Bogotá, 24 de enero de 2020

Doctora
Bibiana Pérez Hernández
Coordinadora de Investigación en Salud I
Facultad de Medicina
Universidad El Bosque

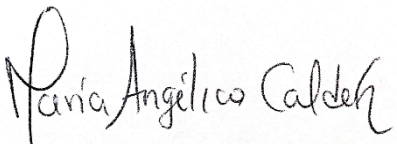
Asunto: carta de vinculación como director de trabajo de grado

Me permito informarle mi interés en dirigir el trabajo de grado de los estudiantes **Daniela Vera Palacios** identificada con la cédula *1020844243*, **Isabella Victoria Buitrago** identificada con la cédula *1020844251*, **Ingrid Juliana Bedoya Rodríguez** identificada con la cédula *1075690166* y **Karol Gabriela González Ipuz** identificada con la cédula *1003815042* de VII semestre del programa de medicina y que se encuentran matriculados en la asignatura de Investigación en salud I.

Estos estudiantes manifiestan interés en el tema "Zika y glioblastomas", del cual manifiesto tener el conocimiento adecuado para orientarlos, así como la disposición de tiempo para llevar a cabo el proceso.

En caso de ser aprobada esta solicitud, acepto participar y cumplir con los compromisos propios de la dirección del trabajo de grado y entiendo que esto no genera ningún compromiso contractual de la Universidad El Bosque hacia mí. Además del desarrollo del producto final, entiendo que incluye los requerimientos relacionados en la comunicación "Proceso de formalización de trabajos de grado con directores externos (UEB y o UEB)" y sus anexos.

Cordialmente,



María Angélica Calderón Peláez. MSc.
Docente-Investigador Grupo de Virología
Correo electrónico: mcalderon@unbosque.edu.co
Teléfono: 648900 EXT 1209 / 1272

Facultad	**FACULTAD DE MEDICINA**								
Programa	**MEDICINA**								
Nombre de la Asignatura	**INVESTIGACION EN SALUD II**								
Código de la Asignatura	**261**	**Semestre**	**8**	**Periodo Académico**	**20202**				
Área Curricular									
Tipo de Asignatura:	**Obligatoria**	**X**	**Electiva**						
Modalidad %:	**Teórica**	**100**	**Práctica**	**0**	**Teórica- práctica**				
Pre-requisitos (Código y nombre):	**260-INVESTIGACION EN SALUD I**								
Co-requisitos (Código y Nombre):									
Número de créditos:	**1**	**Horas presenciales/semana**		**2**	**Horas virtuales/semestre**			**42**	
					Horas Trabajo Independiente/semana			**2**	

EQUIPO DOCENTE

	NOMBRE	CORREO ELECTRÓNICO	HORARIO ATENCIÓN A ESTUDIANTES (Día – Hora)	LUGAR DE ATENCIÓN A ESTUDIANTES
Coordinador(es)	Bibiana Pérez Hernández	perezarlin@unbosque.edu.co	Miércoles 16: 00 – 18:00	Reunión virtual
Docente(s)	Jeadrán Malagón Rojas	jnmalagon@unbosque.edu.co	Miércoles 16: 00 – 18:00	Reunión virtual
Coordinadora Formación para la Investigación	Irene Parra García	invmedicina@unbosque.edu.co		
Asesor(es)				
Estudiante – Monitor Ad Honorem				

Información Académica

1. Justificación

La asignatura investigación en Salud II inmersa en el eje de Formación para la Investigación del pregrado en Medicina, se justifica en la necesidad de desarrollar en el estudiante un pensamiento crítico frente a la literatura científica y generar las competencias necesarias para continuar con el desarrollo de su trabajo de grado, específicamente en el marco teórico, la metodología y las consideraciones éticas.

De igual forma, este curso permitirá que los estudiantes pongan en práctica los conocimientos adquiridos en las capacitaciones de la biblioteca, a las que asistieron en cursos anteriores. Concretamente, realizarán búsqueda y recuperación de información útil que les permita construir el marco teórico y conceptual de su trabajo y podrán hacer uso de gestores bibliográficos, para integrar las referencias bibliográficas a su documento. Adicionalmente, reforzarán conceptos metodológicos según el tipo de trabajo (revisiones de la literatura o estudios descriptivos) por ejemplo: definición del tipo de diseño, población y muestra, variables y elaboración de un plan de análisis o de un protocolo para hacer una revisión sistemática, entre otros. Finalmente, se les guiará para que elaboren el apartado de las consideraciones éticas de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993.

Finalmente, la asignatura Investigación en Salud II contribuye de forma activa al proyecto educativo institucional (PEI) ya que uno de los núcleos y postulados del PEI es la investigación, contribuyendo transversalmente a los otros núcleos como son: la comunidad educativa, la formación integral, la enseñanza y aprendizaje y responsabilidad social. Con respecto al programa de Medicina se hace importante, ya que en la formación de todo médico debe estar inmersa la investigación como un componente complementario de su quehacer, para dar soluciones adecuadas y argumentadas a los problemas de salud.

2. Contenidos Generales

Teniendo en cuenta que el objetivo de la asignatura Investigación en Salud II, es que los estudiantes avancen en el desarrollo de su trabajo de grado, específicamente en el marco teórico, la metodología y las consideraciones éticas. Y que de los 40 grupo que tenemos para el periodo académico 2020-2; 18 realizan revisiones de la literatura, 11 reportes de caso y los 11 restantes otros estudios descriptivos.

Se decidió enfatizar en los siguientes contenidos:

- Elaboración del Marco Teórico
- Búsqueda y Recuperación de información
- Revisiones Sistemáticas de la Literatura
- Elaboración del protocolo para una revisión sistemática
- Elaboración del apartado de consideraciones éticas.

3. Objetivos de aprendizaje

Dimensión de aprendizaje significativo	**Objetivos de aprendizaje** Los estudiantes
Conocimiento fundamental	○ Describirán los componentes del marco teórico de una investigación: antecedentes, bases teóricas y conceptuales y bases legales. ○ Identificarán los componentes del apartado metodológico de un estudio científico: tipo de diseño, población y muestra, variables y plan de análisis de datos. ○ Comprenderán las características comunes y diferenciales entre revisiones sistemáticas y otras revisiones de la literatura. ○ Reconocerán los componentes del protocolo de una revisión sistemática ○ Identificarán el tipo de riesgo de su trabajo de grado, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993.
Aplicación	○ Realizarán búsqueda y recuperación de información útil que les permita construir el marco teórico y conceptual de su trabajo de grado. ○ Usarán gestores bibliográficos, para integrar las referencias bibliográficas a su documento ○ Identificarán los distintos tipos de revisiones de la literatura, sus ventajas y limitaciones. ○ Construirán el protocolo de su revisión de la literatura. ○ Construirán el apartado de consideraciones éticas de su trabajo. ○ Socializarán la metodología que utilizarán en su trabajo de grado.
Integración	○ Asociarán el problema de investigación con los objetivos y la metodología. ○ Desarrollarán competencias para hacer una lectura crítica de la literatura científica.
Dimensión humana	○ Reconocerán la importancia de hacer un análisis crítico de la literatura científica ○ Considerarán la pertinencia de la práctica de la Medicina Basada en la Evidencia para la toma de decisiones en salud. ○ Valorarán las implicaciones de las consideraciones éticas en las investigaciones en salud.
Compromiso	○ Se responsabilizarán de preparar las actividades programadas para cada sesión ○ Formalizarán las entregas de los informes de avance según los acuerdos establecidos ○ Reconocerán la importancia de mantener la rigurosidad en los métodos de investigación para garantizar la validez y calidad de los resultados
Aprender a aprender	○ Desarrollarán capacidades para integrar conocimientos en investigación ○ Fortalecerán sus habilidades para búsqueda y recuperación de información ○ Desarrollará habilidades y destrezas para usar herramientas y entornos de educación virtual

4. Actividades generales de aprendizaje

En este semestre el desarrollo de la asignatura será de manera virtual, a partir de las siguientes actividades y recursos:

Clases magistrales: Se presentarán contenidos teóricos específicos necesarios para el desarrollo del programa. Con base en las lecturas previas de tipo obligatorio, se buscará realizar una construcción conjunta de conocimiento a través de la participación de los estudiantes (Controles de lectura).

Aula virtual: Se pondrá a disposición de los estudiantes lecturas de carácter obligatorio y recursos adicionales para consulta. También se utilizará para recibir los informes de avances de cada grupo de trabajo.

Cursos virtuales: Se pondrán a disposición de los estudiantes cursos y contenidos virtuales, que tendrán que desarrollar como requisito para poder avanzar en la metodología de sus trabajos.

Ejercicios y/o presentaciones en grupo: Se realizarán ejercicios para la socialización de los informes de avance, con el fin de desarrollar en los estudiantes las habilidades necesarias para comunicar los avances en la construcción del documento de trabajo.

5. Evaluación y calificación

El producto final para aprobar este curso será un **documento de avance del trabajo de grado (ver Anexo 1)[1],** que debe contener como elementos adicionales a los establecidos para aprobar el curso anterior: marco teórico, metodología, resultados y consideraciones éticas. Además, el documento debe estar presentado según las indicaciones de forma dadas en la "Guía documento de entrega de trabajo de grado" de la Facultad de Medicina, dentro de las que esta hacer uso de un gestor de referencias.

Esta asignatura tendrá **dos cortes, el primero corresponde al 40% y el segundo al 60% de la calificación final.**

En cada corte de notas (**9 de septiembre y 25 de noviembre**) un integrante de cada grupo de trabajo subirá el informe de avance al aula virtual en el sitio asignado.

Además, los grupos con directores o tutores externos, tendrán que recordarles enviar la calificación correspondiente, en la fecha de cada corte: (**9 de septiembre y 25 de noviembre**) al correo perezarlin@unbosque.edu.co, con el nombre de los integrantes del grupo.

¿QUÉ DEBO INCLUIR EN EL INFORME DE AVANCE EN CADA CORTE?

Primer corte 40%: 9 de septiembre de 2020

Revisiones de la Literatura: título, planteamiento del problema, objetivos, marco conceptual, protocolo de la revisión (pregunta. antecedentes, objetivos, métodos de búsqueda para la identificación de estudios (bases de datos, términos y algoritmo de búsqueda), criterios de selección de los estudios (tipos de estudios, participantes, intervenciones, medidas de desenlace, criterios de inclusión y exclusión), consideraciones éticas y referencias bibliográficas. **(ver rúbrica de evaluación)**

Reporte de caso: título, resumen, introducción, objetivo, metodología (diseño del estudio, población y muestra, criterios de inclusión y exclusión, operacionalización de variables, instrumentos de recolección de la información, métodos para el procesamiento de la información) aspectos éticos, referencias bibliográficas. **(ver rúbrica de evaluación)**

Estudio Epidemiológico: título, planteamiento del Problema, justificación, objetivos, antecedentes o introducción, marco conceptual, metodología (diseño del estudio, población y muestra, criterios de inclusión y exclusión, operacionalización de variables, instrumentos de recolección de la información, métodos para el procesamiento de la información) aspectos éticos, referencias bibliográficas. **(ver rúbrica de evaluación)**

[1] **Nota 1:** Es de aclarar, que hay trabajos de grado que ya tienen desarrollado la temática metodológica y que se encuentran en la recolección de datos para su respectivo análisis, por esta razón se les solicitará y evaluará a estos grupos de trabajo los avances y sugerencias dadas bien sea por el tutor externo o el profesor de aula. No se permitirá que los estudiantes entreguen productos ya evaluados en el semestre anterior, si es este el caso, tendrán nota de Cero (0).

Segundo corte 60%: 25 de noviembre de 2020

El informe de avance para el segundo corte, es el producto final de este curso y consiste en un documento de avance que incluye todo lo que se solicitó en el primer corte y adicionalmente, los resultados **(ver anexo 1).**

¿CÓMO SERÁ LA EVALUACIÓN EN CADA CORTE?

ESTUDIANTES CON DIRECTORES EN AULA:

Primer corte 40%: 9 de septiembre de 2020

- Ejercicios en clase, controles de lectura, presentaciones: 15%
- Informe de avance: 25%

Segundo corte 60%: 25 de noviembre de 2020

- Ejercicios en clase, controles de lectura, presentaciones: 20%
- Informe final: 40%

ESTUDIANTES EN GRUPO DE INVESTIGACIÓN:

Primer corte 40%: 9 de septiembre de 2020

Informe de avance: Debe contener como mínimo problema, justificación, objetivos, marco teórico y metodología

- 30% calificación del director o tutor en el grupo de investigación y
- 10% calificación del docente de aula.

Segundo corte 60%: 25 de noviembre de 2020

Informe final:

- 40% calificación del director o tutor en el grupo de investigación y
- 20% calificación del docente de aula.

