

Cirujano General

Volumen **26**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2004**
January-March

Artículo:

Genoterapia y cirugía

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Cirugía General, A. C.

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Genoterapia y cirugía

Gene therapy and surgery

Dr. José Joaquín Christen y Florencia*

Resumen

Propósito: Describir algunos de los mecanismos y desarrollos en el campo de la genoterapia y su aplicación en la cirugía.

Obtención de los datos: Consulta de la base de datos de Medlars (1997–2003).

Selección de los estudios: Se eligieron 32 artículos y seis libros, de ellos se extrajo la información actual acerca del empleo de genes con fines terapéuticos; la principal consulta se realizó en el CENAIDS del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados: La terapéutica con genes es ya una realidad en prácticamente todas las ramas de la medicina. Así, el cirujano debe adquirir nuevos conocimientos y conocer, no necesariamente a profundidad, que el hecho de poder alterar el código genético de casi todos los organismos, cambiar unos por otros, reproducirlos por clonación, suprimir la inmunogenicidad de los injertos, modificar la apoptosis (muerte celular), regenerar células perdidas, o inducir el "suicidio" de células tumorales, le ofrecerá, en un futuro cercano, la posibilidad de múltiples opciones, para brindar a su enfermo mejores tratamientos quirúrgicos.

Conclusión: Varios problemas quirúrgicos actualmente difíciles de resolver, podrán, en un futuro cercano, resolverse mediante lo que podríamos denominar "cirugía del cromosoma".

Palabras clave: Genes, genoterapia y cirugía.
Cir Gen 2004;26: 29-34

Abstract

Objective: To describe some of the mechanisms and developments in the field of gene therapy and their application to surgery.

Data collection: MEDLARS data base consultation (1997-2003).

Data selection: We chose 32 publications and 6 books, extracting from them the current information on the use of genes with therapeutic purposes; the main work was performed in the CENAIDS (National Center for Health Documentation) at the National Medical Center of the Mexican Institute of Social Security (IMSS, for its initials in Spanish).

Results: Gene therapy is already a reality in practically all medical fields. Hence, the surgeon must acquire new concepts and know, not necessarily in depth, that the genetic code of almost all organisms can be altered, exchanged, reproduced by cloning, immunogenicity of grafts can be suppressed, apoptosis (cellular death) can be modified, lost cells can be regenerated, or tumor cells "suicide" can be induced. All this knowledge will offer the surgeon multiple options to provide patients with better surgical treatments.

Conclusion: Several surgical problems, hard to resolve at present, might in a near future be solved by what could be called "surgery of the chromosome".

Key words: Gene, gene therapy, surgery.
Cir Gen 2004;26: 29-34

Introducción

En 1953 Watson y Crick¹ dilucidaron que la estructura de la molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN) era una doble hélice de cuatro ácidos nucleicos los cuales son, dos purinas, la adenina A y la guanina G, y dos pirimidinas, la citosina C y la timina T.² Este sencillo esquema es la base de la vida, su conjunto arreglado

en forma de doble hélice forma los genes, éstos, enormemente compactados forman los cromosomas. La secuencia de estas bases determina la herencia. Posteriormente, en 1966, Crick introdujo el concepto central de la genética: El ADN produce ARN (ácido ribonucleico), que es una cadena sencilla y éste hace proteínas.²

Hospital General de Zona Número 30. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Recibido para publicación: 2 de marzo de 2003.

Aceptado para publicación: 20 de junio de 2003.

* Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General (Socio Titular)

Correspondencia: Dr. José Joaquín Christen y Florencia. Juan Pellicer No. 34, Colonia Independencia, 03630, México, D.F. Teléfono: 5539-1317, Fax: 5672-5725

En el año 2001, J. Craig Venter y colaboradores anunciaron haber determinado toda la secuencia del genoma humano.³ Este hecho abrió toda una nueva era de descubrimientos en la genética, lo que ha requerido de muchos trabajos, miles de proyectos y millones de dólares; así mismo, el léxico ha cambiado, aumentado y se ha abierto una nueva rama de la biología, la Genómica, que se define como "El estudio que comprende grupos completos de genes, productos de genes y sus interacciones que es diferente al estudio de genes solos o de proteínas".⁴

Numerosas menciones a la terapéutica con genes aparecen en las publicaciones recientes de cirugía. Los cirujanos tendemos a evitar temas que no sean francamente quirúrgicos, pero en la actualidad para poder ofrecer las mejores opciones de tratamiento a nuestros pacientes debemos conocer acerca de los avances en biotecnología y terapéutica de genes.

