

El virus Newcastle empleado como alternativa en medicina para el tratamiento del cáncer en humanos

Mayor M. V. Z. Armando **García-López***

Jefatura Regional de Salud Pública, Región Militar III. Mazatlán, Sinaloa.

RESUMEN

La lucha contra el cáncer no sólo requiere del empleo de toda la tecnología disponible, sino también de la creatividad e imaginación que permita ganar la guerra contra esta enfermedad. Así, la "medicina alternativa" busca entre los recursos de la naturaleza, opciones de tratamiento. La presente revisión tiene como objeto hacer del conocimiento de la comunidad médica los resultados, hasta ahora, preliminares del empleo del Virus de la Enfermedad de Newcastle (NDV, en inglés, enfermedad que afecta a las aves) en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer humano; aunque los resultados no son concluyentes, enmarcan una línea de investigación interesante y prometedora.

Palabras clave: cáncer, medicina alternativa, enfermedad de Newcastle.

The Newcastle Virus employed as alternative in medicine for the treatment of cancer in humans

SUMMARY

Fight against cancer requires not just all the available technology, but also creating and imagination which allow to win the war against this illness. Alternative medicine looks into nature resources for different options of treatment. This review has the purpose to review for the medical community the results yet preliminary of using Newcastle Disease Virus (NDV) as a treatment for human cancer, of different sites. Even when results are still not conclusive, it frames an interesting and promising line of research.

Key words: Cancer, alternative medicine, Newcastle Disease Virus.

Introducción

La diferencia entre el éxito o el fracaso, generalmente está determinada por la manera de afrontar los retos, lo que para algunos es una desgracia, para otros es una oportunidad. La "medicina alternativa" busca entre los recursos biológicos de la naturaleza, mecanismos que permitan enfrentar las enfermedades que afectan al hombre, sobre todo en las que no se ha logrado su control o en los avances que son más lentos que las necesidades.

La enfermedad de Newcastle es una enfermedad de pollos, pavos y pájaros salvajes, producida por un Paramyxovirus tipo 1. En los animales presenta gran variación clínica, dependiendo de la cepa del virus y especie afectada. Generalmente, los pollos y pavos son muy susceptibles. Los patos y gansos son resistentes, el faisán y la codorniz presentan la enfermedad en forma subclínica.

Por lo general, no hay infección persistente en la avicultura doméstica. En los pájaros del género Psittacida (loros),

se puede desarrollar una infección crónica en los riñones, con potencial para desarrollar un cuadro clínico mayor a largo plazo.

El virus es relativamente estable en la naturaleza, permanece en forma infectante durante semanas a temperaturas bajas y sobrevive durante varias horas en una gama amplia de pH.³⁻¹⁰ En la naturaleza se transmite por contacto con los productos infectados o por el aerosol de los pájaros vivos infectados. Puede ocurrir transmisión mecánica por el calzado, ropa, piel, alimento, camiones o huevo.⁹

El primer informe publicado que relaciona la regresión del cáncer con la inoculación de un virus aparece en 1912.^{23,40} Este informe describió a una mujer cuyo cáncer cervical mejoró como consecuencia de la aplicación de una vacuna de virus atenuado de rabia. Durante los próximos 60 años, se estudiaron muchos otros virus para obtener un agente anticáncer.⁷⁻¹⁵ El primer informe de resultados positivos con Virus de la Enfermedad de Newcastle (VEN) como un tratamiento para el cáncer humano, se publicó en 1964.⁴³

* Mayor M. V. Z., Jefe Regional de Salud Pública, Región Militar III.

Correspondencia:
MVZ Armando García-López
Campo Militar No. 9-B, Mazatlán, Sinaloa. Tel.: 0166-9982-6948.

Recibido: Febrero 16, 2005.

Aceptado: Marzo 27, 2005.