6. Cronograma

Semana/Sesión	Actividades Independientes de Aprendizaje	Actividades de Aprendizaje	Tema
1. Julio 15	Revisión del programa del curso.	Presentación del syllabus de la asignatura.	Introducción al curso
2. Julio 22	Preparación socialización de los avances alcanzados por cada grupo en el semestre anterior. Elaboración de la sección de consideraciones Éticas del estudio.	Presentación de los estudiantes	Plan de trabajo con cada grupo
3. Julio 29	Curso revisiones sistemáticas: Module 1: Introduction to conducting systematic reviews	Certificación de participación https://training.cochrane.org/interactivelearning	Envío de la certificación
4. Agosto 5	**Lectura:** Otras Revisiones de la literatura, por ejemplo: • Rapid Reviews • Scoping Review • Umbrella Reviews	https://methods.cochrane.org/rapidreviews/sites/methods.cochrane.org.rapidreviews/files/public/uploads/cochrane_rr_-_guidance-23mar2020-v1.pdf https://reviewersmanual.joannabriggs.org/.	Presentación de los estudiantes. Diferencias entre revisiones sistemáticas y otras revisiones: Rapid Reviews, Scoping Review, Umbrella Reviews, etc
5. Agosto 12	Curso revisions sistemáticas: Module 2: Writing the review protocol	Certificación de participación https://training.cochrane.org/interactivelearning	Envío de la certificación

Semana/Sesión	Actividades Independientes de Aprendizaje	Actividades de Aprendizaje	Tema
6. Agosto 19	Elaboración del protocolo de su revisión de la literatura	**Tutoría**	Protocolo de una revisión sistemática
7. Agosto 26	Plataforma PROSPERO	**Tutoría** https://www.crd.york.ac.uk/prospero/	Registro de protocolos de revisiones sistemáticas
8. Septiembre 2	Socialización del protocolo	**Tutoría** Presentación de los estudiantes	Protocolo de una revisión sistemática
9. Septiembre 9	**Subir al aula virtual el primer informe de avance**	**Primer Informe de Avance**	**Primer corte de asignaturas (40%)**
10. Septiembre 16	Retroalimentación al primer informe de avance	**Tutoría**	Retroalimentación al primer informe de avance
11. Septiembre 23	Curso revisiones sistemáticas Module 3: Searching for studies	-Certificación de participación https://training.cochrane.org/interactivelearning	Envío de la certificación
12. Septiembre 30	Curso revisiones sistemáticas Module 4: Selecting studies and collecting data	-Certificación de participación https://training.cochrane.org/interactivelearning	Envío de la certificación
13. Octubre 7	Socialización de los estudios seleccionados y de los datos recolectados	**Tutoría**	Presentación de los estudiantes
14. Octubre 14	**Lectura:** Revisión las principales listas de chequeo empleadas en MBE	PRISMAhttp://www.prisma-statement.org/ Strobe statement Consort statement https://www.equator-network.org/	Presentación de los estudiantes Revisión las principales listas de chequeo empleadas en MBE.
15. Octubre 21	Curso revisiones sistemáticas Module 5: Introduction to study quality and risk of bias	-Certificación de participación https://training.cochrane.org/interactivelearning	Envío de la certificación
16. Octubre 28	Evaluación de la calidad de los estudios	**Tutoría**	Evaluación de la calidad de los estudios
17. Noviembre 4	Module 6: Analysing the data	-Certificación de participación https://training.cochrane.org/interactivelearning	Envío de la certificación
18. Noviembre 11	Análisis de los datos	**Tutoría**	Análisis de los datos
19. Noviembre 18	Module 7: Interpreting the findings	-Certificación de participación https://training.cochrane.org/interactivelearning	Envío de la certificación
16. Octubre 28	Interpretación de los resultados	**Tutoría**	Interpretación de los resultados
20. Noviembre 25	**Subir al aula virtual el informe final**	**Informe Final**	**Segundo corte de asignaturas (60%)**
21. Diciembre 2	**Retroalimentación al informe final y Entrega de Notas**		

7. Bibliografía Básica y Complementaria

Bibliografía Básica:

1. Supino Phyllis, Borer Jeffrey. Principles of Research Methodology. A Guide for Clinical Investigators. Springer. 2012.
2. Gough, David; Oliver, Sandy; Thomas, James. An introduction to systematic reviews. 2012.
3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
4. Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Reviewer's Manual. JBI, 2020. Available from : https://reviewersmanual.joannabriggs.org/. https://doi.org/10.46658/JBIRM-19-01
5. Londoño, J. (2004). Metodología de la investigación epidemiológica. 3° Edición. Editorial El Manual Moderno.
6. Sampieri RH, Collado CF, Baptista P. Metodología de la investigación. Sexta edición. Mc Graw Hill. México 2014
7. Álvarez-Gayou, J. L. (2003). Cómo hacer investigación cualitativa. Fundamentos y metodología. Cáp. 3: Marcos Referenciales Interpretativos (Vol. 2, No. 003). México: Paidós
8. Milton S. (2011) Estadística para Biología y ciencias de la salud. 3er edición McGraw- Hill, Interamericana. QH323 M662 Disponible Ebook

Bibliografía complementaria:

1. Hernández-Ávila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. Salud Pública Mex. 2000; 42(2):144-54. 4.
2. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. Salud Pública Mex. 2000; 42(4):337-48. 7.
3. Castañeda, M., Cabrera, A., Navarro, Y. & Vries, W. (2010). Procesamiento de datos y análisis estadísticos utilizando SPSS. Un libro práctico para investigadores y administradores educativos. Rio Grande do Sul: Edipucrs.
4. Visauta, B. (2009). Análisis estadístico con SPSS 14: estadística básica (3a. ed.). Madrid: McGraw-Hill.
5. Gordis L. (2005) Epidemiología. Elsevier.3ra Ed. Disponible Biblioteca Juan Roa Vásquez UBosque WA105 G67E
6. Causality. ERIC Notebook. Epidemiological Research & Information Center. University of North Carolina, School of Public Health Department of Epidemiology. Sept / Oct 2001.
7. Hernández, B. & Velasco, H. (2000). Encuestas transversales. Salud Pública de México, 42 (5), 447-455.
8. Moore, D. (2005). Análisis de distribuciones. En D. Moore, Estadística aplicada básica (2a ed.) (pp. 3-53). Barcelona: Antoni Bosch editor.
9. Morales, P. (2009). Capítulo 1: Organización de los datos y representaciones gráficas. En P. Morales, Estadística aplicada a las ciencias sociales (pp. 23-63). Madrid: Universidad Pontificia Comillas.

10. Restrepo, C. & Sánchez, R. (1998). Cálculo del tamaño de la muestra en Psiquiatría y Salud Mental (principios básicos para su estimación). Rev. Col. Psiquiatría, 27 (2), 131-142.

11. Venegas, C. (2011). La investigación cualitativa: un importante abordaje del conocimiento para enfermería. Revista Colombiana de Enfermería, 6 (6), 128-142.

12. Rebagliato M, Ruiz I, Arranz M. Metodología de la Investigación en Epidemiología. Díaz de Santos. 1996

13. Troncoso-Pantoja, C, Amaya-Placencia, A (2017) Entrevista: guía práctica para la recolección de datos cualitativos en investigación desalud / Interview: a practical guide for qualitative data collection in health research Revista de la Facultad de Medicina. 65(2):329-332

14. Wayne D (2002) Bioestadística base para el análisis de las ciencias de la salud, John Willey and Sons-Limusa Wiley,

15. Woolf, N. H., & Silver, C. (2017a). Qualitative analysis using ATLAS.ti: the five-level QDA method. Abingdon, Oxon ; New York, NY: Routledge.

16. Woolf, N. H., & Silver, C. (2017b). Qualitative analysis using NVivo: the five-level QDA method. New York: Routledge

8. Anexo 1: Contenido Documento Final (a presentarse para el segundo corte – 25 de noviembre)

El documento final de avance para aprobar el curso Investigación en Salud II, debe incluir los siguientes elementos adicionales a los presentado para aprobar el curso anterior:

– **MARCO TEÓRICO**: El marco teórico es el punto de partida para construir el marco conceptual, es la revisión de los conocimientos previos respecto al fenómeno y/o procesos que se requiere estudiar, lo mismo que el estado actual y sus perspectivas teóricas. El marco teórico define y orienta en parte y en todo el trabajo, las nociones de cada uno de los conceptos que estamos manejando. Cuando usamos un término, es necesario aclarar qué entendemos por ese término, a qué nos referimos, desde el punto de vista de cuál(es) autor(es/as), y con qué formas y métodos, etc. Así mismo, si es un estudio que requiere una fundamentación teórica como es el caso de algunos estudios cualitativos, es importante ubicar el tema dentro de una teoría o teorías que servirán de fundamentación y orientación para el desarrollo del trabajo, tanto en el aspecto científico, tecnológico, como metodológico.

  En revisión narrativa o literaria: Los antecedentes teóricos se refieren a la recopilación y presentación de los enfoques o resultados de teorías e investigaciones que han abordado directa o indirectamente el problema que preocupa investigar, lo cual posibilita tener una o varias ideas de las definiciones y percepciones que tienen otros estudiosos del mismo problema. Es un repaso y reconstrucción del trabajo ya realizado por otros y representa una de las formas más sencillas (y, por lo demás, obligatoria) de economizar esfuerzos en investigación.

  Es importante tener en cuenta que, si su trabajo de grado pertenece a un estudio que hace parte de un grupo de investigación, se debe indicar como se llama el proyecto en forma general o si sigue una línea de investigación especial, con la que esté estrechamente vinculada. En este caso, deben indicarse por medio de una descripción cronológica, los hallazgos previos más importantes y significativos. Se entiende entonces que la investigación actual pretende continuar en esa dirección.

- METODOLOGIA: La metodología se refiere, en general, a los criterios y procedimientos que guían el trabajo para alcanzar la verificación de la hipótesis o solución del problema planteado. Por otro lado, la técnica se refiere a un conjunto de reglas y operaciones para el manejo de los instrumentos que auxilia a los individuos en la aplicación de los métodos. Cuando se realiza una investigación, la técnica debe adecuarse al método que se utiliza. En este apartado se deberá indicar el camino que se pretende seguir para alcanzar los objetivos del proyecto.
- TIPO DE ESTUDIO: estudios cualitativos, cuantitativos, epidemiológicos, revisiones narrativas o de literatura.

– POBLACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES: corresponde a la descripción de las características generales y/o particulares de las unidades de análisis. Se pueden describir también los criterios de inclusión y exclusión, para la integración de las

muestras, si es el caso (para estudios cualitativos y cuantitativos). En revisiones narrativas o literarias, se debe mencionar que bases de datos fueron revisadas, los algoritmos de búsqueda empleados y las categorías seleccionadas, entre otras.

- DEFINICIÓN DE VARIABLES: hace referencia a la operacionalización y clasificación de las variables según su naturaleza y niveles de medición, lo que guiará la selección de los análisis estadísticos pertinentes.
- INSTRUMENTOS O HERRAMIENTAS: se describe los instrumentos usados para la obtención de la información o de los datos, según el caso.
- PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS: corresponde a la descripción de los procedimientos específicos que se llevarán a cabo para realizar el estudio. Por ejemplo, describir el proceso para captar la información, proceso de análisis e integración de esta, etc.
- PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS: corresponde a la descripción de los métodos que se van a utilizar para el análisis de datos y el software que se usará. Ejemplo: en el caso de estudios cuantitativos, se mencionarán los métodos estadísticos y el programa que se va usar para el procesamiento de los datos (EPIINFO, SPSS, R, RStudio). En estudios cualitativos, las fases del estudio y el programa que se usará para analizar los datos (NVivo, Atlas T)
- PROTOCOLO PARA UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA: Antecedentes, objetivos, algoritmos de búsqueda, pregunta de investigación, bases de datos consultadas, los términos o descriptores de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, los criterios para evaluar la calidad de los estudios y los métodos para extracción y análisis de datos.
- CONSIDERACIONES ÉTICAS: se debe tener en cuenta la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud que incluye: clasificación del riesgo ético; explicación de las consideraciones éticas específicas que se tuvieron en cuenta desde el momento de contactar a las/os participantes, durante la recolección de información, durante el análisis de la misma y dentro de la presentación de resultados.

Importante: es de aclarar que sí se trata de un estudio cuantitativo, debe determinar tipo y diseño de estudio, definiciones operacionales, variables, universo o población de referencia, selección y tamaño de la muestra, criterios de inclusión y de exclusión, hipótesis (si aplica), técnicas de recolección de información y rigor científico.

-Si es un estudio cualitativo, plantear el tipo y diseño de estudio, la unidad de muestreo o de análisis[2]; los criterios de inclusión y exclusión, el número de participantes[3], las técnicas de recolección de información, los tópicos de exploración y la forma como se realizó el análisis de la información.

[2] Nota 2: **Unidad de análisis**: Corresponde a quién es objeto de interés en la investigación: niños/as, mujeres adultas, adolescentes, estudiantes universitarios, hombres de la tercera edad, etc.). **Unidad de muestreo:** Corresponde a la entidad básica a través de la cual se llega a la unidad de análisis). Por ejemplo: En el caso de estudios de estudios para conocer las relaciones interpersonales entre progenitores e hijos/as, se puede trabajar con hogares como unidad de muestreo e individuos de dichos hogares, como unidad de análisis. En las revisiones de la literatura la unidad de análisis serán los artículos.

[3] Nota 3: En estudios cualitativos el muestreo se centra más en las experiencias, los acontecimientos y situaciones que en la cantidad de personas participantes. Por esta razón, para la investigación cualitativa no se requiere gran número de participantes, solo se necesita que la o el investigador se interese por seleccionar a sujetos capaces de proporcionar una amplia información sobre la experiencia o situaciones que estudian […]. En los estudios de caso, se puede utilizar sólo un sujeto y no son inusuales los estudios con 6 a 10 sujetos […] el centro del estudio se encuentra más en la calidad de la información obtenida de la persona, situación o suceso, que en el número de participantes […] éste es adecuado cuando la o el investigador tiene plena comprensión de la información o se alcanza la saturación de los datos; la saturación de los datos se da cuando las personas adicionales no proporcionan información nueva, solo se repiten los datos recogidos con anterioridad. Vanegas BC. La investigación cualitativa: un importante abordaje del conocimiento para enfermería. Revista Colombiana de Enfermería. 2011; 6 (Año 6):128-142.

Universidad el Bosque
Facultad de Medicina
Formación para la Investigación
Proceso de formalización de trabajos de grado con directores externos (UEB y/o UEB)

Apreciado(a) investigador(a).

Reciba un cordial saludo.

Desde las asignaturas de Formación para la investigación, agradecemos por su colaboración en el proceso acompañamiento de los estudiantes de medicina como director de trabajo de grado y valoramos su disposición e interés en la formación académica.

A continuación, le presentamos los aspectos generales que el Programa de Medicina ha definido para la elaboración del trabajo de grado de sus estudiantes y además anexamos la información específica a desarrollar en séptimo semestre.