El propósito de este artículo es difundir el léxico de la biología molecular entre los cirujanos y describir algunos de los mecanismos y desarrollos que se están dando al inicio de este nuevo milenio.

La Mayo Clinic publicó, en el 2002 volumen 77, un breviarío en genómica médica, en cuatro entregas⁴⁻⁷ en la parte II hay glosario en inglés de ochenta términos usados en genómica médica⁵ el robusto tratado "Genes VII", de Benjamín Lewin, en su versión en español tiene un glosario de 621 términos y un índice con más de 5,700 términos en 990 páginas,⁸ en estas dos publicaciones es posible adquirir la información básica de la genómica.

La terapéutica de genes es una rama de la medicina molecular.⁹ A medida que los genes que causan enfermedades son identificados, se comprende mejor su función y la terapéutica de genes puede ser aplicada para corregir el defecto genético. A la fecha se han identificado muchos genes importantes en varias enfermedades; éstas pueden ser producidas por defectos en un solo gen o en varios genes. Las alteraciones de los genes pueden ser congénitas, adquiridas y otras en las que pueden influir ambos factores. Se está trabajando en muchos campos como diabetes, obesidad, aterosclerosis, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, numerosas neoplasias, problemas de inmunidad, obesidad mórbida y otras.^{9,10} Cuando empezó la terapéutica de genes, únicamente se atacaban defectos congénitos, pero el campo se ha extendido ampliamente y ahora son ya múltiples sus aplicaciones.

¿Cómo funciona la terapéutica de genes?

Para corregir los defectos o enfermedades, se implanta un gen (una secuencia de bases) que sustituye a otro en sitios específicos del ADN de la célula receptora. Este procedimiento se llama "Transferencia de genes", hay varias técnicas para ello; una es el uso de vectores. El gen a implantar se llama transgen. Vector es el medio que implanta el transgen, a este hecho se le llama transducir.

El inyectar un vector, portador de un gen del cual esperamos una replicación en las células a tratar, se le llama transfección.¹¹ La habilidad de implantar los vec-

tores en el órgano apropiado es de importancia vital.¹² Expresión transgénica es la capacidad del gen implantado de expresarse biomolecularmente corrigiendo el error que produce la enfermedad.¹³ Lo ideal es que esta propiedad produzca un resultado estable, preferentemente con una aplicación única del vector.

El propósito es insertar el gen sano o benéfico, en el código genético del huésped y sustituirle el patológico, sin tener expresiones no deseadas.¹⁴ La propiedad que tienen los virus de penetrar en la célula huésped e implantar su código genético en la cadena del huésped, los convierte en vectores, si se manejan con propiedad.

Para que los virus sean vectores en terapéutica de genes es indispensable modificar el código genético de los propios virus para que sean útiles. A la fecha, varios virus modificados genéticamente se están usando como vectores; entre los principales están el lentivirus, virus del grupo de los adenovirus y retrovirus.¹⁵ Con estos vectores puede ser posible más de una aplicación y en concentraciones fuertes según sea el caso. Un adenovirus recombinante es aquél al cual se le ha modificado su código genético y es portador de uno o varios genes normales o que pueden corregir una enfermedad.

¿Cómo se desarrolla la investigación?

