algunos tratamientos contra el mismo como la quimioterapia, la cual afectaba a células de gran velocidad de crecimiento. (9)

Terapia génica:

La terapia génica actúa a nivel del genoma, según la RAE se lo define como “Secuencia de nucleótidos que constituye el ADN de un individuo o de una especie”. (10)

Este conjunto de genes hereditarios contiene toda la información necesaria para el desarrollo y funcionamiento adecuado del organismo. Por lo tanto, los defectos a este nivel desencadenan diversas afecciones, como lo son las enfermedades hereditarias.

La terapia génica se puede utilizar tanto en la prevención o como tratamiento alternativo de ciertas enfermedades, que no presentan un tratamiento eficaz. Existen diferentes

modificaciones a nivel de la información genética que se pueden realizar, dependiendo de cuál sea el origen de este defecto genético. Mediante la aplicación de este tipo de terapia, podemos reemplazar aquel gen o genes, que sean los agentes causales de los efectos en la salud de la persona. Pero también podemos solo desactivarlo o hasta llegar a eliminarlo. Otra estrategia que podemos aplicar es la introducción de genes, quienes tendrán como función colaborar en lidiar con la enfermedad o contribuir con el tratamiento. (11)

La introducción de estos genes o modificación de los existentes puede realizarse directamente en la persona, es decir, que estaremos utilizando métodos de terapia génica in vivo. En estos métodos in vivo necesitamos de un vehículo que transporte la información necesaria para la transferencia génica, estos se denominan vectores. Además, existe la posibilidad de realizar métodos ex vivo, consisten en extraer células del propio paciente, a través de materiales como sangre, médula ósea y tejido. A estas células se les realizan las modificaciones necesarias, para luego ser inoculadas nuevamente a la persona. (12)

Tipos de terapia génica:

La traducción génica podría realizar tanto a células somáticas, como a células germinales. Entonces podríamos clasificar a la terapia génica según qué tipo de células son las que modificaría a nivel genético. (13)

- **Aplicación sobre células somáticas:** estas células son todas del organismo, a excepción de óvulos y espermatozoide. Estas contienen información genética heredada de ambos progenitores. La terapia a este nivel combatirá cualquier enfermedad de tipo genética hereditaria, pero también adquirida. Al tratarse de modificaciones de células somáticas sólo afectan al individuo sobre el que se realiza, es decir, las modificaciones no serán heredadas a sus descendientes. (13)
- **Aplicación sobre células germinales:** estas son los gametos (óvulos y espermatozoides). La introducción de genes exógenos en este tipo de células, se traslada a una modificación de todas las células del individuo y además se transmite de generación en generación. Esta práctica es realizada debido a que no está éticamente aceptada. (13)

Vectores:

Los vectores que se emplean en la gemoterapia se los puede clasificar como virales y no virales (14). Además, cada vector cuenta con características propias que lo hacen más adecuado para cierto tipo de aplicación.

Tipos de Vectores	Ejemplos	Fundamento	Referencia
<i>Vectores virales</i>	Retrovirus, adenovirus, virus adeno asociados, herpes virus.	Los virus pueden ser considerados parásitos intracelulares obligados, debido a que infectan a las células del huésped y utilizan su maquinaria metabólica para poder replicar su material genético. El genoma viral puede ser modificado mediante ingeniería genética, con el fin de reemplazar todos los genes que producen la infección viral e introducir los genes de interés. Entonces los virus solo actúan como vehículos, llevando en su genoma la información necesaria para la transferencia génica.	(14,15)
<i>Vectores no virales</i>	Bombardeo de partículas, inyección directa de ADN o ARN, liposomas catiónicos, transferencia de genes mediante receptores.	Son diversas técnicas en las que no se utilizan partículas de origen viral, y pueden utilizarse como una alternativa a inconvenientes que presentan las anteriores. Estas técnicas pueden dividirse en métodos físicos y químicos. En cualquiera de los casos, se busca introducir material genético exógeno a fin de realizar las modificaciones necesarias en el genoma celular.	(14,16)

Figura 2: Descripción de los diferentes vectores utilizados en terapia génica.