En primera instancia el proceso cuenta con el apoyo de dos docentes de la universidad por cada cohorte de estudiantes, quienes realizarían un acompañamiento paralelo. Para la cohorte de los estudiantes que trabajarán con usted, estos docentes y sus datos de contacto son:

Bibiana Pérez Hernández – perezarlin@unbosque.edu.co

Jeadran Malagón – jnmalagon@unbosque.edu.co

Se espera que se realice una comunicación periódica (dos a tres veces al semestre) para conocer la evolución del trabajo y así mantener la calidad del proceso formativo del estudiante. Principalmente nos comunicaremos para dar a conocer los contenidos curriculares cada semestre y coordinar la asignación de notas, no obstante estamos atentos a cualquier requerimiento que usted tenga a lo largo de todo el proceso.

En segunda instancia, aclaramos los roles a desempeñar en este proceso: los investigadores como usted que desde grupos de investigación guían los trabajos de grado de estudiantes de pregrado se les llamará: **Director externo** y a los docentes de las asignaturas que acompañamos el proceso se les llamará: **Docente de aula o Asesor metodológico**. La intención de esta denominación es ratificar y esclarecer los roles asignados en esta modalidad de acompañamiento académico y sus alcances legales de relación con la Universidad El Bosque.

En tercera instancia, la evaluación de los estudiantes, esta compartida entre usted y los docentes de aula. La asignación se realizará de la siguiente manera:

- Para directores de trabajo de grado vinculados a la Universidad El Bosque como docentes investigadores: **70% de la nota asignada por el director de trabajo de grado y 30% de la nota asignada por el docente de aula.**
- Para directores de trabajo de grado vinculados a otras entidades: **50% de la nota asignada por el director de trabajo de grado y 50% de la nota asignada por el docente de aula**.

La nota obtenida deberá ser enviada por usted **(Director externo)** desde su correo electrónico al Docente de aula (Asesor metodológico) que acompaña el proceso.

En cuanto a la entrega del trabajo, este debe ser entregado dos veces al semestre (cada corte de notas) los estudiantes deberán subir al Aula virtual de la asignatura el documento de avance del trabajo en cada corte. Así mismo, la retroalimentación estará a disposición de los estudiantes, quienes deberán compartirla con usted para que su revisión dentro del proceso de acompañamiento al trabajo de grado.

Para mayor detalle del proceso se extiende la invitación a consultar los lineamientos de Formación para la investigación de la Facultad de Medicina (Apartado sobre pregrado) y los anexos correspondientes a generalidades y proceso de evaluación:

- **Anexo 1. Lineamientos formación para la investigación Facultad de Medicina Universidad El Bosque: Este lo podrá encontrar en la siguiente dirección web:**

https://www.unbosque.edu.co/sites/default/files/2019-04/Lineamiento%20Facultad%20de%20medicina.pdf

- **Anexo 1:** Informativo

- **Anexo 2:** Carta para firmar por parte del director de trabajo de grado

Una vez haya leído los materiales le agradecemos diligenciar la carta de vinculación como director de trabajo de grado (Anexo 2) y enviarla directamente a nuestros correos.

De antemano reiteramos nuestro agradecimiento de su disposición y colaboración.

A.M. Bibiana Pérez Hernández
Coordinador y Docente
Investigación en salud I
Facultad de Medicina

Jeadran Malagón Rojas
Docente
Investigación en salud I
Facultad de Medicina

ANEXOS:

Anexo 1. Generalidades sobre la elaboración del trabajo de grado y actividades de aprendizaje y evaluación compartida

El trabajo se desarrolla en el espacio académico de un grupo de asignaturas que se cursan de VI a X semestre enmarcadas en lo que la Universidad define como ***Formación para la Investigación*** y que tienen una carga académica de 2 crédito semestral para la Introducción a la Investigación y de 1 crédito semestral para las asignaturas de investigación de VII a X semestre. En el sistema de créditos de la Universidad esto equivale a 2 horas de trabajo presencial y otras 2 horas de trabajo no presencial a la semana. Le recomendamos tener en cuenta lo anterior en la planeación de los objetivos, cargas y cronograma de las actividades que se desarrollarán en el trabajo.

Durante este proceso de cinco semestres su labor será guiar y acompañar al estudiante en la elaboración de su trabajo de grado hasta la entrega en X semestre.

El esquema general de los contenidos a desarrollar por semestre en el trabajo de grado es:

Semestre	Asignatura	Contenido a desarrollar
VI	Introducción a la investigación	Contenidos generales de investigación Contacto con los grupos de investigación Propuesta tema de investigación
VII	Investigación en salud I	Formalización de grupos de trabajo Definición Problema, pregunta y Objetivos
VIII	Investigación en salud II	Definición marco teórico y metodología
IX	Investigación en salud III	Recolección de datos y Análisis de la información Presentación de Resultados
X	Investigación en salud IV	Elaboración de la Discusión Entrega de Informe final

- Es importante aclarar que en caso de que los estudiantes realicen el trabajo en un tiempo menor al estipulado en la anterior tabla, pueden presentar el resultado final cuando lo consideren, siempre y cuando usted como **Director externo** del trabajo lo apruebe.

Se espera que las actividades planeadas contemplen al menos los siguientes aspectos

- **Actividad de primer corte**: un documento de avance acorde a los objetivos de aprendizaje del semestre, al cual se asignará un porcentaje de 40% de la nota total (Asignada entre director y docente de aula). Entre los semestres 7 y 10, es fundamental que en este primer documento se evidencien los cambios y modificaciones sugeridas en el semestre inmediatamente anterior. El documento de avance debe atender los lineamientos de la "Guía de forma documento TG Medicina" y se recomienda que la nota asignada esté acompañada de una rúbrica de evaluación según la modalidad de trabajo de grado (artículo, investigación cualitativa, investigación epidemiológica o revisión de la literatura).

- **Actividad de segundo corte:** documento final que deberá dar cuenta del alcance de los objetivos de aprendizaje del semestre (Se espera que también tenga su respectiva rúbrica de soporte), con un valor porcentual de 60% (Asignada entre director y docente de aula). Este documento deberá ser ampliamente comentado por los docentes de aula, de manera que los alumnos y tutores externos encuentren en este un insumo para avanzar durante el primer corte del siguiente semestre.
- **Presentación semestral de avances del trabajo de grado:** de acuerdo con los contenidos de cada semestre y los avances particulares de cada cohorte, al finalizar cada periodo académico se podrá solicitar que los grupos de trabajo realicen una presentación pública de sus avances.
- **Particularidades del X semestre:** en décimo semestre deben entregarse el trabajo de grado sin excepción. Sin embargo, debido a las particularidades del calendario académico de los estudiantes que cursan este semestre, es muy importante planear el proceso de entrega de forma anticipada. Es decir, lo estudiantes comienzan el desarrollo de la asignatura un mes después debido a su rotación en medicina legal y deben terminar dos semanas antes para preparar su proceso de entrada al año de internado.

Es importante recordar que se recomienda que los estudiantes se vinculen a grupos externos durante el primer año del proceso de formación para la investigación, es decir en el 6 y 7 semestre. A partir del segundo año del proceso la vinculación de nuevos grupos en esta modalidad compromete a director y estudiantes a trabajar aceleradamente para garantizar el alcance de los objetivos de aprendizaje de cada uno de los cinco semestres y la culminación a tiempo.

Anexo 2: Carta de vinculación como director

Bogotá, enero de 2020

Doctora
Bibiana Pérez Hernández
Coordinadora de Investigación en Salud I
Facultad de Medicina
Universidad El Bosque

Asunto: carta de vinculación como director de trabajo de grado

Me permito informarle mi interés en dirigir el trabajo de grado de los estudiantes Daniela Vera Palacios identificada con la cédula 1020844243, Isabella Victoria Buitrago identificada con la cédula 1020844251, Ingrid Juliana Bedoya Rodríguez identificada con la cédula 1075690166 y Karol Gabriela González Ipuz identificada con la cédula 1003815042 de VII semestre del programa de medicina y que se encuentran matriculados en la asignatura de Investigación en salud I.

Estos estudiantes manifiestan interés en el tema "Zika y Glioblastoma", del cual manifiesto tener el conocimiento adecuado para orientarlos, así como la disposición de tiempo para llevar a cabo el proceso.

En caso de ser aprobada esta solicitud, acepto participar y cumplir con los compromisos propios de la dirección del trabajo de grado y entiendo que esto no genera ningún compromiso contractual de la Universidad El Bosque hacia mí. Además del desarrollo del producto final, entiendo que incluye los requerimientos relacionados en la comunicación "Proceso de formalización de trabajos de grado con directores externos (UEB y o UEB)" y sus anexos.

Cordialmente,

Maria Angelica Calderon Pelaez
Correo electrónico: mcalderon@unbosque.edu.co
Teléfono:
Grupo de investigación de Virología

SEMILLERO DE INVESTIGACIÓN VIROLOGÍA.
ESTUDIANTES: Isabella Victoria Buitrago.
Karol Gabriela González.
Daniela Vera Palacios.
Ingrid Juliana Bedoya.
Facultad de Medicina, VIII semestre.
Investigación en salud II
Dirección del trabajo: María Angélica Calderón. MSc
Laboratorio de Virología, Universidad El Bosque

VIRUS DEL ZIKA COMO VIRUS ONCOLÍTICO EN EL TRATAMIENTO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME

ÍNDICE

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 2
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 3
JUSTIFICACIÓN 4
TIPO DE ESTUDIO 4
ESTRUCTURA DEL MARCO TEÓRICO 4
MARCO CONCEPTUAL 7
BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS TUMORALES Y EL CÁNCER 7
Biología de las células tumorales 7
Generalidades del microambiente tumoral 9
Generalidades de la inmunovigilancia tumoral 10
Las CSC y la progresión tumoral 11
GENERALIDADES DEL GLIOBLASTOMA 11
Biología del Glioblastoma Multiforme (GBM) 12
Epidemiología y factores de riesgo 15
Presentación clínica y diagnóstico 18
Tratamiento de los GBM 19
Tratamiento de gliomas con virus oncolíticos 21
VIRUS DEL ZIKA (ZIKV) 21
Introducción 21
Historia y epidemiología del ZIKV 22
Transmisión 23
Transmisión vectorial 24
Transmisión no vectorial 24
Características y patogénesis del ZIKV 25
Cuadro clínico de la infección por ZIKV 27

Comentado [1]: pongan el nombre completo y luego la sigla, ya que en el índice las cosas deben tener la mayor claridad posible

Síntomas leves 28
Complicaciones neurológicas 28
Síndrome de Guillain Barré 28
Otras complicaciones asociadas al ZIKV 29
Anormalidades congénitas asociadas al ZIKV 29
Diagnóstico 30
Tratamiento y prevención 32

GENERALIDADES Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE ALGUNOS VIRUS ONCOLÍTICOS 35
Historia de los VO 35
Características de los VO 36
Mecanismo de acción de los VO 38
Virus con propiedades oncolíticos naturales, utilizados como terapia anticáncer 41
Virus genéticamente modificados, utilizados como viroterapia anticáncer 41
Ventajas y desventajas del uso de VO como terapia antitumoral 41
Limitaciones del uso de VO como terapia antitumoral 41
Virus oncolíticos y sistema inmune 42
VO y activación de la respuesta inmune innata y adaptativa 42
VO y modulación del microambiente tumoral 43

PROTOCOLO DE LA REVISIÓN 43
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 43
ANTECEDENTES 43
OBJETIVOS 44
General 44
Específicos 45
METODOS DE BUSQUEDA 45
Bases de datos utilizadas 45
Términos utilizados 45
Algoritmo de búsqueda 45
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS 46
Criterios de inclusión 46
Criterios de exclusión 46

BIBLIOGRAFÍA 46

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los glioblastomas multiformes representan entre el 12% y el 15% de las neoplasias intracraneales, siendo los tumores más frecuentes del sistema nervioso central (SNC).

Estos tumores agresivos, están clasificados según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en grado IV con mal pronóstico (1, 2), puesto que solo el 33% de los pacientes sobrevive al año y solo el 5% de estos llegan a vivir más de cinco años tras el diagnóstico (3).

Es importante destacar que los glioblastomas pueden comprometer cualquier estructura neuroanatomía, sin embargo, en adultos típicamente se presenta en los hemisferios cerebrales, mientras que en niños es común su presencia en la fosa posterior (3). Este tipo de tumores tiene un crecimiento infiltrativo extremadamente rápido e histológicamente están compuestos de células que tienen una alta variabilidad morfológica (3). Independientemente del tipo de glioblastoma, el origen tumoral se da a partir de la célula glial, sin embargo, este puede originarse sobre tejido glial astrocitario, oligodendroglial o ependimario (1).

Actualmente, el tratamiento del glioblastoma multiforme es una combinación de diferentes modalidades como la resección del tumor, quimioterapia y radiación (4). Durante los años, se han realizado algunos avances en los tratamientos antes mencionados, sin embargo, la tasa de supervivencia media en los pacientes es de solo 15 meses (5). Esto demuestra una eficacia limitada de las estrategias de ataque tumoral implementadas debido a la alta tasa de recurrencias, al deterioro neurológico (4), y a la resistencia de las células cancerosas a fármacos antitumorales (6).

Por lo anterior, se ha hecho evidente la necesidad de implementar nuevas opciones de tratamiento, en los que la biología molecular y la inmunología han adquirido un gran protagonismo, convirtiéndose en la principal esperanza de incrementar la supervivencia de los pacientes con estos tumores (7). Una de las terapias que ha tenido una investigación creciente en los últimos años es el uso de agentes virales con capacidades replicativas y líticas en células tumorales, conocidos como virus oncolíticos (7). Dentro de este selecto grupo de virus se encuentran los Adenovirus, el virus Herpes Simplex, algunos Rotavirus y Paramixovirus, entre otros (8), varios de los cuales ya tienen candidatos terapéuticos aprobados para su uso en tumores específicos o se encuentran en diferentes fases de ensayo clínico, como el T-Vec de Herpes Simplex y el Onyx-15 de Adenovirus, respectivamente (9).

De forma interesante, algunos investigadores hablan del virus del Zika (ZIKV) como un posible virus oncolítico para tumores de SNC, debido al tropismo del virus por células inmaduras o indiferenciadas de tipo neuro-glial, típicas de estos tipos de tumores (7, 10).