Para desarrollar la terapéutica de genes es indispensable cumplir con los siguientes requisitos:

1. Comprender perfectamente la fisiopatología del problema a tratar.
2. Identificar perfectamente el gen benéfico y proceder a su clonación es decir, replicación idéntica sin grupos fallantes o agregados.
3. Insertar el gen a un vector apropiado
4. Seguir todos los pasos exigidos para un medicamento o tratamiento nuevo, inclusive experimentación en animal y ensayos clínicos apropiados en seres humanos.¹² Existen muchos protocolos para trabajar en este campo. Un ejemplo de investigación básica es la localización y aislamiento del gen que codifica al péptido neurotensina (NT), que tiene la propiedad de revertir la atrofia de la mucosa del intestino asociada a la alimentación elemental. Este modelo experimental ha proporcionado grandes avances para conocer factores de codificación, transducción, transcripción y de expresión de genes en la diferenciación celular del intestino.¹⁶

Estos protocolos, según su uso para la terapéutica de genes deseada,¹¹ se dividen así:

- A. Transferencia de genes para aumentar la inmunogenicidad.
- B. Transferencia de genes para suprimir los tumores.
- C. Transferencia de genes resistentes a drogas.
- D. Transferencia de genes suicidas.
- E. Transferencia de genes normales para suprimir los anormales.
- F. Transferencia de genes que reproduzcan la normalidad.

¿Qué resultados está dando?

Muchos, empezamos por los que ya están comercializados por la industria biomédica: Al conocerse la estructura molecular de las enzimas deficientes o ausentes es posible fabricarlas en el laboratorio e introducirlas en el enfermo, con la consecuente mejoría o curación. Desde 1971, el ADN recombinante permite la obtención de insulina, hormona del crecimiento, interferón y vacunas con ADN humano.¹⁷ Por otro lado, las modificaciones de las células germinales, la intervención sobre los embriones, su transferencia a una matriz y el nacimiento del "Primer bebé de probeta", así como los primeros ratones por clonación hasta llegar a la oveja "Dolly", hechos ya muy conocidos.¹⁷

El óxido nítrico (por sus siglas químicas, NO) es uno de los productos más pequeños en las células de los mamíferos, pero tiene un papel muy grande en todo el organismo humano e interviene en numerosas y variadas actividades fisiológicas, entre ellas, y de interés para el cirujano, están la curación de las heridas, la respuesta vascular a las lesiones, la sepsis y la inmunología de los trasplantes.¹²

Mediante la terapéutica de genes se podrá tratar a los pacientes con la sintetasa del óxido nítrico (por sus siglas químicas, INOS), mediante genes que aumentan la producción de NO en los tejidos deseados. Para producir el NO en el sitio deseado, es indispensable la presencia de la INOS, una vez formado, se activa con la presencia de Ca iónico, en este caso su duración es efímera, pero en la actualidad mediante un nuevo gen, se tiene INOS con calmodulina integrada, que permite mantenerla activa sin depender de los niveles de Ca sérico.¹³

El NO producido localmente casi no tiene efectos sistémicos. Para este fin se están ensayando todos los vectores disponibles, retrovirus, adenovirus, plásmidos, liposomas y el famoso "cañón de genes", que consiste en microglóbulos de oro revestidos con el ADN adecuado, esto último en especial para reducir el tiempo de cicatrización de las heridas.

Los liposomas se usan en cirugía vascular desde 1992 para inhibir la formación de la neointima. También se puede inhibir la formación de la neointima con transferencia de retrovirus que porten la INOS humana.^{12,18-20}

Apoptosis es la muerte celular programada, la programación está en el código genético. Las células endoteliales en cultivo han mostrado protección a la apoptosis con la transferencia de INOS inducida por los poliliposacáridos.¹³ Ya está perfectamente demostrado que el NO es pro-apoptoico en numerosas células, hasta en neoplasias. Se están obteniendo buenos resultados al tratar los injertos vasculares *ex vivo* simplemente sumergiéndolos en una solución con vector preparado de INOS.¹⁸

La terapia génica en el tratamiento de la hipertensión arterial requiere un vector seguro (algunos producen inmunidad por reacción inmune) y efectivo que actúe en las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos y que tenga una expresión génica a largo plazo, debe además permitir vías de administración seguras. Ya está en proceso la identificación de los transgenes más efectivos para eliminar el daño vascular. Los resultados actuales en este campo nos prometen un futuro halagador.^{19,21}