Aplicaciones de la terapia génica:

Las aplicaciones de la terapia génica son diversas, pueden tratar desde enfermedades hereditarias como la deficiencia de la adenosina desaminasa o la hemofilia A. También pueden tratarse otro tipo de enfermedades como patologías cardiovasculares, cuya causa se debe tanto a factores genéticos, como a factores externos. Otro tipo de enfermedades en las que se podría aplicar este tipo de terapéuticas es en enfermedades genéticas adquiridas como el SIDA o el cáncer. (14)

La terapia génica es prometedora a la hora de pensar en que trata directamente el foco del problema, pero los estudios todavía se encuentran en etapas tempranas de revisión (la mayoría solo se han aplicado a sistemas animales).

Existe un tratamiento mediante terapia génica aprobado para emplear en la deficiencia de la adenosina desaminasa, este tratamiento no es efectivo por completo. En este caso se logró que las personas que padecen esta enfermedad, disminuyan

a la mitad la cantidad de aplicación exógena de tratamiento enzimático. Además de no lograr curar a los pacientes por completo, esta técnica tiene un inconveniente y es que se observó en los individuos que se sometieron al tratamiento habían desarrollado leucemia y linfoma. Por lo tanto, para paliar este problema se reemplazó el vector y luego de analizar a los pacientes se observó que ninguno padecía de las complicaciones antes exhibidas. (17)

Terapia génica contra el cáncer:

Como desarrollamos anteriormente el cáncer se ocasiona como consecuencia de una alteración a nivel genético de las células. Las células cumplen con un determinado ciclo, el cual finaliza con la muerte de las mismas, pero las células cancerosas pierden esta capacidad de morir y como consecuencia se dividen indefinidamente. (18)

La utilización de terapia génica como terapéutica contra el cáncer, puede realizarse aplicando diversas técnicas. Estas técnicas surgen como alternativa a tratamientos tradicionales, debido a que estos en múltiples situaciones no curan por completo la enfermedad. Además, se ha visto que ciertos tratamientos, que traen asociados múltiples efectos adversos. La terapia génica no necesariamente debe utilizarse por sí sola, si no que puede emplearse de manera conjunta con otro tipo de terapia, a fin de lograr combatir completamente esta enfermedad o de lograr el máximo grado de eficacia. Algunas de las metodologías de terapia génica que pueden aplicarse son la mutación por compensación, la terapia génica suicida, la oncolisis viral, la inmunopotenciación genética y la terapia anti angiogénesis. (19)

Técnica	Fundamento	Aplicación	Fuente
<i>Mutación de compensación</i>	En este caso se intentan restablecer las funciones normales de los genes que se encuentran con algún tipo de defecto. Estos genes alterados son los responsables de la formación de la masa tumoral, por lo que la terapia a este nivel sería un tratamiento eficaz.	Se ha observado que, en las masas de tejido tumoral, se encuentra presente en gran medida el gen p53 mutado. Mediante un vector de adenovirus que codifica para ese gen, se restablece la función normal lo que produce un efecto apoptótico en las células tumorales.	(20)
<i>Terapia suicida</i>	En este caso se introduce un gen (proapoptótico o que necesite de un profármaco), con el fin de inducir la muerte de las células tumorales.	Existen distintas combinaciones de enzimas y profármacos, una de ellas es timidina-quinasa del virus del herpes simple y Ganciclovir. El profármaco (Ganciclovir) produce un metabolito tóxico, este causa una inhibición de ADN polimerasa y termina desencadenando la apoptosis celular.	(21)
<i>Oncólisis viral</i>	Se utilizan virus oncolíticos como tratamiento contra el cáncer. Estos virus tienen la capacidad de infectar las células tumorales, esta capacidad puede ser natural o adquirida mediante modificación genética. Una vez que ya se produjo la infección, los virus se replican de manera activa dentro de las células y terminan produciendo la lisis de las mismas. Como consecuencia de la lisis, diversos componentes son liberados del interior de las células, lo que también desencadenaría en una respuesta inmune antitumoral.	El T-Vec es un virus oncolítico diseñado mediante ingeniería genética, que es utilizado en el tratamiento contra el melanoma. Este virus es inyectado de manera local sobre los tumores, de manera tal que va a infectar a estas células y como consecuencia produce la destrucción de las mismas. Además de actuar a nivel local, produce un efecto sistémico por lo que ejerce una acción a distancia.	(22)