El VEN puede afectar de manera natural a los humanos, causando síntomas como los de la gripe, dolor de cabeza y conjuntivitis (4-7 días postinfección); en muy raras ocasiones se presenta un cuadro severo. La mayoría de las infecciones se presentan en el personal del laboratorio, granjeros y veterinarios.⁹

Se ha demostrado en estudios de laboratorio que el VEN se reproduce eficazmente en las células de cáncer humanas *in vitro* principalmente en tumores como los carcinomas de colon rectal, gástrico, pancreático, de la vejiga, del pecho, ovárico, renal, pulmonar, de la laringe, cervical, glioblastoma, melanoma, linfoma de las células B y T. De igual manera, es un hecho que el virus puede reproducirse hasta 10,000 veces más en las células humanas de cáncer que en las normales.^{3,28,44}

Durante la replicación viral, se sintetizan proteínas y copias del genoma en el citoplasma de las células huésped. El virus es envuelto, por lo que toma un pedazo pequeño de la membrana citoplasmática de la célula huésped. Generalmente, en la envoltura exterior contiene sólo proteínas virales, las cuales se insertan específicamente en la membrana citoplasmática de la célula huésped.^{14,16,29,35}

También pueden ser incluidas proteínas virales en la membrana celular del huésped, específicamente dos: hemaglutinina-neuraminidasa y la proteína de fusión.^{29,35,39,41}

Hay muchas cepas diferentes del virus, las cuales se han clasificado en forma general por su capacidad de destruir células humanas líticas y no líticas. Los dos tipos se reproducen más eficazmente en las células de cáncer humanas que en normales.^{3,6,28} Los dos tipos de virus se han investigado como agentes anticáncer.^{2,29,31,35,41}

Los virus líticos tienden a producir hemaglutinina-neuraminidasas activas y moléculas de proteína de fusión en la envoltura exterior, dejando algunos restos en las membranas citoplasmáticas del huésped. Las partículas de virus de descendencia hechas por las cepas no líticas, contienen versiones inactivas de estas moléculas. Se requieren hemaglutinina-neuraminidasas activas y moléculas de proteína de fusión para que el virus pueda entrar en una célula para reproducirse. En el lugar de liga con el huésped, se efectúa una interacción de moléculas de hemaglutinina-neuraminidasa del virus, cubriéndose con ácido siálico (es decir, gangliosidos) en la superficie de células huésped. Sin embargo, es importante hacer notar que las cepas no líticas pueden hacer descendencias virales infecciosas en algunos tipos de células no humanas (por ejemplo, células de embrión de pollo).^{29,31,33,35,36}

Una diferencia mayor entre cepas líticas y no líticas es que, aunque ambas tienen el potencial para destruir células infectadas, los mecanismos por los que logran este resultado son diferentes. La producción de partículas de virus de descendencia infecciosa en cepas líticas les da la habilidad de destruir células del huésped más rápidamente.^{28,31,35,41}

Es más eficaz para una cepa lítica reproducirse dentro de una célula huésped, por lo que más rápidamente puede des-

truirla. La destrucción preferencial de células de cáncer por un virus lítico es conocida como oncolisis, por lo que las cepas líticas también son llamadas oncolíticas.

En contraste, las cepas no líticas, infectan las células más lentamente, con la destrucción de las células cancerígenas como resultado de la alteración del metabolismo celular.^{33,37}

Se han explotado las diferencias entre ambos tipos de cepas para desarrollar diferentes terapias de cáncer:

1. La infección de pacientes de cáncer con una cepa lítica de VEN.
2. El uso de preparaciones que contienen fragmentos de membrana citoplasmática de células cancerígenas infectadas con virus, llamadas vacunas anticáncer.
3. El uso de células de cáncer intactas con una cepa no lítica de VEN.