Es también muy conocido el papel del NO en la disfunción eréctil. Los fármacos que producen liberación local de NO han demostrado su eficacia, pero tienen una acción de muy corta duración, en la actualidad se trabaja para corregir este problema a fondo, mediante la terapéutica de genes.¹⁴

En el choque séptico, es de mucha importancia el papel que juegan las endotoxinas, generadas por la ligadura de los lipopolisacáridos (LPS) producidos por cambios moleculares que favorecen la toxemia por bacterias gram-negativas. Se espera precisar con exactitud los determinantes de la fijación de los LPS y, en ese sitio, actuar mediante transducciones apropiadas para evitar la respuesta séptica, liberada por la activación de los macrófagos, principalmente mediante el bloqueo del receptor CD14, al respecto ya hay éxitos en animales.²¹

También en modelos animales de hipercolesterolemia familiar, la transferencia por vectores al hígado de genes recombinantes de adenovirus ha logrado corregir la apolipoproteinemia E, en ratones con otras tres formas de la misma deficiencia.^{9,14,18}

La deficiencia de la ornitinttranscarbamilasa y la terapéutica transgénica para la diabetes mellitus en ratas, mediante la expresión de la insulina en hígado, ha sido otro de los logros importantes.¹²

Los vectores se pueden utilizar para estudiar fenómenos biológicos básicos. Los adenovirus recombinantes son muy usados para aportar genes. Éstos son virus con una doble cadena de ADN, los adenovirus tienen tropismo natural por el epitelio respiratorio de los seres humanos, sin embargo, también pueden infectar muchas otras células.

Una ventaja importante es que pueden transferir material genético a células que no se replican, por lo que únicamente esas células serán las modificadas y recibirán el tratamiento o cambio. Al infectarse por vía endovenosa, transducen numerosos tejidos y logran una expresión transgénica alta, especialmente en el hígado.^{13,14} Ya se han logrado transferencias de adenovirus recombinantes *in vivo* de muchos genes y en múltiples especies.¹⁵

El problema de la inmunidad

Otro problema es que las células T tienden a producir anticuerpos antivirales y reducen la duración de la expresión del gen transducido mediante virus modificados. Para resolver este problema, se están haciendo esfuerzos concretos para aumentar la duración de la expresión del gen, modificando estos adenovirus haciéndolos menos inmunogénicos, a fin de que logren prolongar la expresión transgénica. Contamos con adenovirus que tienen eliminación en la cadena del gen de la región E4 que han resultado en una expresión *in-vivo* más larga, que los que tenían eliminación de la región E1 de la primera generación. Es decir, primero una parte del virus inmunogénico se ha podido eliminar, luego otra y en la actualidad ya se cuenta con virus modificados de la tercera generación totalmente "limpios", genéticamente, sin genes propios, para que puedan aportar una expresión transgénica de larga duración.^{9,15,22}

La cuarta generación de estos virus podrá darnos una expresión duradera mediante una sola administración,

con lo que los adenovirus podrán ser útiles en el tratamiento de enfermedades crónicas como la diabetes o la aterosclerosis.^{10,15,23}

Otro aspecto de este gran panorama es la capacidad de producir una respuesta inmune a oncógenos. Es decir, hacer anticuerpos que destruyan a los oncógenos y en consecuencia células neoplásicas. Este simple planteamiento tiene ya muy numerosas líneas de investigación. Esta propiedad se conoce con el nombre de TSAT (STAT en inglés), que son siglas de Transductores de Señales y Activadores de Transcripción. Estos transductores son activados por varios factores de crecimiento y citoquinas. Hay varios TSAT, el 3,4,5 ó 6. Por ejemplo, TSAT3 es una proteína activada por el factor de crecimiento epidérmico.^{19,23} Las ratas con hepatectomía, a las que se le ha extirpado hasta un 70% del hígado y se les inyecta por vía intraportales virus "limpio" recombinante E1 (primera generación), que expresa el gen de la Beta-galactosidasa de la *Escherichia coli*, muestran evidencia de regeneración de la viscera, en menos de dos horas.^{9,15,22}