Terapia génica una alternativa prometedora para el tratamiento frente al Cáncer

<i>Inmunopotenciación genética</i>	Lo que se busca es incrementar la inmunogenicidad, es decir, se intenta generar una mayor respuesta inmune contra antígenos tumorales específicos. Para lograr esto se puede modificar los genes de las células tumorales, con el fin de que expresen más cantidad de antígenos y así ser reconocidos de manera más eficaz por el sistema inmune. Además, podríamos generar cambios genéticos en las células del sistema inmune, a modo de aumentar su actividad antitumoral.	Un estudio realizado sobre una población de ratas, mostró buenos resultados al momento de tratar el carcinoma hepatocelular ortotópico. En este caso se administró mediante un vector de adenovirus el gen AdCMVIL-12. Pasado un tiempo se observó un aumento de la actividad de células NK y la antiangiogénesis, lo que conlleva a disminución en la masa tumoral.	(23, 24)
<i>Terapia anti angiogénesis</i>	La angiogénesis es el mecanismo por el cual el cuerpo genera nuevos vasos sanguíneos partiendo de vasos sanguíneos ya presentes. Las células tumorales generan muchos compuestos que desencadenan este proceso, siendo el más importante el “Factor de crecimiento vascular endotelial” (VEGF). Lo que se busca con esta terapia es utilizar distintos medicamentos que sean capaces de inhibir el VEGF y sus receptores para que no se generen nuevos vasos sanguíneos que irrigan a las células tumorales.	Los Bevacizumab, son anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados, los cuales son específicos y tienen la capacidad de bloquear al VEGF. También encontramos pegaptinib que también bloquea al factor de crecimiento vascular endotelial. Otro fármaco es el ranibizumab, un anticuerpo monoclonal que es eficiente en la neutralización de todas las formas de VEGF. Además, hay otros compuestos como glucocorticoides, AINES y otros fármacos que inhiben a las COX que se les ha descubierto la capacidad de disminuir la angiogénesis.	(25)

Figura 3: En este cuadro se plantean las diferentes metodologías de terapia génica, que pueden ser utilizadas como tratamiento contra el cáncer.

Conclusión

En la actualidad no existe un tratamiento que sea completamente efectivo frente al cáncer. Una de las causalidades a las cuales se le puede atribuir este problema es que la patogénesis de la enfermedad sigue siendo incierta. Hay ciertas hipótesis que plantean a la terapia génica como una mejor alternativa, comparándola con los tratamientos convencionales, ya que presentaría menos efectos asociados al tratamiento y estaría dirigida a atacar específicamente el origen de la enfermedad, logrando una regresión de la misma o revirtiéndola completamente. Muchos de los ensayos y técnicas todavía se encuentran en etapas tempranas de estudio, por lo que aún se desconoce su nivel de efectividad.

A pesar de esta falta de información que se tiene hasta el momento, si consideramos el gran avance que tiene la tecnología en estos días, podríamos pensar que en unos años se logrará avanzar en los estudios. Por lo tanto, podríamos implementar estas estrategias de terapia génica de una forma segura y controlada, cuando ya se hayan logrado llegar a resultados concretos.

Por lo antes expuesto, consideramos que la terapia génica para el tratamiento del cáncer, es una terapéutica muy prometedora y a la vez esperanzadora que podría llegar a complementar o reemplazar algunos de los tratamientos convencionales ya conocidos. Aunque todavía queda un largo camino por recorrer para descubrir la cura del cáncer, se están haciendo muchos avances que de a poco nos van acercando cada vez más a lograr este objetivo final tan buscado.