Se propone que la replicación del virus provoca una reacción de citotoxicidad en las células cancerígenas;^{19,42} sin embargo, existe la posibilidad que la producción de anticuerpos por el sistema inmunológico podría limitar la actividad del virus.^{12,19,31,41}

La razón en la segunda y tercera terapia es que los antígenos tumor-específicos (es decir, proteínas u otras moléculas que generalmente se localizan en la membrana plasmática de células de cáncer son únicas en las células cancerígenas o mucho más abundante en ellas), pueden ser reconocidas mejor por el sistema inmunológico si son asociadas con antígenos del virus (es decir, proteínas del virus que se han insertado en la membrana del citoplasma de células del huésped). Si esto reforzara el reconocimiento, entonces puede aumentar la oportunidad que las células de cáncer, infectadas o no por el virus, sean reconocidas como extrañas por el sistema inmunológico y las destruya.^{5,13,19,28,29}

Los diseñadores principales de la tercer terapia han declarado que ese conjugado virus-célula, puede estimular al sistema inmunológico mejor que las células oncolíticas.^{2,17,20,27,29,35,36,37,38}

La célula infectada con una cepa no lítica permanecerá intacta mucho tiempo en el cuerpo, lo suficiente para generar la respuesta inmune más eficaz. Debe notarse que las células de cáncer usadas en el tratamiento se manejan con radiación gama para evitar la división celular, pero sin excederse para no causar la muerte celular, antes o después de que se infecten con el virus no lítico. Esta precaución asegura que no se inocule en los pacientes una vacuna que contenga células de cáncer activas.

La vacuna se puede hacer con las propias células del paciente o de otro con el mismo tipo de cáncer, para ser usadas como células vacunales intactas.

Es importante notar que la respuesta del sistema inmunológico es similar en la terapia oncolítica, con vacunas del complejo virus-célula intacta, que la obtenida en pacientes infectados con una cepa del virus lítico.^{1,20,21,24}

Estudios en animales

Se ha investigado el efecto oncológico del VEN *in vivo*, inoculando hipodérmicamente células de cáncer humanas en ratones desnudos, es decir, que no rechazan las células del tumor de otros animales por carecer genéticamente de timo, permitiendo así la formación de los tumores.

Después, se inyectó VEN directamente en los tumores y se dio seguimiento al crecimiento del tumor y supervivencia del animal. La inyección intratumoral de la cepa “73-T”, se asoció con la regresión del tumor de 75% a 100% en ratones con fibrosarcoma humano, neuroblastoma o carcinoma cervical.

También se asoció con una regresión de más de 80% de tumor en 66% de los ratones inoculados con sarcoma sinovial humano. Además, se asocia con 68% a 96% de la inhibición del crecimiento del tumor en los ratones inoculados con epidermoide humano proliferativo, carcinoma del colon, de pulmón, de pecho o tumores de próstata. En otro estudio, se inocularon intraperitonealmente ratones con neuroblastoma humano, con la cepa “73-T”; nueve de 12 ratones (75%) presentaron regresiones del tumor completo.

La inyección intratumoral de la cepa “Italien” se asoció con la regresión completa en ratones del melanoma humano proliferativo. No se presentó crecimiento metastático en estos animales, sugiriendo que el virus era incapaz de diseminar la enfermedad.^{30,32,34}

Es importante anotar que los ratones desnudos pueden generar un número pequeño de linfocitos T y producir interferón, células asesinas y macrófagos. También existe la posibilidad de que estos componentes residuales del sistema inmunológico pueden activarse por la presencia de VEN, contribuyendo a los efectos antitumor observados en los estudios.²⁵

Estudios de casos clínicos en humanos

El reporte de estudios de casos clínicos de humanos se realizó en Estados Unidos, Alemania y Hungría. La mayoría de los estudios se desarrollan en un número pequeño de pacientes, pero la evaluación de los estudios se ha dificultado por las pobres descripciones del plan de estudio y el informe incompleto de los datos clínicos.

El uso de VEN en los pacientes con el melanoma metastático se evaluó en cuatro estudios, tres de los cuales fueron dirigidos por el mismo grupo de investigadores. En los cuatro estudios fue utilizada la cepa de VEN fatigan “73-T”, para preparar las vacunas oncolíticas.

Los experimentos se dividieron en dos tipos: fase I, conformada por pacientes que habían presentado la enfermedad y que no habían respondido a la terapia convencional (cirugía o cirugía más la quimioterapia y/o terapia de radiación), y fase II, con pacientes que habían sido sometidos a cirugía para quitar el cáncer primario, así como la disección de los nódulos linfáticos, debido a la presencia de la enfermedad palpable en los nódulos linfáticos regionales.