La diabetes mellitus

Lo que se conoce respecto a la biología molecular de la diabetes mellitus (DM) es un legajo inmenso: polimorfismo de genes, genes involucrados en diferentes tipos de diabetes, tanto D1 como D2, y otras subclases que se identifican actualmente, existen muchos genes con innumerables variantes y consecuentemente constituyen un complejo genético inmenso. Hay cambios en las insulinas, en los receptores de insulina, así como en el sustrato receptor, los transportadores, los transcritores, las calpaínas, etcétera.²⁴⁻²⁶

La terapéutica genética de la diabetes está en la búsqueda entre el polimorfismo de genes y las señales para el control de la insulina. El análisis de microarreglos de genes ha permitido evaluar hasta 20 mil genes. En los islotes de Langerhans, sitio de producción de la insulina, se han logrado avances muy prometedores. El estudio de la actividad transcripcional de los órganos afectados en el paciente diabético, con y sin control medicamentoso, es posible que nos permita entender la resistencia a la insulina y la susceptibilidad de los genes en distintas poblaciones, en especial la población mexicana, con alto riesgo de padecer la enfermedad,^{24,25,27} y la china.²⁸

Islas Andrade y su numeroso grupo, entre otros estudios hizo uno del polimorfismo del ADN en genes candidatos de DM tipo 2 en un grupo étnico en Jamiltepec, Oaxaca, una población indígena sin mestizaje; encontraron que los individuos con DM 2, así como los normales, y en toda la población, existen alteraciones genómicas de polimorfismos. En la presentación clínica de la DM, los factores externos del medio ambiente pueden influir, pero el desarrollo de la enfermedad será más frecuente en una población genéticamente predispuesta.²⁷ Hallazgos de la misma naturaleza fueron encontrados por Yau-Jiun²⁸ en China.

Los islotes de Langerhans

Ya se han logrado transferencias de genes a varios tipos de células en el páncreas murino, células acinares, de conductos pancreáticos, de vasos sanguíneos y de cé-

lulas perinsulares.^{9,22} Un gran imposible había sido la transferencia de genes al centro de los islotes de Langerhans, donde radican las células beta, clave en la diabetes mellitus.

Se ha considerado que las células de los conductos pancreáticos son las precursoras embriológicas durante la neogénesis insular. Con esta base se pensó que se podría producir transferencia de genes a las células beta, a partir de las células de los conductos pancreáticos. Usando un vector de citomegalovirus en ratones, se demostró que las células ductales se convierten en células insulares.^{9,15} Al transducir canalículos con un adenovirus que expresa un factor bacteriano recombinante del vector de adenovirus lacZ, se demostraron el paso del vector hasta las células beta y la transformación de las células canaliculares en islotes de Langerhans y células beta.^{9,22} Esto podría ser de gran utilidad en nuevos tratamientos de la diabetes. El trasplante de células humanas de los islotes de Langerhans, cultivadas *in-vitro* para curar la diabetes, no es propiamente terapéutica de genes, sino un simple injerto. Cuando se pueda modificar la estructura genética de las células de los islotes, como se mencionó anteriormente, ya sea *in-vitro* o *in-vivo*, se hablará de tratamiento de genes.

La médula ósea y las neoplasias

Las células dendríticas (CD) son células derivadas de la médula ósea, producen antígenos que inducen inmunidad específica.

En *vivo*, las CD captan y procesan los antígenos, luego migran a tejidos ricos en células T, transforman los antígenos en péptidos de histocompatibilidad aumentada (HCA) de moléculas afines a los leucocitos T, que proporcionan señales de estimulación, que activan los leucocitos T y los hacen proliferar (TSAT).²⁹⁻³¹

Las CD para poder ser usadas en terapéutica antigénica deben tener el antígeno adecuado, es factible modificar genéticamente las CD para que interactúen con el tejido linfático.²⁹