Por lo tanto, y dada la circulación del ZIKV en Colombia desde el año 2016, el cual continúa siendo un problema de salud pública en el país; es necesario seguir estudiando sus características neurotrópicas, es decir, la afinidad que tiene éste virus principalmente por el tejido nervioso, y dilucidar si la alta afinidad del virus por células inmaduras de tipo nervioso puede ser útil para el tratamiento de glioblastomas,ya que según estudios el virus se replica en las células tumorales y genera lisis en ellas (7).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El neurotropismo específico para células inmaduras del SNC que exhibe el virus del Zika (ZIKV) podría ser una herramienta útil y eficaz para tratar tumores del SNC como el glioblastoma multiforme?

JUSTIFICACIÓN

Los glioblastomas son tumores altamente agresivos, compuestos a nivel histológico por células de alta variabilidad morfológica, con actividad mitótica elevada, proliferación microvascular severa, hiperplasia endotelial; micro trombos intravasculares, y necrosis extensas de carácter isquémico o en forma de pseudo empalizadas (3). Estos tumores cerebrales son comunes en adultos, con una tasa de supervivencia de aproximadamente 15 meses después del tratamiento agresivo del tumor que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia (5). La resistencia al tratamiento y la baja tasa de supervivencia parece deberse a la presencia de células stem cancerígenas (CSC) en el glioblastoma, las cuales tienen un potencial de autorrenovación ilimitado, y un fenotipo muy similar a las células stem embrionarias -CSE- (11).

Dentro del grupo de CSE se encuentran las células neuroprogenitoras (NPC), las cuales en el proceso del desarrollo cerebral se convertirán en neuronas maduras o en células gliales (astrocitos, microglia u oligodendroglia) (12). De forma importante, estas células NPC parecen ser uno de los blancos de infección más importantes para el ZIKV (10), razón por la cual se evidencian anormalidades y daño cerebral en niños cuya madre fue infectada durante su proceso gestacional (13).

Lo anterior indicaría que es posible aprovechar el tropismo del ZIKV y su capacidad replicativa y lítica para tratar tumores del SNC, convirtiéndolo en un candidato a virus oncolítico. Por esta razón, el presente estudio revisará la patogénesis del virus y su tropismo e intentará buscar en esa información las razones por las cuales este se podría convertir en una herramienta útil para el tratamiento de glioblastomas en pacientes que tengan este tumor cerebral.

TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática de literatura.

Las revisiones sistemáticas son resúmenes claros y estructurados de la información disponible en diferentes bases de datos orientada a responder una pregunta clínica específica. En las revisiones sistemáticas el método más utilizado son los metanálisis, que corresponden a un análisis estadístico de los resultados de estudios independientes que generalmente intenta producir un estimador único del efecto de la intervención estudiada. (20)

ESTRUCTURA DEL MARCO TEÓRICO

- Biología de las células tumorales y del sistema nervioso central.
- Generalidades de los Glioblastomas.
- Generalidades del ZIKV
- Descripción de la patogénesis y del tropismo del ZIKV en diferentes tejidos y sus efectos en tejido nervioso en diferentes grupos etarios.
- Generalidades y mecanismos de acción de algunos virus oncolíticos

- Posibilidades del ZIKV como virus oncolítico en modelos *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*.

VARIABLE	DEFINICIÓN DESDE LA LITERATURA	RELACIÓN DE VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Infección por el virus del ZIKA	Es una enfermedad viral autolimitada, cuyo vector es el mosquito Aedes Aegipty, que se caracteriza por un cuadro de leve intensidad y evolución benigna, caracterizada por fiebre, cefalea, erupción cutánea maculopapular pruriginosa, entre otros, con posibles complicaciones asociadas al SNC, principalmente microcefalia, y Síndrome de Guillain-Barré (14)	Independiente	Cualitativa	Escala Nominal
Glioblastoma Multiforme	Es un tumor del SNC, que surge a partir de la glia, es el más frecuente de los tumores primarios del SNC. Puede ser primario (lesión tipo II), que se manifiesta tardíamente con una media de 55 años y una historia clínica de corta duración o puede ser secundario, que afecta	Independiente	Cualitativa	Escala Nominal

	principalmente a personas jóvenes con una media de 40 años y es un glioblastoma, originado de la progresión histológica de una lesión de menor grado (II,III) hasta grado IV.(1)			
Curación	Puede definirse como el conjunto de procedimientos para tratar una enfermedad , o también a un resultado favorable en cuanto al restablecimiento del estado de salud del paciente que recibe un tratamiento(16)	Dependiente	Cualitativa	Escala de razones
Mejoría	Se define como el alivio o mejora que se produce en el transcurso de una enfermedad o de un proceso doloroso en el cual hay un progreso de una cosa que está en condición no tan favorable hacia un estado mejor (17)	Dependiente	Cualitativa	Escala ordinal
Persistencia	Se define como mantenerse constante o firme en algo, o que dure por largo tiempo, en este contexto, que se	Dependiente	Cualitativa	Escala ordinal

	mantenga una enfermedad o que esté presente y firme a pesar del tratamiento. (18)			
Empeoramiento	Se define como deterioro, decadencia, cambio de mal a peor o agravamiento de algo, en este caso de una enfermedad o una condición, en otras palabra, hacer que aquel o aquello que ya era o estaba malo, sea o se ponga peor (19).	Dependiente	Cualitativa	Escala ordinal

MARCO CONCEPTUAL

BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS TUMORALES Y EL CÁNCER

El cáncer es una enfermedad que tiene como característica la desregulación del comportamiento celular. Así, la homeostasis del tejido se ve comprometida cuando las células adquieren atributos oncogénicos, sus funciones supresoras de tumores se ven comprometidas, hay una evasión de la arquitectura del tejido fisiológico y las interacciones con el microambiente celular permiten que las células malignas o anormales escapen de los mecanismos de control y regulación de un organismo. Por lo tanto, las células cancerígenas mantienen una proliferación ilimitada, prosperan en condiciones que impiden la supervivencia celular normal y se propagan a sitios distantes a través del proceso de metástasis (22).

Biología de las células tumorales

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis (22). El cáncer es de origen monoclonal, es decir que comienza a partir de una única célula aberrante que escapa a los controles celulares de corrección, y logra

proliferar, generando conjuntos de células aberrantes, en un proceso que puede conllevar años (23).

EL proceso anterior típicamente sucede cuando se presentan alteraciones en el material genético celular conocidas como mutaciones, las cuales se dan de forma acumulativa, confiriendo a las células una capacidad proliferativa mayor a la normal, y las células hijas conservan estas mutaciones por lo que son llamadas clones (22). Asimismo, las células cancerosas se someten a selección clonal, puesto que las células clonales también acumulan mutaciones difiriendo de las células originales (24); rondas sucesivas de mutaciones y la expansión selectiva de estas células genera como resultado la formación de masas tumorales (25) .

Normalmente las células del sistema inmune son capaces de detectar y eliminar estas células mutantes en un proceso denominado inmunovigilancia tumoral, sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y desarrollar una neoplasia. Así, en las células normales se han descrito una serie de genes denominados protooncogenes los cuales están relacionados con el crecimiento y proliferación de las células no tumorales, no obstante, cuando estos se encuentran mutados se les conoce como oncogenes, cambiando la tasa proliferativa de las células (22). Algunos oncogenes se sobre expresan en varios tipos de neoplasias como el K-ras y N-ras, el erb-B-2, el c-myc el c-fos y otros. De forma especial, el oncogén - erbB2, se encuentra activado en el 30% de los cánceres mamarios y está relacionado con mayor agresividad tumoral, mayor compromiso axilar y menor tasa de sobrevida (26).

El desarrollo de tumores también puede darse por la aparición de mutaciones en los genes supresores de tumores, lo que genera una pérdida de su función y en la de las proteínas que codifican, ocasionando una falla en los mecanismos de control y reparación internos de la célula, permitiendo su proliferación y crecimiento descontrolados, además de la acumulación de nuevas mutaciones, así, la tumorigénesis es un proceso de múltiples pasos que reflejan las alteraciones genéticas que impulsan la transformación progresiva de células normales en derivados altamente malignos. (27).

Dicho en otras palabras, se cree que en una célula normal diariamente suceden al menos 20.000 eventos que dañan el ADN y cerca de 10.000 errores de replicación, sin embargo gracias a los mecanismos de reparación de ADN que tienen las células, estos errores tienden a ser resueltos en un proceso que involucra la activación de los genes de reparación de ADN. Cuando ocurren mutaciones en estos genes, las proteínas que codifican pierden su función normal generando una mayor sensibilidad celular a agentes que afectan el ADN y a la adquisición y acumulación de nuevas mutaciones que favorecen la carcinogénesis (22).

Las mutaciones de los genes responsables de la carcinogénesis pueden ser heredadas o ser adquiridas de novo (mutaciones somáticas) bien sea como una consecuencia a la exposición a sustancias ambientales (carcinógenos) o agentes biológicos (virus oncogénicos) (22;26). Así, el 80% de los cánceres no hereditarios se deben a la exposición ambiental, dada la gran cantidad de carcinógenos químicos y físicos existentes y los distintos tipos de cánceres que promueven. Por ejemplo: el cigarrillo predispone al cáncer de pulmón y de vejiga, las aminas aromáticas al cáncer de vejiga, la aflatoxina al cáncer de hígado y el benceno a las leucemias (26).

De forma importante, para que las mutaciones promotoras de tumores logren persistir en una célula y dar origen a un clon tumoral, deben darse dos eventos fundamentales, que son comunes a todos los tipos tumorales (22):

Inestabilidad genómica: que favorece la acumulación de cambios genéticos y puede manifestarse como grandes aberraciones cromosómicas y cambios en la ploidía, o como pequeños cambios a nivel nucleotídico, con inserciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos. Es de resaltar que las aberraciones cromosómicas ocurren temprano durante la transformación maligna, mientras que la inestabilidad genómica promueve la adquisición de capacidades que favorecen la progresión tumoral (22;28;29).

2- Inflamación tumorigénica: Los tejidos normales están compuestos por distintos tipos de células, cuando hay un proceso neoplásico, estas células interactúan con las células tumorales estableciendo un microambiente tumoral (22)

Generalidades del microambiente tumoral

El microambiente tumoral es elemental no solo en el crecimiento sino también en el mantenimiento del tumor, este microambiente se encuentra compuesto por por diversas células que durante la tumorogénesis en este microambiente se producen cambios a nivel molecular, produciendo una interacción entre las células tumorales y las del sistema inmune innato(30). De forma importante, la inestabilidad genómica y la inflamación que genera favorecen la generación de una serie de características compartidas por todo tipo de célula tumoral, las cuales fueron agrupadas en 8 características (22):

Independencia de señales de crecimiento: Las células tumorales se caracterizan por su gran capacidad proliferativas, de manera normal las células son estimuladas por factores externos que activan la superficie celular con dominio tirosin quinasa que desencadena una respuesta celular a traves de vias de señalizacion, pero en las células tumorales se generan mutaciones en las vías de señalización generando una disregulación de la proliferación (31)

Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento: se genera un mecanismo de evasión de los estímulos inhibitorios del crecimiento que son considerados genes supresores de tumores que ocasionan una pérdida de función, entre los más estudiados se encuentra RB que es una proteína integradora de señales que permiten la progresión del ciclo celular en la transición de G1/S cuando la célula se encuentra en condiciones normales; otra de las mutaciones más frecuentes es P53 considerado como el guardián del genoma humano, ya que su principal acción radica en detectar daños celulares arrestando el ciclo celular para generar su reparación o posterior apoptosis (32)

Invasividad y metástasis: el proceso de diseminación por parte de la células tumorales corresponde al desarrollo de invasión y posterior metástasis que se da a partir del desarrollo de un potencial de invasión por disminución de la expresión de E-cadherinas en los carcinomas que genera la facilitación en la alteración de la adhesión de las células del epitelio, las células empiezan a generar una extravasación a través de vasos

sanguíneos y linfáticos y logran llegar a sitios distantes donde desarrollan metástasis a partir de la proliferación celular (33)

Evasión de apoptosis: Este proceso disminuye el número de células que mueren a partir de diversos mecanismos dentro de las 2 vías apoptóticas "extrinseca" e "intrinseca", alterando la señalización de receptores de la superfamilia de factores de necrosis tumoral (TNF), el balance entre proteínas que favorecen y las que inhiben la apoptosis, la disminución de la actividad de las caspasas(33).

Potencial ilimitado de replicación: Los telómeros que se encuentran en la parte final del cromosoma se acortan sucesivamente durante el progreso en el número de divisiones hasta casi agotarse y producir la señal límite de Hayflick que produce en la célula su posterior apoptosis o estado de senescencia, pero en las células tumorales se genera una inmortalización a través de la expresión de la proteína telomerasa que evita este acortamiento (34).

Angiogénesis sostenida: La formación de nuevos vasos sanguíneos se considera angiogénesis, proceso que se encuentra regulado por por moléculas por y anti-angiogénicas para regular la formación de vasos, en el crecimiento tumoral se genera una hipoxia que actúa como estímulo angiogénico a través de la producción de citoquinas, factor de crecimiento de fibroblastos y diversa variedad molecular que estabiliza una producción angiogénica sostenida(35).

Reprogramación del metabolismo energético: Las células tumorales prefieren realizar glucólisis por encima de la alta disponibilidad de oxígeno conocida como el efecto Warbug, esto se debe a la adaptación a las necesidades energéticas y de síntesis de la células tumorales generada por la rápida progresión del proceso de tumorogénesis (36).

Evasión de la destrucción inmune: Las células tumorales evade la respuesta del sistema inmune innato y las del sistema inmune adaptativo, por alteraciones en la inmunovigilancia causada por la facilidad de estas células para generar variabilidad de antígenos expresados y así evadir al sistema inmune junto con la producción de proteínas que actúan como inmunomoduladores y favorecen la regulación del microambiente celular (22).