En el primer caso (fase I), se trataron hipodérmicamente una vez por semana o una vez cada dos semanas con las inyecciones de vacunas oncolíticas de VEN, preparadas de sus propias células tumorales (es decir, vacunas del hospedero) o el melanoma cultivado en líneas celulares. Los pacientes recibieron terapia convencional adicional a la vacunación. Las muestras de sangre recolectadas durante el estudio, mostraron un aumento en el número de linfocitos T y su actividad citotóxica en la mayoría de los pacientes.⁸

Sólo un paciente mostró una respuesta completa. Este paciente, vivo y aparentemente libre de cáncer al final del periodo del estudio (más de 112 semanas), recibió seis sesiones de quimioterapia mientras se aplicaba el tratamiento oncolítico, tenía la enfermedad más avanzada entre los pacientes estudiados.²²

Se mencionan respuestas menores en piel y las metástasis de nódulo linfático en los pacientes, pero no se descubrió ninguna respuesta en las metástasis viscerales.

Los investigadores que dirigieron esta primera fase, también estudiaron la segunda. Los estudios fase II probaron la habilidad de la vacuna oncolítica de VEN, en retardar la progresión del melanoma regional a la enfermedad sistémica.^{4,9,10,11}

Los pacientes en ésta fase II habían sufrido la cirugía para quitar el cáncer primario, así como la disección del nódulo linfático radical, debido a la presencia de la enfermedad palpable en los nódulos linfáticos regionales. Los estudios de esta fase involucraron a 32 pacientes, de los cuales cinco ya se habían tratado previamente con otros tipos de inmunoterapia; el melanoma se descubrió en uno a tres nódulos linfáticos regionales en 84%, de cuatro a cinco en 9% de los pacientes, y de seis a ocho en 6%.

Otro estudio de la segunda fase II comenzó cuatro años después de la conclusión del primero, e involucró a 51 pacientes adicionales. Entre estos últimos, 66% tenían el melanoma de uno a tres nódulos linfáticos regionales, 16% de cuatro a cinco, y 18% en seis.^{4,10,11}

En ambos estudios, se les aplicó a los pacientes inyecciones hipodérmicas de vacuna oncolítica de VEN, empezando una vez por semana durante cuatro semanas después de la cirugía; posteriormente, de las cuatro a ocho semanas después de la cirugía, se aplicaron inyecciones hipodérmicas cada dos semanas hasta un año postcirugía, continuando con inyecciones hipodérmicas dadas a intervalos que aumentaron gradualmente cada tres meses en el transcurso de un periodo de cinco años. De cinco a 15 años después de la cirugía, algunos pacientes recibieron inyecciones de vacuna oncolítica de VEN adicionales, que se dieron a intervalos que variaban de tres a seis meses.

El cuarto estudio americano de vacuna oncolítica de VEN en pacientes con el melanoma, también era un ensayo fase II, el cual fue dirigido por un grupo diferente de investigadores en 24 pacientes que también tenían melanoma extendido a los nódulos linfáticos regionales. Se trataron de una manera similar a los pacientes en los ensayos fase II anteriores; sin embargo, en éste sólo 37% seguían siendo libres de

la enfermedad a cinco años después de la cirugía, porcentaje que no difirió sustancialmente de 30% de supervivencia libre de la enfermedad estimado en un grupo que había sido tratado en la misma institución, sólo con cirugía y otro tipo de terapia.²⁶

En contraste con la evidencia de beneficio encontrada en el otro caso fase II, la ausencia de buenos resultados en la aplicación de vacuna oncolítica de VEN en este cuarto ensayo clínico, se explica por los métodos diferentes de preparación de la vacuna, que fueron usados por los dos grupos de investigadores que dirigieron estos estudios; sin embargo, los resultados obtenidos por el primer grupo deben verse con cautela, hasta que estos resultados sean independientemente investigados en los ensayos clínicos más grandes y aleatorios, por lo que estos resultados deben considerarse preliminares.