Esto ya se ha logrado *in-vivo* e *in-vitro* y ha quedado demostrado que la inmunización con las CD da protección contra el tumor o contra la progresión del tumor. En modelos animales se ha comprobado que los depósitos microscópicos de tumor²² son atacados por CD transgénicas y evitan su progresión. Aunque hay resultados modestos, el horizonte es muy amplio. Se han usado como vectores, en estos modelos, retrovirus, adenovirus, poxvirus, plásmidos y RNA. Hasta la fecha, en animales, el retrovirus es el más eficaz y de actividad más prolongada. En seres humanos, para estos fines y con resultados modestos, se ha usado únicamente RNA transferido.²⁹⁻³¹

Las CD nos ayudan a eliminar las células cancerosas que quedan invisibles en el campo quirúrgico, después de haber extirpado perfectamente la parte macroscópicamente visible de un tumor.

Es posible que virus modificados genéticamente, como se explicó anteriormente, puedan neoforar células beta, o que el ortopedista, después de una intervención quirúrgica para corregir la dinámica osteoartítica, asegure la permanencia de su corrección y evite la reproducción del defecto, curando la osteoartritis o hacien-

do lenta su progresión; como ésta tenemos innumerables posibilidades en varios campos.²²

Las neoplasias

En problemas de neoplasias, el tratamiento actual consiste en cirugía, quimioterapia y radioterapia en sus numerosas variantes, la terapéutica de genes nos abre nuevas opciones. Ya mencionamos la inmunidad genoinducida; otra, la nueva opción transgénica, es muy interesante y se conoce como la terapéutica de "genes suicidas".¹¹

Consiste en introducir genes solo en las células cancerosas, que por su acción metabólica interna convierten los fármacos no tóxicos para todas las otras células del organismo, en agentes quimioterapéuticos activos al interior de las células malignas, agentes que les causan la muerte; dejando ilesas todas las células normales, a estos genes se les denomina "genes suicidas".^{11,32} Se dice que las células cancerosas son células que logran evadir la apoptosis, es decir, la muerte celular natural y programada en sus genes. Al inducir en ellas la muerte, algunos autores le llaman "suicidio".

Se conocen varios "genes suicidas" como el gen "*E. coli* Deo", el "*E. coli* gpt", la nitroreductasa, la varicelazoster timidinquinasa, la citocina, la diaminasa, la timidinquinasa del herpes simple y otros.³²⁻³⁴ Estos vectores entran en la célula maligna, alteran su fenotipo y producen un gen citotóxico, con lo que cambian o restablecen su apoptosis y finalmente causan su "suicidio", es decir, mueren por "programación transducida".³² Hasta ahora, los sistemas para aportar genes no permiten transfección eficaz para todas las células tumorales. Con expresión de la timidinquinasa del H simple (HSV-TK), la estrategia suicida del HSV-TK GCV (ganciclovir), da por resultado la muerte no únicamente de las células tumorales tranfectadas, sino de las células malignas que les rodean. Este fenómeno se conoce como el efecto de "espectador" y compensa las fallas en la eficacia de los vectores para transferir genes, se ha informado regresión total del tumor, a pesar de que sólo se transdujo el 10% de las células con HSV/GCV. Se han propuesto dos mecanismos para explicar este fenómeno: Primero, la posibilidad de que el compuesto tóxico pase de una a otra célula por fagocitosis; segundo, que las partículas apoptóticas pasen por algunas uniones celulares intersticiales. El efecto de "espectador" compensa la dificultad de obtener una transfección total.^{32,33} El sistema de proteínas plasminógeno/plasmina contribuye a la degradación de la matriz extracelular en el cáncer del colon, lo que facilita la invasión de las células normales. Estas proteínas se están investigando ampliamente para poder hacerles modificaciones benéficas, mediante la terapéutica de genes.³⁵

En el desarrollo del cáncer de páncreas existen por lo menos cuatro categorías de genes importantes en su desarrollo: Oncogenes, genes supresores de tumores, genes que mantienen el genoma y genes que mantienen el tejido.³⁶ La heparasa destruye al heparan sulfato que es esencial para mantener la estabilidad de la matriz celular. La heparasa aumenta en el carcinoma del páncreas y contribuye a la destrucción del mismo; el fu-

turo está en encontrar inhibidores de la heparasa. La inhibición mediada por genoterapia de los factores de crecimiento de los fibroblastos, puede moderar el crecimiento tumoral.³⁶ El cáncer de mama es también fuente de un inmenso legajo de estudios, ensayos y práctica clínica en acción de la terapia de genes.