Bibliografía

1. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tumor>
2. Sociedad Americana Contra El Cáncer. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Cancer.org. 2020 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>

3. Estadísticas - Incidencia [Internet]. Gob.ar. 2019 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
4. Cancer.net. ¿Qué es la cirugía oncológica? [Internet]. Cancer.net. 2019 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/como-se-trata-el-cancer/cirug%C3%ADa/%C2%BFque-es-la-cirug%C3%ADa-oncologica>
5. Medlineplus. Radioterapia [Internet]. Medlineplus.gov. 2021 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001918.htm>
6. Mayoclinic. Quimioterapia [Internet]. Mayoclinic.org. 2021 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/chemotherapy/about/pac-20385033>
7. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Inmunoterapia [Internet]. Cancer.org. 2019 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9448.00.pdf>
8. Zamora DP. Hormonoterapia - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/163-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/hormonoterapia>
9. Cancer.net. Qué es el trasplante de células madre (trasplante de médula ósea) [Internet]. Cancer.net. 2012 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/qu%C3%A9-es-el-trasplante-de-c%C3%A9lulas-madre-trasplante-de-m%C3%A9dula-%C3%B3sea>
10. Rae. Genoma [Internet]. Rae.es. 2020 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/genoma?m=form>
11. Fraguela DME, Miniét. DRS. TERAPIA GENICA. PERSPECTIVAS Y CONSIDERACIONES ETICAS EN RELACION CON SU APLICACION [Internet]. Sld.cu. 2008 [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000100014#2
12. Fundacionmencia.org. Terapia génica: posible solución a las enfermedades genéticas [Internet]. Fundacionmencia.org. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.fundacionmencia.org/es/enfermedades-geneticas/terapia-genica/>
13. Scharovsky DG. TERAPIA GÉNICA: EL DESAFÍO TERAPÉUTICO DEL SIGLO XXI [Internet]. Edu.ar. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://biblioteca.puntoedu.edu.ar/bitstream/handle/2133/2012/Terapia%20G%C3%A9nica%20Rev%20M%C3%A9dica%20Rosario.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Austin-Ward ED, Villaseca G C. La terapia génica y sus aplicaciones. Rev Med Chil. 1998;126(7):838-45.
15. Lastra OLV. Terapia genica [Internet]. Medigraphic.com. 2006 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2006/mim065j.pdf>
16. Rozalén J, Ceña V, Jordán J. Terapia génica. Vectores de expresión. Offarm. 2003;22(8):102-8.
17. Nardi NB, Teixeira LAK, Silva EFÁ da. Terapia gênica. Cien Saude Colet. 2002;7(1):109-16.
18. Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. Indian J Cancer. 2016;53(3):441-2.

19. Yamamoto M, Curiel DT. Cancer gene therapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2005;4(4):315-30.
20. Buglo E, Sarmiento E, Martuscelli NB, Sant DW, Danzi MC, Abrams AJ, et al. Genetic compensation in a stable slc25a46 mutant zebrafish: A case for using F0 CRISPR mutagenesis to study phenotypes caused by inherited disease. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230566.
21. ACTUALIDAD MEDICA. Vol. 106. Real Academia de Medicina y Cirugia de Andalucía Oriental; 2021.
22. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci*. 2016;107(10):1373-9.
23. Huh WK, Barnes MN. Gene therapy for gynecologic cancer. *Glob Libr Women s Med* [Internet]. 2009 [citado 5 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://www.glowm.com/section-view/heading/gene-therapy-for-gynecologic-cancer/item/273>
24. Barajas M, Mazzolini G, Genové G, Bilbao R, Narvaiza I, Schmitz V, et al. Gene therapy of orthotopic hepatocellular carcinoma in rats using adenovirus coding for interleukin 12. *Hepatology*. 2001;33(1):52-61.
25. Conceptos basicos en angiogenesis tumoral [Internet]. *Researchgate.net*. [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ignacio-Roa/publication/328564298_Basic_Concepts_in_Tumor_Angiogenesis/links/5d2f8050299bf1547cbf58a0/Basic-Concepts-in-Tumor-Angiogenesis.pdf