Referencias

1. Bar-Eli N, Giloh H, Schlesinger M, et al. Preferential cytotoxic effect of Newcastle Disease virus on lymphoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122(7): 409-15.
2. Batliwalla FM, Bateman BA, Serrano D, et al. A 15-year follow-up of AJCC stage III malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle Disease Virus (NDV) oncolysate and determination of alterations in the CD8T cell repertoire. *Mol Med* 1998; 4(12): 783-94.
3. Bier H, Armonat G, Bier J, et al. Postoperative active-specific immunotherapy of lymph node micrometastasis in a guinea pig tumor model. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989; 51(4): 197-205.
4. Cassel WA, Garrett RE. Newcastle Disease Virus as an antineoplastic agent. *Cancer* 1965; 18: 863-8.
5. Cassel WA, Garrett RE. Newcastle Disease Virus as an antineoplastic agent. *Cancer* 1965; 18: 863-8.
6. Cassel WA, Murray DR, Torbin AH, et al. Viral oncolysate in the management of malignant melanoma. I. Preparation of the oncolysate and measurement of immunologic responses. *Cancer* 1977; 40(2): 672-9.
7. Cassel WA, Murray DR, Phillips HS. A phase II study on the post-surgical management of Stage II malignant melanoma with a Newcastle Disease Virus oncolysate. *Cancer* 1983; 52(5): 856-60.
8. Cassel WA, Murray DR. A ten-year-follow-up on stage II malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle Disease Virus oncolysate. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1992; 9(4): 169-71.
9. Pathogenic Newcastle Disease Strategy. Agriculture and Agri-Food Canada 1996.
10. Nelson NJ. Scientific interest in Newcastle Disease Virus is reviving. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(20): 1708-10.
11. Sinkovics J, Horvath J. New developments in the virus therapy of cancer: a historical review. *Intervirology* 1993; 36(4): 193-214.
12. Eaton MD, Levinthal JD, Scala AR. Contribution of antiviral immunity to oncolysis by Newcastle Disease Virus in a murine lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1967; 39(6): 1089-97.
13. Wheelock EF, Dingle JH. Observations on the repeated administration of viruses to a patient with acute leukemia. A preliminary report. *N Engl J Med* 1964; 271(13): 645-51.
14. Reichard KW, Lorence RM, Cascino CJ, et al. Newcastle Disease Virus selectively kills human tumor cells. *J Surg Res* 1992; 52(5): 448-53.
15. Zorn U, Dallmann I, Grosse J, et al. Induction of cytokines and cytotoxicity against tumor cells by Newcastle Disease Virus. *Cancer Biother* 1994; 9(3): 225-35.
16. Eaton MD, Heller JA, Scala AR. Enhancement of lymphoma cell immunogenicity by infection with non-oncogenic virus. *Cancer Res* 1973; 33(12): 3293-8.
17. Haas C, Ertel C, Gerhards R, et al. Introduction of adhesive and costimulatory immune functions into tumor cells by infection with Newcastle Disease Virus. *Int J Oncol* 1998; 13(6): 1105-15.
18. Schirmacher V, Ahlert T, Heicappell R, et al. Successful application of non-oncogenic viruses for antimetastatic cancer immunotherapy. *Cancer Rev* 1986; 5: 19-49.
19. Schirmacher V, Haas C, Bonifer R, et al. Human tumor cell modification by virus infection: an efficient and safe way to produce cancer vaccine with pleiotropic immune stimulatory properties when using Newcastle Disease Virus. *Gene Ther* 1999; 6(1): 63-73.
20. Seal BS, King DJ, Sellers HS. The avian response to Newcastle Disease Virus. *Dev Comp Immunol* 2000; 24(2-3): 257-68.
21. Sinkovics JG, Horvath JC. Newcastle Disease Virus (NDV): brief history of its oncolytic strains. *J Clin Virol* 2000; 16(1): 1-15.
22. Ahlert T, Schirmacher V. Isolation of a human melanoma adapted Newcastle Disease Virus mutant with highly selective replication patterns. *Cancer Res* 1990; 50(18): 5962-8.