Generalidades de la inmunovigilancia tumoral

Las células del sistema inmune son las principales responsables de la inmunovigilancia tumoral y de la eliminación de clones tumorales, sin embargo, durante este proceso se produce un estado de inflamación crónica mediado principalmente por macrófagos y mastocitos que infiltran el tumor y que producen factores que promueve el crecimiento tumoral en todas sus etapas (21)

Cuando el cáncer es diagnosticado de forma temprana es probable que pueda ser tratado mediante tratamientos convencionales, que incluyen la resección quirúrgica del tumor, quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, muchos cánceres se diagnostican en etapas tardías, durante las cuales el cáncer se ha vuelto progresivo y ha hecho metástasis a otros órganos, complicando su tratamiento (37). No obstante, aún si el cáncer es tratado en una etapa temprana de su desarrollo, pueden persistir células residuales, que tiempo después, pueden causar la recurrencia del tumor, volviendo el cáncer más agresivo. Estas células

residuales que pueden encontrarse durante cualquier etapa de la progresión del cáncer son las responsables de causar la resistencia terapéutica y poseen propiedades funciones similares a las de las células madre, por lo que se les conoce como células madre cancerosas (CSC). (37).

Las CSC y la progresión tumoral

Las células madre cancerosas se desarrollan a partir de la inflamación existente en el microambiente tumoral y el estrés oxidativo favorecen la acumulacion de mutaciones para que las células adquieren el fenotipo de CSC. Las CSC son las encargadas de modular el microambiente tumoral a través de la supresión facilitando la progresión tumoral por medio de la regulación de la supervivencia, proliferación, fomento la angiogénesis (37).

La hipoxia es un mecanismo clave en la caracterización de los tumores debido a su rápido metabolismo por la acelerada proliferación, en cuanto a su influencia las CSC se encargan de regular la progresión a través del mantenimiento de las propiedades de autorrenovación y un estado indiferenciado mediado por la activación de la señalización TGF y TNF , favoreciendo así las condiciones de hipoxia tumoral . CSC son las responsables de perpetuar la carcinogénesis ya que son células madre con un mecanismo importante en la iniciación y formación tumoral, la teoría plantea que estas se originan a partir de células madres normales del tejido que tienen una disregulación en la señalización de crecimiento y proliferación(38)

En cuanto a las CSC en el cáncer cerebral está compuesta por diferentes células del sistema nervioso(neuronas, glia, endotelio vascular), estas CSC cerebrales se localizan principalmente en el hipocampo , bulbo olfatorio, zona subventricular; estas son caracterizadas por la expresión del antígeno CD133 y sirven como marcadores de identificación de células madre de tumores cerebrales (BTSC) . Estas células BTCS también expresan varios marcadores del SNC como lo son bmi-1, Sox2 y musashi-1; estos son vistos como blancos terapéuticos en el tratamiento del cáncer cerebral (39).

GENERALIDADES DEL GLIOBLASTOMA

Los tumores cerebrales malignos se encuentran entre los tipos de cáncer de mayor complejidad, no solo por su mal pronóstico, sino también por las repercusiones directas en la calidad de vida y la función cognitiva del paciente (40). Dentro de estos, se encuentran los tumores conocidos como gliomas, originarios a partir de las células gliales (oligodendrocitos, astrocitos y microglia) o sus precursores dentro del sistema nervioso central (SNC) (41).

Dada la complejidad de este tipo de neoplasia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) agrupó los gliomas en 4 grados histológicos, los cuales fueron definidos por los grados crecientes de indiferenciación, anaplasia y agresividad, en tumores de grado IV (glioblastoma y sus variantes) y tumores de grado III (variantes anaplásicas de astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma) los cuales constituyen la forma más

común de gliomas, mientras que los tumores grado II (astrocitomas difusos, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas) son neoplasias de mayor diferenciación que inevitablemente con el tiempo progresan a un tumor de mayor grado (40).

Así, la forma más agresiva de cáncer cerebral es ocasionada por el glioblastoma multiforme (GBM), considerado como es el tumor cerebral primario maligno más común (42,43), con una prevalencia de 3 - 5 casos por 100.000 habitantes y una incidencia de 17.000 casos nuevos anualmente (44). De este modo, el GBM constituye alrededor del 50% de todos los gliomas así como el 25% de todos los tumores intracraneales (45), estando asociado con un muy mal pronóstico ya que la mayoría de los pacientes muere en el primer año (2), observándose una tasa de supervivencia de máximo 5% en 5 años de enfermedad (46).

Biología del GBM

El GBM es un tumor difusamente infiltrante, pobremente diferenciado, normalmente originado en la sustancia blanca y según lo observado bajo microscopio es altamente heterogéneo (por lo cual se le llama multiforme) (45). Aunque casi siempre son específicos del cerebro, también se han encontrado en tronco encefálico, cerebelo y médula espinal (44). Su metástasis es rara, pero cuando sucede puede afectar bazo, pleura, pulmones, ganglios linfáticos, hígado, huesos, páncreas e intestino delgado (47).

A nivel histológico está compuesto de células de gran variabilidad morfológica, algunas bizarras, pleomórficas y multinucleadas, las cuales presentan una actividad mitótica elevada, proliferación microvascular severa e hiperplasia endotelial. En los cortes histológicos también se evidencian micro trombos intravasculares y necrosis extensas de carácter isquémico o en forma de pseudoempalizadas (48).

Actualmente se conocen dos subtipos de glioblastoma morfológicamente idénticos denominados GBM 1 y GBM2 (48), los cuales son determinados de acuerdo a si aparecen directamente como un glioblastoma primario o "novo" (GBM 1), los cuales son más frecuentes en adultos de edad avanzada (>60 años) o si se desarrollan a partir de un astrocitoma de bajo grado que va sufriendo transformación anaplásica y evoluciona hasta un glioblastoma secundario (GBM2), constituyendo menos del 10% de este tipo de tumores y afectando en su mayoría a personas jóvenes; ambas entidades constituyen enfermedades diferentes, cuya evolución se da a través de vías moleculares diferentes, en cuánto al GBM 1, la célula precursora sufre mutaciones como la pérdida del cromosoma 10, la amplificación del EGFR ,la mutación de PTEN ,la deleción del cromosoma p16, la mutación de TP53 y la amplificación de MDM2, teniendo como resultado un GBM 1, Y con respecto al GBM2 hay dos vías por las que puede originarse, la primera es cuando la célula precursora tiene una mutación de TP53 y una pérdida del cromosoma 17p, dando lugar a un astrocitoma de bajo grado, el cual luego sufre una mutación de Rb, pierde el cromosoma p14, el p16 y el 9P y pierde el 19 Q-CP ,tiene una amplificación de CDK4 y se convierte en un astrocitoma anaplásico ,que posteriormente pierde el cromosoma 10q y se transforma finalmente en un GBM2, la otra vía consiste en que la célula precursora pierde el cromosoma 1p y el 19q y se vuelve un oligodendroglioma de bajo grado, luego

tiene una pérdida del cromosoma p14 y del cromosoma p16, lo que hace que hora sea un oligodendroglioma anaplásico, el cual finalmente pasará a ser un GBM2 (42,44,45,48).

La OMS incluye al GB de células gigantes y al gliosarcoma dentro de la denominación GB ICD-0 9440/3 (la cual es la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología) como variedades con algunos rasgos típicos. Además, se han descrito entidades con características propias que actualmente están siendo revisadas por la OMS.El GB de células pequeñas, el cual corresponde al 10% del total de GB de peor pronóstico, tiene un alto cociente núcleo/ citoplasma y un elevado índice de proliferación celular.Por otro lado, el GB con componente tipo tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) se caracteriza por la expresión proteica CD56- positivo y vimentina- negativo, es poco frecuente, y es más común en niños y adultos jóvenes, tiene un pronóstico favorable, y al igual que el PNET,el GB con componente oligodendroglial es también poco frecuente y con un pronóstico no determinado(48,49).

Además, la red de investigación de The Cancer Genome Atlas (TCGA) ha descubierto varios subtipos moleculares, los cuales se diferencian por sus mutaciones específicas y alteraciones en el número de copias. Los subtipos de GB reconocidos hasta el momento son: tipo clásico, tipo mesenquimal, tipo proneural y tipo neural(48).

La biología de los gliomas malignos se asocia con cambios en la expresión de las proteínas que controlan el ciclo celular, la proliferación, la motilidad, la neoformación vascular y el reconocimiento del sistema inmune, lo que a su vez está relacionado con cambios en el nivel de expresión génica. Así, en la génesis del glioblastoma existen alteraciones moleculares a nivel de genes supresores de tumores (GST), oncogenes y genes reparadores de ADN(48).
La alteración más frecuente identificada en glioblastomas es la pérdida de heterocigocidad (LOH) en 10q58, ésta alteración se da en el GBM1 en un 70% y en GBM2 en un 63%,aunque en GBM1 la pérdida del cromosoma es completa, mientras que en GBM2 se pierde el cromosoma 10q pero no el 10p27. En el cromosoma 10 se han identificado varios GST, los cuales son el PTEN (homólogo de la tensina y fosfatasa) en 10q23.3, el DMBT1 (supresor de tumores cerebrales malignos) localizado en 10q25.3-q26.1, FGFR2 (receptor del factor del crecimiento fibroblástico) en la región 10q26 y un gen reparador de ADN, la O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), se localiza en 10q2649. Estos GST intervienen tanto en el control del ciclo celular , como en la reparación de ADN, lo que ocurre en los glioblastomas, es que una copia de PTEN, DMBT1, FGFR2 y/o MGMT se pierden por LOH 10q y la otra copia del gen está sometida a mutaciones o a procesos epigenéticos que lo inactivan, principalmente la que se ha encontrado es la metilación de la citosina localizada en los dinucleótidos CpG (45).

De forma general, las alteraciones que más se presentan son las relacionadas con las vías de señalización del P53, la vía de señalización del receptor tirosina quinasa / Ras / Fosfoinositol 3-quinasa y la vía del retinoblastoma (50), lo cual resulta en una proliferación celular descontrolada y una supervivencia celular mayor, además, las células tumorales tienen la capacidad de escaparse del punto de control G1/S (47) del ciclo celular y evitar la apoptosis (42).

Sin embargo, las diferencias génicas también se han reportado entre GBM1 y GBM2 (42), las cuales también se observan en su localización anatómica, por ejemplo, típicamente

los GBM1 se ubican de forma frecuente en lóbulo frontal y temporal mientras que los GBM2 se ubican preferentemente en el lóbulo frontal (44). Estas diferencias se ven reflejadas en la generación de diferentes manifestaciones, cambios en la progresión y en la respuesta al tratamiento (50). Así pues, los GBM 1 presentan predominantemente pérdida del cromosoma 10q (65%) (42), una sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (22-40%),metilación del promotor O6-metilguanina-ADN metiltransferasa MGMT(36%),deleción de la quinasa dependiente de ciclina 2A/B CDKN2A/B(31%), mutación de la proteína tumoral P53 TP53 (28-31%),mutación o deleción de PTEN (24-30%),la cual regula negativamente la vía de supervivencia neuronal mediada por PI3K/Akt, deleción o mutación del gen de neurofibromatosis tipo 1 NF1(11%),expresión del promotor de la telomerasa de transcripción reversa TERT (10%), sobreexpresión de la proteína murina MDM2 (7–12%), amplificación del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGFR (7%), mutación de IDH1/2 (5%), expresión del oncogen homólogo 1 asociado a glioma GLI1 (5–22%),pérdida de la expresión del gen de retinoblastoma RB1 (2%) (44).

Por lo anterior estos tumores son susceptibles a la quimioterapia y a terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como los inhibidores de quinasa de molécula pequeña y los anticuerpos monoclonales (51) y resistentes a Temozolamida, ya que tienen un menor porcentaje de metilación del promotor O6-metilguanina-ADN metiltransferasa MGMT (52,53).

Por otro lado, los GBM secundarios, tienen pérdida del cromosoma 22q(70– 80%), metilación del promotor MGMT (75%), mutación de la proteína tumoral P53 TP53(65%), mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa 1 IDH1 (45–50%),pérdida del cromosoma 19q (40–50%), deleción de CDKN2A/B, amplificación del gen PDGFR (7%),coodeleción de 1p/19q (15–20%), y de EGFR (5–7%)(42,44), por lo que pueden ser susceptibles a la quimioradioterapia, haciendo uso de la Temozolamida (TMZ),debido a su alto porcentaje de metilación del promotor O6-metilguanina-ADN metiltransferasa MGMT (52,54).

Actualmente, basados en el perfil genómico integrado del GB se han postulado varios subtipos moleculares, definidos por las alteraciones más importantes en su expresión génica, y se asocian con mutaciones específicas y alteraciones del número de copias. Dentro de estos se reconocen el tipo clásico, mesenquimal, proneural y neural, cada uno de los cuales presenta una progresión y supervivencia distinta (50). De forma importante, para determinar el subtipo específico se requiere de una biopsia invasiva o la resección quirúrgica para hacer el estudio genómico (42).