Esta neoplasia presenta numerosas alteraciones genéticas que han llevado al desarrollo de varias estrategias para su prevención, detección y tratamiento. Entre algunas, los genes BRCA1 y 2 que identifican a mujeres con alto riesgo de desarrollar Ca de mama; las oncoproteínas erB2 son de pronóstico desfavorable, porque el tumor no responde a la quimioterapia. Los anticuerpos c-erbH2 sensibilizan al tumor al cisplatino y otros agentes quimioterápicos.^{37,38} La terapéutica de genes en mama han sido de gran ayuda para el cirujano de mama desde hace ya varios años.

Conclusión

El empleo de la genoterapia en la solución de enfermedades actualmente incurables es halagador; los cirujanos debemos estar preparados para incorporar a nuestro campo todas las innovaciones que en el área de la cirugía habrán de venir, para, de una manera figurada, realizar lo que podríamos denominar "cirugía del cromosoma".

Referencias

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: a structure for desoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171: 737-8.
2. Crick FHC. On protein synthesis. *Symp Soc Exp Biol* 1966; 31: 3-9.
3. Venter JC, Adams MD, Myers EW. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351.
4. Tefferi A, Bolander ME, Ansell SM, Wieben ED, Spelberg TC. Primer on medical genomics Part III: Microarray experiments and data analysis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 927-40.
5. Tefferi A, Wieben ED, Dewald GW, Whiteman DAH, Bernard ME, Spelberg TC. Primer on medical genomics Part II: Background principles and methods in molecular genetics. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 758-808.
6. Lorentz CP, Wieben ED, Tefferi A, Whiteman DAH, Dewald GW. Primer on medical genomics Part I: History of genetics and sequencing of the human genome. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 773-82.
7. Perdanani A, Wieben ED, Spelberg TC, Tefferi A. Primer on medical Genomics Part IV: Expression proteomics. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1185-96.
8. Lewin B. *Genes VII*. Editorial Marban Libros SL. Madrid 2001: 953-990.
9. Raper SE, McClane SJ. Gene transfer strategies for metabolic disease. *World J Surg* 2002; 26: 838-42.
10. Vickers SM, MacMillan-Crow LA, Green M, Ellis C, Thompson JA. Association of increased immunostaining for inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine with fibroblast growth factor transformation in pancreatic cancer. *Arch Surg* 1999; 134: 245-51.
11. Yazawa K, Fisher WE, Brunicardi FC. Current progress in suicide therapy for cancer. *World J Surg* 2002; 26: 783-9.
12. Schwentker A, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase: from cloning to therapeutic applications. *World J Surg* 2002; 26: 772-8.
13. Kay ERM. Incorporation of deoxyribonucleic acid by mammalian cells *in vitro*. *Nature* 1961; 191: 387-8.
14. Wilson JM. Adenoviruses as gene-delivery vehicles. *N Engl J Med* 1996; 334: 1185-7.