23. Schirmacher V, Ahlert T, Pröbstle T, et al. Immunization with virus-modified tumor cells. *Semin Oncol* 1998; 25(6): 677-96.
24. Schirmacher V, Griesbach A, Ahlert T. Antitumor effects of Newcastle Disease Virus *in vivo*: local *versus* systemic effects. *Int J Oncol* 2001; 18(5): 945-52.
25. Schirmacher V, Haas C, Bonifer R, et al. Virus potentiation of tumor vaccine T-cell stimulatory capacity requires cell surface binding but not infection. *Clin Cancer Res* 1997; 3(7): 1135-48.
26. Schirmacher V, Jurianz K, Roth C, et al. Tumor stimulator cell modification by infection with Newcastle Disease Virus: analysis of effects and mechanism in MLTC-CML cultures. *Int J Oncol* 1999; 14(2): 205-15.
27. Kirn DH, McCormick F. Replicating viruses as selective cancer therapeutics. *Mol Med Today* 1996; 2(12): 519-27.
28. Webb HE, Smith CE. Viruses in the treatment of cancer. *Lancet* 1970; 1 (7658): 1206-8.
29. Csatory LK, Eckhardt S, Bukosza I, et al. Attenuated veterinary virus vaccine for the treatment of cancer. *Cancer Detect Prev* 1993; 17(6): 619-27.
30. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th Ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
31. Heicappell R, Schirmacher V, von Hoegen P, et al. Prevention of metastatic spread by postoperative immunotherapy with virally modified autologous tumor cells. I. Parameters for optimal therapeutic effects. *Int J Cancer* 1986; 37(4): 569-77.
32. Liebrich W, Schlag P, Manasterski M, et al. *In vitro* and clinical characterization of a Newcastle Disease Virus-modified autologous tumor cell vaccine for treatment of colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 1991; 27(6): 703-10.
33. Plaksin D, Porgador A, Vadai E, et al. Effective anti-metastatic melanoma vaccination with tumor cells transfected with MHC genes and/or infected with Newcastle Disease Virus (NDV). *Int J Cancer* 1994; 59(6): 796-801.
34. Schirmacher V. Active specific immunotherapy: A new modality of cancer treatment involving the patient's own immune system. *Onkologie* 1993; 16: 290-6.
35. Ahlert T, Sauerbrei W, Bastert G, et al. Tumor-cell number and viability as quality and efficacy parameters of autologous virus-modified cancer vaccines in patients with breast or ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(4): 1354-66.
36. Mörbus V, Horn S, Stöck M, et al. Tumor cell vaccination for gynecological tumors. *Hybridoma* 1993; 12(5): 543-7.
37. Ockert D, Schirmacher V, Beck N, et al. Newcastle Disease Virus-infected intact autologous tumor cell vaccine for adjuvant active specific immunotherapy of resected colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 1996; 2(1): 21-8.
38. Schirmacher V, Ahlert T, Heicappell R, et al. Successful application of non-o cancer immunotherapy. *Cancer Rev* 1986; 5: 19-49.

39. Schirmacher V, Ahlert T, Pröbstle T, et al. Immunization with virus-modified. . Cancer Rev 1998.
40. Schirmacher V, Griesbach A, Ahlert T. Antitumor effects of Newcastle Disease effects. Int J Oncol 2001; 18(5): 945-52.
41. Phuangsab A, Lorente RM, Reichard KW, et al. Newcastle Disease Virus thera antitumor effects of local or systemic administration. Cancer Lett 172(1): 27-3.
42. Murray DR, Cassel WA, Torbin AH, et al. Viral oncolysate in the management of malignant melanoma. II. Clinical studies. Cancer 1977; 40(2): 680-6.
43. Cassel WA, Murray DR. Treatment of stage II malignant melanoma patients with a Newcastle Disease Virus oncolysate. Nat Immun Cell Regul 1988; 7(5-6): 351-2.
44. Plager C, Bowen JM, Fenoglio C, et al. Adjuvant immunotherapy of M.D. Anderson Hospital (MDAH) stage III-B malignant melanoma with Newcastle Disease Virus oncolysate. (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9: A-1091-281.
45. Kadish AS, Doyle AT, Steinhauer EH, et al. Natural cytotoxicity.