CUADRO 1.CUADRO COMPARATIVO ENTRE LOS DISTINTOS SUBTIPOS DE GLIOBLASTOMA

PRONEURAL	NEURAL	CLÁSICO	MESENQUIMAL
Es el 33%(55)	Es el 15% (55)	Es el 20% (55)	Es el 32% (55)
Se asemeja a un oligodendrocito (48,56)	Se asemeja a una neurona madura (48)	Se asemejan a los astrocitos(48,56)	Se asemejan a los astrocitos(48,54,56)
Dominado por la activación de la vía de PDGR 44,48)	No tiene una vía dominante en su biología (48)	Está dominado por amplificación y activación de la mutación activadora de EGFR(48)	Es dominado por pérdida de NF1 (neurofibromatosis I) y RB1 (44)(48)

Mutaciones en IDH1 y en TP53 (44,48)	Presencia de la variante oncogénica EGFRvIII(48)	Pérdida de CDNK2A, pérdida del cromosoma (48,49)	Mutación de p53 (44)
Amplificación de PDGF-A (44)(48)	Amplificación/sobreexpresión de EGFR (48)	Amplificación y/o mutación de EGFR (48)	Expresión de YKL-40/CHI3l1(57)
Expresión elevada de genes proneurales y oligodendrogliales (44,48)	Tiene marcadores neuronales como NEFL, GABRA1, SYT1 y SLC12A5 (48)	Ganancia del cromosoma 7(48)	Sobreexpresión de marcadores de células mesenquimales, y MET (57)
Se asocia a gliomas de bajo grado(54)	Se asocia a gliomas de bajo grado (56)	Se asocia a gliomas de alto grado(56)	Se asocia a gliomas de alto grado(56)
Es el de mejor pronóstico y afecta más pacientes jóvenes(44)	Tiene peor pronóstico que el proneural y mejor pronóstico que el clásico y mesenquimal(56)	Tiene el peor pronóstico(56)	Tiene mejor pronóstico que el clásico, pero peor pronóstico que el mesenquimal y proneural(56)
Se asocia a GBM2 (44)			
Se asocia a GBM 1 (44)	Se asocia a GBM 1 (44)	Se asocia a GBM 1 (44)	Se asocia a GBM 1 (44)
Pérdida o mutación de PTEN(58)	Pérdida o mutación de PTEN(58)	Pérdida o mutación de PTEN(58)	Pérdida o mutación de PTEN(58)

Lo anterior es de vital importancia, ya que el conocimiento de las bases biológicas y moleculares de la enfermedad es crucial para la comprensión adecuada de la entidad, el manejo de los pacientes y para el desarrollo de estrategias de tratamiento más eficaces (48).

Epidemiología y factores de riesgo

Los GBM pueden presentarse a cualquier edad , sin embargo, se presenta más en adultos de aproximadamente la sexta década de la vida y está presente más en hombres que en mujeres con una relación de 1.6 hombres por cada mujer, además, los caucásicos también son más afectados por éste tumor (42), especialmente los que viven cerca a zonas industriales (41).

En el mundo la incidencia total de tumores cerebrales primarios corresponde a 21.42 por 100000 habitantes, siendo de 5.42 por 100000 habitantes en pacientes de 0 - 19 años y de 27.85 por 100000 en pacientes de mayor o igual a 20 años.
La mayoría de los tumores son benignos (66%) y se presentan más en mujeres(64%), sin embargo, la incidencia de tumores malignos podría ser mayor al 44% y son diagnosticados más en hombres (55%), de los benignos los más frecuentes son el meningioma (7.93 por 100000 hab.), adenoma hipofisiario (3.65 por 100000 hab.) y el Schwannoma (1.81 por 100000 hab.)y de los malignos los más frecuentes son el glioblastoma (3.2 por 100000 hab), astrocitoma grado 3 (0.51 por 100000 hab) y el linfoma (0.43 por 100000 hab.) (59), se ha dilucidado que el GBM puede presentarse a cualquier edad, sin embargo, tiene un pico entre los 55 y 60 años y que los gliomas malignos son la causa del 2.5% de las muertes por cáncer y son la tercera causa principal de muerte por cáncer en personas de 15 a 34 años de edad (60).

Al comparar por edad, la incidencia total de tumores cerebrales es mayor en pacientes mayores de 85 años (81.16 por 100000 hab.) y menor en niños de 0 a 14 años (5.26 por 100000 hab.), siendo los astrocitomas pilocíticos, tumores de células germinales y tumores embrionarios más frecuentes en los niños , a diferencia de los meningiomas, cuya presentación es en edades avanzadas (59).

En Colombia, según el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá D.C, la incidencia de los tumores del sistema nervioso central (SNC) está entre 2 y 19 casos por 100.000 habitantes/año (61)y la incidencia de los glioblastomas tiene tres periodos: 0-4 años, 15-24 años y 65-79 años y según el Instituto de Cancerología de Medellín, Antioquía, Colombia, la proporción de tumores cerebrales es similar en hombres y mujeres; el 42% de los pacientes son menores o iguales a 40 años y el 50% se encuentra en un grado de malignidad avanzada al diagnóstico(62).

En un estudio realizado en la Clínica El Bosque de la ciudad de Bogotá D.C , se estudiaron 212 casos (88 hombres y 124 mujeres) donde hubo 23 diferentes tipos de tumores , de los cuales 71 (33,5%) correspondieren a gliomas y se presentaron màs en hombres (43.18% de los casos), seguido por meningiomas que contribuyeron con el 26.41% de los tumores y cuya presentación se observó mayoritariamente en mujeres (34.67% de los casos).En cuanto a la edad, en los pacientes pediátricos se encontraron 3 meduloblastomas y 3 gliomas, mientras que en los adultos mayores de 65 años se encontró que los meningiomas eran los más frecuentes, presentándose en el (31.81%) de los casos,seguidos por los gliomas en el (27.27%) de los pacientes (63).

Los glioblastomas se presentan de forma más frecuente en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y los sitios con mayor afectación son el lóbulo temporal (31%), parietal (24%), frontal (23%), occipital (16%) (61).
En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Pereira se encontró que los tumores más frecuentes de los tumores primarios son los gliomas y de estos el de mayor proporción fue el GBM (17,9%), seguido del meningioma (10.3%). En la población pediátrica se encontró que el tumor primario de SNC más frecuente es el meduloblastoma (62).

Aunque no existe una causa conocida de la enfermedad (64), se han asociado algunos factores de riesgo biológicos, físicos, químicos y genéticos (48), como la (42) radiación ionizante (64) la exposición al cloruro de vinilo, pesticidas, tabaco, a la fabricación de caucho sintético (42), y también se han ligado a enfermedades del tejido nervioso como la neurofibromatosis 1 y 2, retinoblastoma, esclerosis tuberosa, síndrome de Turcos (47), y a enfermedades infecciosas como el Citomegalovirus (hCMV) (64).

Respecto a este último, algunos análisis de tejidos tumorales y sangre periférica de pacientes con GBM vs donantes sanos (sanguíneos y quirúrgicos), muestran que más del 90% y 80% de muestras de tejido tumoral y de sangre respectivamente, están asociados con el ADN de hCMV, confirmando la asociación etiológica entre hCMV y GB, y sugiriendo la reactivación del virus en pacientes con GBM o derramamiento de ADN viral a partir de células tumorales infectadas en la periferia (65).
Se realizó un estudio mediante el uso de inmunohistoquímica, hibridación in situ y amplificación por reacción en cadena de la polimerasa del ADN viral, se investigó la detección de HCMV en muestras tumorales y de sangre de pacientes con GBM, así como

en la sangre periférica de voluntarios normales y pacientes sometidos a craneotomía por diagnósticos distintos de GBM. Se obtuvieron muestras quirúrgicas de GBM humano, oligodendroglioma, meningioma, ependimoma y cerebro normal en bloques de parafin, se seleccionaron un total de 45 casos de GBM confirmados por un neuropatólogo, donde 36 eran GBM primarios y 9 GBM recurrentes y el grupo de estudio estaba formado por 26 hombres y 19 mujeres, con una edad promedio de 51 años.Se encontró una reactivación del HCMV en muchos pacientes con GBM, y esto se realizó cultivando 17 muestras de pacientes con glioma recién diagnosticado, de las cuales 16 fueron positivas para proteína ácida fibrilar glial GFAP, y para confirmarlo aún más se amplificó y se hizo uso de cebadores para seis genes de HCMV diferentes ,detectando ADN de HCMV en 21 de las 34 muestras examinadas (62%) mediante PCR (65).
También se realizó un detección de HCMV en sangre periférica de 20 pacientes con GBM recién diagnosticados y voluntarios normales para la detección de ADN de HCMV mediante PCR, y se encontró que 16 de 20 (80%) pacientes exhibían ADN viral detectable en su sangre total, mientras que ninguno de los 17 voluntarios normales, demostró ADN viral detectable, por lo que se confirmó que hay una asociación de la infección por HCMV con astrocitomas malignos reportados , y que hay un estado subclínico global de reactivación del HCMV en muchos pacientes con GBM (48) (65).

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha publicado informes sobre posibles asociaciones de sustancias como berilio, epiclorhidrina, clordano, heptacloro, metil-tiouracilo, propiltiouracilo, plomo, sulfato de diisopropilo y diclorometano con tumores del SNC en seres humanos. Además, varios otros productos químicos aumentaron la incidencia de gliomas en animales de experimentación, aunque aún carecen de pruebas concomitantes en humanos, entre estas se encuentran: aflatoxina B1, sulfato de dietilo, acrilamida, etilnitrosourea, metilnitrosourea, clorhidrato de procarbazina, metanosulfonato de metilo, sulfato de dimetilo, glicidol, dacarbazina, 1,3-propano sultona, acrilonitrilo (48).

Por otra parte, algunos estudios sugieren que la ocupación de los padres puede influir en el desarrollo de gliomas pediátricos. En un estudio de casos y controles, los padres
que trabajaban en la industria química tenían mayor riesgo de tener hijos con tumores astrogliales, específicamente los niños cuyos padres habían tenido exposición a Hidrocarburos aromáticos policíclicos HAP y se encontró que, en cuanto a los padres, las profesiones con una alta exposición son: mecánicos de motores de vehículos o aviones, fabricantes de herramientas y operadores de máquinas-herramienta, agricultores, soldadores, cocineros, operadores de equipos, fontaneros, montadores de tuberías y trabajadores de la chapa y los de baja exposición son los conductores de vehículos de motor, los porteadores de almacenes, los montadores de maquinaria, los albañiles o pasillos, y conserjes. Por otro lado, en cuanto la exposición ocupacional de la madre a la HAP durante el embarazo fue rara y no se asoció con un exceso importante de ningún tipo de tumor cerebral infantil (66).
Pero en otro estudio se encontró que sí había relación entre la exposición materna en el periodo prenatal a pesticidas, excepto tratamientos de mascotas, pulgas o garrapatas, y la incidencia de tumores cerebrales en niños y adultos jóvenes (67).

También se ha hablado acerca de la relación entre tumores cerebrales con el uso de celulares y microondas, para ésto debemos tener en cuenta que el celular emite 900MHz de radiación, la cual es absorbida en mayor parte por el cerebro, generando una extravasación de albúmina por debilidad de la permeabilidad de la Barrera Hemato

Encefalica (BHE) (68) , además de generar alteraciones en el metabolismo celular y funciones de los neurotransmisores (69). Hay estudios que demuestran que el uso prolongado de teléfonos celulares incrementa los marcadores de estrés oxidativo, induciendo apoptosis y causan cambios histopatológicos en el tejido cerebral, lo cual ocasiona daño neuronal, además, se ha identificado en Canadá y Suecia lo que es la *hipersensibilidad electromagnética*, la cual es una enfermedad generada por exposición crónica a campos electromagnéticos de microondas alrededor de las torres de telefonía celular e internet inalámbrico (68).

Los efectos mencionados anteriormente sirvieron de impulso para la elaboración de más estudios al respecto, los cuales hoy en día clasifican a los campos electromagnéticos de tipo radiofrecuencia, y se considera que se deben realizar más estudios con el fin de confirmar esta clasificación y de esta manera con mayor soporte lograr cambiarla a categoría A, “carcinógeno para los seres humanos”(68).

Una revisión en mayo de 2011 realizada por la Agencia de la Organización Mundial de la Salud Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) dijo que los campos electromagnéticos de tipo radiofrecuencia que emiten los teléfonos móviles son clasificados com IIB "posiblemente carcinógeno para los seres humanos”(69) (68), además un trabajo muy discutido fue realizado sobre una población de 420000 daneses, suscriptores por 10 o más años de telefonía móvil y se concluyó que no había evidencia para asociar el riesgo de adquirir tumores cancerígenos y el empleo de celulares (69).

A pesar de varios estudios, no hay evidencia convincente de que el uso de teléfonos celulares cause tumores cerebrales y se necesita indagar más sobre esta relación. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el uso de teléfono celular puede incrementar el índice de crecimiento del tumor en pacientes con tumores ya establecidos, e incluso sí podría llegar a causar cáncer cerebral después de 20 años de uso (70).

Presentación clínica y diagnóstico

La presentación clínica de GBM es muy variada ya que depende del tamaño y de la ubicación del tumor. Aunque de forma general, los pacientes manifiestan signos de aumento de la presión intracraneal como cefalea, vómitos, déficits neurológicos focales, convulsiones (que ocurren solo en el 25% de los pacientes recién diagnosticados) (42), ataxia, mareos, trastornos de la visión como visión borrosa y diplopía (47), típicamente, las presentaciones clínicas de GBM suelen estar relacionadas con el aspecto funcional del área afectada del cerebro. Los tumores en ciertas áreas causan síntomas obvios como debilidad persistente, entumecimiento, pérdida de la visión o alteración del lenguaje. Con estos síntomas, el tamaño del tumor en las imágenes tiende a ser menor. Por otro lado, los tumores presentes en el lóbulo frontal, lóbulo temporal o el cuerpo calloso pueden ocasionar síntomas más sutiles como disfunción ejecutiva, trastornos del estado de ánimo, fatiga y trastornos leves de la memoria. Estos tumores son de mayor tamaño cuando se descubren (34), no tienen preferencia por alguno de los hemisferios cerebrales (71) pero sí son más comunes en la sustancia blanca con posible diseminación a través de tractos de sustancia blanca, epéndimo, leptomeninges, y raramente diseminación hematógena y linfática extracraneal (72).

Las convulsiones están presentes en un 25% de los pacientes con GBM pueden ser controladas con el uso de anticonvulsivantes, es importante mencionar que los dolores de cabeza como síntoma inicial son frecuentes y suelen estar asociados con un efecto de masa significativo, ya sea directamente del tumor o por obstrucción del sistema ventricular (64).