15. Gustin A, Pederson L, Miller R, Chan C, Vickers SM. Application of molecular biology studies to gene therapy treatment strategies. *World J Surg* 2002; 26: 854-60.
16. Izukura M, Evers BM, Parekh D, Yoshinaga K, Uchida T, Townsend CM Jr, et al. Neurotensin augments intestinal regeneration after small bowel resection in rats. *Ann Surg* 1992; 215: 520-6; discussion 526-7.
17. Gutiérrez-Samperio C. Bioética en ingeniería genética. *Gac Méd Méx* 2002; 138: 109-19.
18. Kibbe MR, Nie S, Yoneyama T, Hatakeyama K, Lizonova A, Kovsdi I, et al. Optimization of *ex-vivo* inducible nitric oxide synthase gene transfer to vein grafts. *Surgery* 1999; 126: 323-9.
19. Calvo Vargas C, Covarrubias Pineda A. El tratamiento de la hipertensión arterial al fin del siglo XXI. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2003; 41: 45-54.
20. Ramos ME, Silver FR, Armendáez J. Estrategias moleculares de terapia génica. En: Panduro A. *Biología molecular en la clínica*. México, McGraw-Hill Interamericana; 2000: 271-8.
21. Lazaron V, Dunn DL. Molecular biology of endotoxin antagonism. *World J Surg* 2002; 26: 790-8.
22. McClane SJ, Hamilton TE, DeMatteo RP, Burke C, Raper SE. Effect of adenoviral early genes and the host immune system on *in vivo* pancreatic gene transfer in the mouse. *Pancreas* 1997; 15: 236-45.
23. Yang L, Hwang R, Pandit L, Gordon Anderson WF, Parekh D. Gene therapy of metastatic pancreas cancer with intraperitoneal injections of concentrated retroviral herpes simplex thymidine kinase vector supernatant and ganciclovir. *Ann Surg* 1996; 224: 405-7.
24. Cruz M, Montoya C, Gutiérrez M, Wachter NH, Kumate J. Polimorfismo de genes relacionados con diabetes tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2002; 40: 113-25.
25. Tuisé-Luna MT. La genética de la diabetes mellitus tipo 2: genes implicados en la diabetes de aparición temprana. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 296-305.
26. Islas-Andrade S, Lifshitz A. *Diabetes Mellitus*. México, McGraw-Hill Interamericana 1999; 4: 41-56.
27. Islas-Andrade S, Flores-M SE, Machorro-L V, Revilla-M MC, Juárez-P RE, Sánchez-Corona J. Análisis de polimorfismos en genes candidatos de diabetes mellitus 2 en un grupo étnico de Oaxaca. *Diabetes para el Médico* 2002; 36: 913-14.
28. Yau-Jiunn L, Tsai JRC. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 WHO definition of Metabolic Syndrome in chinese type 2 diabetic patients. *Diabetic Care* 2002; 25: 1002-8.
29. Morse MA, Lyerly HK. DNA and RNA modified dendritic cell vaccines. *World J Surg* 2002; 26: 819-25.
30. Szabolcs P, Gallardo HF, Ciocon DHM, Sadelain M, Young JW. Retrovirally transduced human dendritic cells express a normal phenotype and potent T-cell stimulatory capacity. *Blood* 1997; 90: 2160-7.
31. Dietz AB, Vuk-Pavlovic S. High efficiency adenovirus-mediated gene transfer to human dendritic cells. *Blood* 1998; 91: 392-8.
32. Yazawa K, Fisher WA, Brunicardi FC. Current progress in suicide gene therapy for cancer. *World J Surg* 2002; 26: 783-9.
33. Yoshida K, Kawami H, Yamaguchi Y, Kyniyasu H, Nishiyama M, Hirai T, et al. Retrovirally transmitted gene therapy for gastric carcinoma using herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Cancer* 1995; 75(6 suppl): 1467-71
34. DiMaio JM, Clary BM, Via DF, Coveney E, Pappas TN, Lyerly HK. Directed enzyme pro-drug gene therapy for pancreatic cancer *in vivo*. *Surgery* 1994; 116: 205-13.
35. Berger DH. Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer. *World J Surg* 2002; 26: 767-71.
36. Chan Nuñez C. Tumores de la encrucijada biliopancreático-duodenal. En: Asociación Mexicana de Cirugía General, Consejo Mexicano de Cirugía General A.C. *Tratado de Cirugía General*. México: El Manual Moderno; 2003: 683-92.
37. Ocampo Rosales H. Biología molecular del cáncer de mama. En: Asociación Mexicana de Cirugía General. Consejo Mexicano de Cirugía General A.C. *Tratado de Cirugía General México*: El Manual Moderno; 2003: 1361-4.
38. Corral Villegas B, Villar HV. Biología de las enfermedades neoplásicas. En: Asociación Mexicana de Cirugía General. Consejo Mexicano de Cirugía General, A.C. *Tratado de Cirugía General*. México: El Manual Moderno; 2003: 1261-6.