Para hacer el diagnóstico inicial se puede hacer uso de una tomografía computarizada (42), aunque el método más eficiente es la resonancia magnética nuclear (RMN) (64), en la cual es importante hacer el uso de gadolinio como contraste para mejorar la calidad de la imagen, ya que éste realza un anillo denso y permite la visualización de una masa irregular, infiltrativa, heterogénea, con un centro hipointenso de necrosis y edema peritumoral (42,64), involucrando en la mayoría de veces la parte profunda de la sustancia blanca y el cuerpo calloso (64), además se puede encontrar edema vasogénico alrededor del tumor, hemorragia y desplazamiento ventricular , sin embargo, en el 13% de los pacientes, el GBM puede presentarse como una enfermedad multifocal en la que hay más de dos lesiones, incluida la diseminación leptomeníngea; distante, donde hay una segunda lesión no contigua con la lesión primaria o difusa(42).Es importante resaltar que histológicamente la clasificación de la OMS de 2007 considera que para establecer el diagnóstico se requiere de presencia de zonas de necrosis, pseudos palizadas y proliferación endotelial. Al correlacionar los hallazgos radiológicos e histopatológicos; las áreas de proliferación endotelial son las responsable del realzamiento post-contraste y las áreas quísticas representan la necrosis tisular intra lesional (73).

Por otro lado, el GBM mutante en isocitrato deshidrogenasa (IDH), que se ve en aproximadamente el 5% de los casos recién diagnosticados, tiene diferentes características, siendo un tumor voluminoso sin realce, con infiltración cortical, edema y necrosis mínimos, y predilección por los lóbulos frontal y temporal. Por sus características, este tumor se asocia predominantemente con un GBM2 (64).

El diagnóstico definitivo se basa en el examen histopatológico del tumor extirpado intraoperatoriamente y se fundamenta en la identificación de un tumor inmuno positivo de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) infiltrante con importante pleomorfismo, actividad mitótica rápida, proliferación microvascular y necrosis que puede ser puede ser en empalizada o geográfica (47). La morfología celular es predominantemente astrocítica (64), aunque en algunos casos, un subconjunto de células tumorales puede tener características oligodendrogliales o neuroectodérmicas primitivas (64).

Tratamiento de los GBM

El tratamiento principal de los GBM y de los astrocitomas anaplásicos ha sido, y continúa siendo, la mayor resección quirúrgica posible del tumor estudiada mediante RMN dentro de las 72 horas de la cirugía (48). La cirugía guiada por fluoresceína sódica (FLS-Na) es una técnica quirúrgica en la que se administra una sustancia intravenosa que tiene la capacidad de penetrar en el área tumoral y en el área dañada de la barrera hemato-encefálica, facilitando así una mejor identificación de las estructuras y consecuentemente un mayor volumen de resección tumoral o incluso una resección total. En cuanto al tratamiento adyuvante con radioterapia asociado a quimioterapia, basada en agentes alquilantes, los cuales transfieren grupos alquil a las bases de guanina, dañando el DNA

y causando muerte celular, como la carmustina (BCNU) o la temozolomida (TMZ), han demostrado que pueden incrementar la supervivencia(48).

Éstos tratamientos descritos son utilizados tanto en paciente jóvenes, como en mayores de 70 años, y el resultado de la terapia ésta estrechamente relacionado con ésta variable, de manera que los pacientes más jóvenes tienen una respuesta más favorable, esto atribuído al hecho de que los pacientes de edad avanzada, los cuales son mayoritariamente clasificados por la American Society of Anesthesiologists como ASA III O IV, tienden a tener mayores comorbilidades como hipertensión , diabetes, las cuales influyen en la recuperación postoperatoria. Adicionalmente, los pacientes menores de 70 años son mejores respondedores a la radioterapia (48,74).

Debido a que el GBM es un tumor bastante vascularizado, desde 2009 se ha estudiado una terapia génica antiangiogénica, cuyo objetivo es bloquear la vía dependiente del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), con la ayuda de un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al éste (bevacizumab) y neutraliza su actividad biológica (47).Por lo anteriormente mencionado,ésta terapia es de mayor utilidad en el glioblastoma recidivante y de diagnóstico reciente (75).

Otra de las terapias es la terapia fotodinámica, la cual se basa en la exposición a una luz láser de determinada onda (76), y ésta terapia incluyen tanto el diagnóstico fotodinámico intraoperatorio (PDD),como la terapia fotodinámica (TFD) por lo que se utiliza principalmente para la resección tumoral guiada por fluorescencia para identificar tumores residuales o un límite vago del tumor (77).

El uso de ARNs no codificantes (ncRNA) es otra terapia alternativa, consistente en una clase de ncARN de 22 pares de bases que regula la expresión génica mediante la unión que hacen a secuencias complementarias en el ARNm y silencian su traducción en proteínas, por lo cual se consideran efectores epigenéticos que podrían tener una relevancia en los GBM (78).
Para comprender esto mejor, se debe tener en cuenta que los miARN son secuencias cortas de ARN no codificante de aproximadamente 20 a 25 nucleótidos, los cuales modulan la expresión postranscripcional mediante su unión a la región 3-UTR de ARN mensajeros (mARN), induciendo la degradación del mARN y, en la mayoría de los casos, la inhibición de la traducción proteica. Por lo tanto, los miARN pueden regular la traducción de oncogenes y genes supresores tumorales, en un estudio, se identificaron los miARN neurogénicos más importantes: miR-124, miR-137, miR-9, miR-128, miR-21, miR-410, miR-125 y let-7; los cuales cumplen diversas funciones como el mantenimiento, la diferenciación y el destino de las células troncales neurales (CTN), así como la proliferación y migración de células progenitoras neurales (PN) y progenitoras gliales (PG) (79).

Sin embargo, con el tiempo casi todos los tumores reaparecen y son menos sensibles al tratamiento y más agresivos que el tumor original (76); en la mayoría de los casos estos tumores han invadido áreas funcionales del cerebro, impidiendo una segunda resección quirúrgica, de hecho, solo el 20-30% de los glioblastomas recurrentes (GBR) son operables. Es importante mencionar que las recurrencias son en su mayoría locales, es decir que aproximadamente dos tercios de los tumores re-surgen dentro de los 2 cm del margen inicial del tumor, comprendiendo áreas más grandes de tejido necrótico con menor contenido de células tumorales en comparación con sus contrapartes primarias. No

obstante, un tercio de los GBR aparecen lejos del área del tumor inicial, en un lóbulo diferente, en el hemisferio contralateral o incluso en la región infratentorial (80).

Actualmente, no existe un tratamiento estándar para este tipo de tumores y los pacientes sucumben dentro de los 12 a 15 meses posteriores al diagnóstico inicial, no obstante, el desarrollo del tratamiento para el GBR se basa en el conocimiento del glioblastoma inicial, aunque los rasgos moleculares de ambos tipos de tumores es diferente (80).

Una de las técnicas que puede favorecer a los pacientes que presentan recurrencias es la radiocirugía con Gamma Knife (GKRS) ya que es un tipo de radiocirugía estereotáctica capaz de administrar una dosis alta de radiación al tumor, preservando el tejido sano adyacente. Su desventaja radica en que no puede alcanzar las áreas tumorales que no son detectadas por la RMN y puede ocasionar edema por la fuerte radiación suministrada (50).

Tratamiento de gliomas con virus oncolíticos

Un enfoque más reciente ha sido el uso de virus que se replican dentro del tumor, inducen una respuesta proinflamatoria y ocasiona la lisis de las células tumorales (41,43), estos virus son llamados virus oncolíticos, los cuales son virus atenuados, mutados o de origen natural que destruyen específicamente las células tumorales sin afectar las células normales, la administración intratumoral de lo virus oncolíticos ofrece la oportunidad de tratar el tumor primario pero no los focos metastásicos, lo que se puede realizar mediante la administración intravenosa (81).
Además también se ha visto que otra de las acciones que tienen los virus oncolíticos es el activar el sistema inmune, al exponer antígenos intracelulares que estaban ocultos y combinarlos con antígenos virales favoreciendo su inmunogenicidad (82).

VIRUS DEL ZIKA

Introducción

El virus del zika (ZIKV) es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo (83), perteneciente a la familia *flaviviridae* y al género *flavivirus,* causante de la enfermedad conocida como zika. A esta familia viral pertenecen otros virus de alta importancia global, como el virus del dengue (DENV), el virus de fiebre amarilla (YFV), el virus de encefalitis japonesa (JEV) y el virus del nilo occidental (WNV), entre otros (84). Como característica importante, la principal ruta de transmisión para la mayoría de flavivirus es a través de vectores artrópodos (mosquitos, garrapatas, etc.), siendo las lesiones del sistema nervioso central (SNC) y las fiebres hemorrágicas los resultados clínicos de mayor impacto (85).

De forma similar al DENV y al YFV, el ZIKV puede circular directamente entre los mosquitos *Aedes* y los humanos y, por lo tanto, puede ser el causante de epidemias en las zonas en las que se encuentra presente (86). Así, durante el año 2016 la enfermedad infecciosa emergente causada por este virus se convirtió en una epidemia generalizada en todo el continente americano, obligando a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar el ZIKV como una emergencia de salud pública de preocupación internacional. Al menos 84 países, territorios o áreas subnacionales han reportado evidencia de transmisión de ZIKV de forma autóctona (87).

Historia y epidemiología del ZIKV

El descubrimiento del ZIKV y otros arbovirus fue el resultado de los programas de investigación sobre fiebre amarilla patrocinados por la Fundación Rockefeller que sucedieron entre 1914 - 1970. Así, en 1947 durante el desarrollo del estudio del vector responsable del ciclo selvático de YFV en Uganda (África), aparece un nuevo virus en el bosque de Zika, el cual fue bautizado como ZIKV por la ubicación geográfica en la cual fue encontrado (88).

El aislamiento inicial del ZIKV se logró a partir de monos Rhesus, infectados naturalmente por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (1). Posteriormente en 1954, se obtuvo el primer aislado humano de ZIKV a partir de una niña nigeriana de 10 años, sin embargo la interpretación de la sintomatología de esta paciente fue complicada, ya que la niña presentaba una co-infección con varios tipos de parásitos causantes de malaria (88). Sin embargo, la realización de estudios serológicos con muestras de sueros humanos mostró la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus, proporcionando la primera evidencia de que el virus puede infectar humanos (85).

Años más tarde, aparecen las primeras infecciones con ZIKV fuera del continente africano. Así, en 1969 se aisló este virus en Malasia en el vector de transmisión *Ae. Aegypti* (88) y posteriormente se reportó la infección en humanos en países del continente africano y asiatico, como Uganda, Nigeria e Indonesia (84), extendiéndose ampliamente en el sudeste asiático y África, entre reservorios de primates humanos y no humanos (89). Al respecto, investigaciones serológicas y entomológicas sugieren una distribución extensiva del virus en estos continentes antes del 2007, sin embargo, en ese periodo de tiempo solo se reportaron 20 casos esporádicos de infección en humanos, los cuales presentaron manifestaciones clínicas leves (90) y ningún tipo de manifestación neurológica (87).

Luego, en el 2007 se observó el primer cambio en la epidemiología del ZIKV, gracias al brote reportado en las Islas Yap, en Micronesia cuya población total era de 6700 personas, de las cuales 5000 fueron infectadas, presentado cuadros clínicos leves. El segundo gran cambio epidemiológico del ZIKV ocurrió entre el 2013 y 2014 con el brote en la Polinesia Francesa, que involucró 32.000 personas, de las cuales la mayoría cursaron con cuadros clínicos similares a los reportados en las Islas Yap, sin embargo, por primera vez se evidencia el reporte de casos de Síndrome de Guillain Barré (GBS) asociados con la infección de ZIKV. Es altamente probable que la falta de inmunidad adquirida en la comunidad y la alta infestación de mosquitos transmisores haya contribuido al brote

generalizado (91; 87). Subsecuentemente, se presentaron otros brotes en otras islas del Pácifico, como Nueva Caledonia, las islas de Pascua, las islas Cook y Samoa (92).

La llegada del ZIKV a las américas parece haberse dado en 2014, sin embargo hasta enero de 2015 se presentaron informes sobre un aumento en los casos con enfermedades febriles agudas en el noreste de Brasil acompañadas de erupción cutánea, dolor muscular, dolor en las articulaciones y dolor de cabeza Esta sintomatología era similar a la que ocasionan los DENV y el virus chikungunya (CHIKV), que son endémicos en estas regiones, sin embargo la infección con estos virus fue descartada, dejando al ZIKV como el sospechoso de ocasionar estos casos (87).

Así, en marzo del 2015, se identificó por primera vez el ZIKV en América, cuando se estudió un brote de una enfermedad exantemática en el estado de Bahía (Brasil). Para octubre de ese mismo año, el virus se había extendido a 14 estados de Brasil y para diciembre se estimaban 1.3 millones de personas infectadas en dicho país. De forma importante, el brote de Brasil permitió establecer una asociación entre la infección por ZIKV y la microcefalia neonatal, ya que el brote de ZIKV en este país, coincide con el nacimiento de 4300 bebés con microcefalia, aumentando ampliamente la incidencia de estos casos (92). Otras complicaciones ginecobstetricas relacionadas al ZIKV en este brote fueron abortos espontáneos y restricción del crecimiento uterino (93). También, se observó un aumento en la incidencia del síndrome de Guillain-Barré entre 2015 - 2016 (90).

En Colombia el brote de ZIKV fue declarado en octubre de 2015, luego de que se identificara el primer grupo de casos confirmados por laboratorio, en nueve pacientes, por ello, a partir de ese año, el Instituto Nacional de Salud (INS) ordenó la notificación inmediata de todos los casos sintomáticos de ZIKV (94). Así, para abril de 2016,se habían reportado un total de 65,726 casos confirmados en Colombia (94). Además se reportaron en Colombia 270 casos de síndrome de Guillain Barré para 2015-2016 (95) y se reportaron al sistema nacional de vigilancia de defectos congénitos, 50 posibles casos de microcefalia asociada al ZIKV, de los cuales 20 se asociaron a otras causas y 26 quedaron en estudio (94).

La incidencia de la infección por ZIKV América ha disminuido de manera drástica, reportándose solo 30.000 casos en 2018 versus los más de 500.000 casos reportados durante el pico de la infección (año 2016). Lo anterior parece estar relacionado con la inmunidad acumulativa en la población, sin embargo,debido a que los brotes fueron localizados por zonas en los distintos países, se generaron focos de poblaciones susceptibles que podrían llegar a verse afectados por esta infección, dando lugar a posibles brotes futuros (90).

Transmisión

El ZIKV tiene como principal modo de transmisión, la transmisión vectorial a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*, sin embargo, diferentes reportes hablan de la transmisión no vectorial del virus de tres formas: I) humano a humano II) por transfusión de sangre y III) transmisión de animal a humano (96; 89).

- **Transmisión vectorial**

La transmisión vectorial, contiene dos ciclos de transmisión del virus: I) selvático y II) urbano. El ciclo selvático se desarrolla entre primates no humanos y mosquitos del género *Aedes*, incluyendo *Ae. Aegypti, Ae. Africanus, Ae. luteocephalus, Ae. furcifer*, y *Ae. taylori*. El ciclo urbano es el que tiene lugar en ambientes urbanos y suburbanos, y se da entre humanos y mosquitos, específicamente *Ae. Aegypti* y *Ae. Albopictus,* también responsables de la transmisión de DENV y CHIKV (92).

Estos vectores urbanos, tienen una amplia distribución global, encontrándose ambos en zonas tropicales (900 m.s.n.m) y subtropicales (1700 m.s.n.m), aunque *Ae. Albopictus* puede cubrir zonas con clima templado, generando una mayor zona de posibles brotes. Es importante recordar que son las hembras quienes se alimentan de sangre (hematófagas), siendo las responsables de la transmisión vector-humano (89). Al respecto se ha postulado que *Ae. Aegypti* se alimenta preferiblemente de sangre humana, mientras que *Ae. Albopictus* se puede alimentar de sangre humana y de animales domesticados (97).

- **Transmisión no vectorial**

Este proceso puede ocurrir a través de diferentes medios, entre estos se destaca la transmisión materno-fetal (transmisión vertical), por transfusiones de sangre y por contacto sexual (96; 98).

La transmisión vertical ha sido previamente reportada para otros flavivirus como DENV y WNV, así como para alfavirus como CHIKV, por lo que no es una sorpresa que ZIKV también pueda transmitirse de esta forma. Este mecanismo de transmisión fue confirmado en Brasil en mujeres embarazadas que dieron a luz a recién nacidos con malformaciones graves, detectando ARN viral en líquido amniótico y muestras de sangre y tejidos de los recién nacidos (88) .

La transmisión vertical del ZIKV ocurre en el 26% de las mujeres embarazadas infectadas, independientemente de si la madre presentó o no síntomas, y puede ocurrir en cualquier momento del embarazo, con una posibilidad alta de defectos congénitos del SNC, si la infección ocurre en el primer trimestre. Adicionalmente, el ZIKV ha sido detectado también en leche materna, aunque no hay casos de transmisión de ZIKV reportados por este medio, no obstante la lactancia materna en mujeres que tienen o han tenido la infección está contraindicada (99).

Otra forma de transmisión del ZIKV es por vía sexual, la cual puede ocurrir por vía vaginal, anal y oral, incluso si las personas son asintomáticas (87) . Este mecanismo de transmisión fue sospechado por primera vez en 2008, cuando en Estados Unidos, un país libre de ZIKV, la esposa del investigador Brian Foy, el cual había estado en el sureste de Senegal realizando un proyecto de muestreo de mosquitos, dió positivo para infección por este virus, desarrollando síntomas como malestar general, cefalea extrema, escalofríos, fotofobia, mialgias , erupción maculopapular en torso que se extendió hasta su cuello y muslos, además, presentó una úlcera aftosa en su labio interno, artralgia en sus muñecas y pulgares, y conjuntivitis (100).

Por otra parte, la presencia del virus en semen fue confirmada en el año 2013 en la Polinesia Francesa, cuando, un hombre de 44 años en Tahití tuvo síntomas de infección por ZIKV como astenia, fiebre de 37.5 ° C a 38 ° C y artralgia, los cuales duraron 3 días, y, ocho semanas después tuvo un segundo episodio de síntomas compatibles con la infección por ZIKV, del cual se recuperó totalmente, pero 2 semanas después notó signos de hematospermia (101; 102) y buscó tratamiento (101). Se hicieron exámenes macroscópicos del semen que confirmaron la hematospermia, además se extrajo ARN y se realizó una PCR de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR), cuyos resultados fueron positivos para ZIKV en semen y negativos en sangre, y se confirmaron mediante la secuenciación de la posición genómica de regiones codificadoras de proteínas prM / E de ZIKV (101).

Distintos reportes han establecido que la transmisión sexual del ZIKV se da principalmente cuando el hombre está infectado, por ejemplo: entre enero y abril de 2016, hubo 9 casos de transmisión sexual de hombre a mujer reportados en los Estados Unidos como resultado de viajes recientes de hombres a regiones de brotes. Tanto los viajeros masculinos como las mujeres no viajeras presentaron evidencias de infección reciente por ZIKV confirmada por laboratorio (87). Es posible que el virus no solo se encuentre en el semen, sino en otros líquidos provenientes de la próstata, vesículas seminales y glándulas bulbouretrales (99). Interesantemente, se han encontrado partículas virales en semen hasta 62 días posterior al desarrollo de síntomas (92). En cuanto a la transmisión sexual de ZIKV de mujer a hombre solo un caso ha sido publicado (103).

La transmisión por transfusiones sanguíneas no ha sido reportada, pero si hay evidencia de la presencia del virus en la sangre de las personas infectadas (92), lo cual fue demostrado por la detección de ARN del ZIKV en 42 de 1505 donantes sanguíneos asintomáticos en el brote de la Polinesia Francesa, entre 2013-2014 (99).

En cuanto a la transmisión a través de fluidos corporales, se ha encontrado la presencia de ZIKV en orina lágrimas, suero y saliva (99), sin embargo y a pesar que en el año 2016 se reportó el caso de un paciente hospitalizado que adquirió el virus a través de una ruta no sexual desconocida, presumiblemente a través del contacto con otros fluidos corporales infectados, se necesitan más estudios que corroboren la posibilidad de transmisión a través de este mecanismo (104).

Características y patogénesis del ZIKV

El ZIKV tiene un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo (+ ssRNA) de aproximadamente 11 Kb, que codifica para una poliproteína que al clivarse genera 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales. A nivel estructural, el diámetro del virión es aproximadamente de 50 - 60 nm y presenta una nucleocápside dispuesta en simetría icosaédrica (89), la cual está rodeada por una membrana derivada de las células del huésped (85).

Las proteínas estructurales del virus hacen referencia a la proteína de la envoltura viral (E), proteína de membrana (M) y proteína de cápside (C). Estas proteínas se encargaran de proteger el genoma viral, además de permitir el proceso de unión a la célula diana y replicación del mismo (105; 106).

CUADRO 2. Proteínas estructurales

Nombre	Símbolo	Tamaño (aa's)	Ubicación en la célula	Función	Referencias
cápside	C	122	Citoplasma	Formación de nucleocápsides virales, conforma el núcleo de los viriones junto con el ARN.	(89;107).
Precursora de membrana	prM	178	Citoplasma	Formación de la cápside viral. Su paso a proteína M, promueve la maduración de los viriones.	(89;107; 108; 109).
Envoltura	E	500	Citoplasma	Permitir la unión al receptor del huésped, la fusión y la entrada del virus a la célula. Constituye la diana principal para la inducción de anticuerpos	(89; 107; 109).

CUADRO 3. Proteínas no estructurales

Nombre	Tamaño (aa's)	Ubicación en la célula	Función	Referencias
NS1	384	Citoplasma	● emisión efectiva, virulencia y replicación del virus ● Biomarcador en el diagnóstico de flavivirus	(89; 107;110)
NS2A	226	Citoplasma	● Transcripción viral ● Ensamblaje ● papel en el control del interferón antiviral de la respuesta del huésped	(89;107)
NS2B	130	Citoplasma	● Cofactor para NS3, y la función serin proteasa implicado en la excisión de proteínas	(89;107)
NS3	617	Citoplasma	● Actividad serín proteasa, helicasa y trifosfatasa al unirse a NS2B. ● Desenrolla la región molde de la proteína estructural	(89;107; 110)
NS4A	127	Citoplasma	● Replicación viral	(89;107)
NS4B	252	Citoplasma	● Parte del complejo de replicación viral	(89;107)
NS5	902	Citoplasma	● Replicación de ARN viral. ● Protección viral y supresión de la respuesta antiviral por interferón tipo I, por medio de su dominio metiltransferasa	(89;107; 110; 111)

Después de la inoculación del virus en un hospedero humano, el virus ingresa a las células a través de interacciones entre las glicoproteínas de la superficie viral (proteína E) y los receptores de la superficie celular. Los viriones se someten a endocitosis mediada por receptores y se internalizan en fosas recubiertas de clatrina. Este recubrimiento de la envoltura del virus libera el ARN viral en el citoplasma y también activa la respuesta

innata de la célula huésped seguida de una interacción compleja entre el virus y el huésped, en donde el virus inicia su proceso de replicación en el citoplasma (dentro de las vesículas derivadas del retículo endoplásmico (112), mientras la célula huésped intenta controlar la infección liberando interferón y activando señales de autofagia y/o de apoptosis (112; 107).

La traducción de proteínas virales a partir del ARN viral se produce por medio del marco abierto de lectura (ORF) produciendo la poliproteína 5′-C-prM-E-NS1-NS2a-NS2b-NS3-NS4a-NS4b-NS5-3′ (107). El proceso de traducción es llevado a cabo por el aparato traduccional de la célula, en donde la poliproteína es clivada en las proteínas virales individuales (3 estructurales y 7 no estructurales -NS-), lo que conduce a la replicación del genoma viral, guiado por algunas de estas proteínas NS, las cuales forman la maquinaria de replicación de ARN, favoreciendo la creación de ARN de sentido negativo, necesario para la generación de más ARN viral (25). Posterior a la replicación, el ARN se ensamblará en el retículo endoplásmico (RE), en donde se unirá a la proteína C, generando viriones en la luz de este. Luego, los viriones se unen a la maquinaria secretora de la célula, específicamente al aparato de Golgi, el cual ha sido redistribuido por los mismos, formando un complejo RE-Golgi, el cual permitirá a los viriones ser envueltos por vesículas, para posteriormente pasar a la membrana celular por un mecanismo que no ha sido aclarado (113), donde se liberarán al torrente sanguíneo para una diseminación sistémica del virus (97; 105; 106).

Estudios sobre la patogénesis del ZIKV han mostrado similitudes con la patogénesis causadas por otros flavivirus, como por ejemplo la habilidad del ZIKV para infectar varios tipos de células, incluidos los queratinocitos de la piel, los fibroblastos dérmicos y las células dendríticas (DC). Adicionalmente, se han propuesto diferentes receptores de superficie celular para mediar la infección de las células permisivas, incluidas las moléculas DC-SIGN, AXL y Tyro3 (85).

Como se mencionó anteriormente, la infección con ZIKV induce fuertes respuestas de interferón y la activación de la respuesta inmune innata en las células infectadas, las cuales son seguidas por eventos inmunes adaptativos como la activación de las células T. Asimismo, las DC infectadas migran a los ganglios linfáticos regionales donde estimulan la proliferación, diferenciación de células T, así como la producción de citocinas. La infección productiva de fibroblastos dérmicos y DC junto con un control insuficiente de la infección por el sistema inmune del hospedero, generalmente conduce a un aumento en la viremia, lo que puede conllevar a la aparición de los síntomas clínicos no específicos que pueden durar unos pocos días (85).

Cuadro clínico de la infección por ZIKV

La infección por el ZIKV tiene una clínica amplia, que abarca desde síntomas gripales, hasta síntomas severos con afectación principalmente del SNC (84). No obstante, es importante destacar que aproximadamente el 80% de las infecciones por ZIKV son asintomáticas (89), siendo sintomáticas en el 20-25% de las personas infectadas, los cuales en la mayoría de los casos se desarrollan una enfermedad leve autolimitada (84).

- **Síntomas leves**

Esta infección tiene un periodo de incubación de 4-10 días, posterior al cual se presentan síntomas como fiebre leve, mareo, anorexia, rash maculopapular, artralgias o artritis y conjuntivitis, síntomas que se resuelven durante 1 semana, exceptuando la artralgia que puede persistir hasta un mes. Otros síntomas, menos comunes, consisten en dolor retro-orbital, edema, hemospermia, sangrado subcutáneo y trombocitopenia (84;89).
La sospecha clínica para esta infección se centra en la presencia de rash o de temperatura corporal mayor de 37.2°C, junto con 1 o más de los siguientes síntomas: mialgia o artralgias, conjuntivitis no purulenta y cefalea (88).

- **Complicaciones neurológicas**

La infección por el ZIKV ha sido asociada con alteraciones del SNC, principalmente con Síndrome de Guillain-Barré (GBS) en adultos y con microcefalia en neonatos (107). Aunque el ZIKV muestra un amplio tropismo celular, la característica sorprendente de la manifestación clínica son las complicaciones neurológicas que resultan de la respuesta inmune postinfecciosa o del neurotropismo viral directo (90).

Síndrome de Guillain Barré

El GBS es una enfermedad autoinmune poco frecuente en el cual el sistema inmune ataca parte del sistema nervioso periférico, causando hormigueo, debilidad muscular bilateral progresiva, disminución o ausencia de reflejos músculo-tendinosos, parálisis e incluso la muerte, el cual ha sido asociado a otros agentes infecciosos como *Campylobacter Jejuni* e incluso otros arbovirus como DENV y CHIKV (107;84). Su asociación con el ZIKV fue reportada por primera vez entre 2013-2014 durante el brote de la Polinesia Francesa, que pasó de tener 1-3 casos de GBS por cada 100.000 habitantes a tener una incidencia 20 veces mayor, con 42 pacientes (84;113). De estos pacientes, el 98% presentaron anticuerpos IgM o IgG para ZIKV, mientras que el 100% tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el mismo. Asimismo, estos pacientes presentaron características electrofisiológicas compatibles con el tipo de neuropatía axonal motora aguda de la enfermedad (114).

Actualmente se conocen al menos tres subtipos de GBS: I) inflamatorio agudo con polirradiculoneuropatía desmielinizante (AIDP) que presenta infiltración de células mononucleares (macrófagos o células T) en el sistema nervioso periférico (SNP) y destrucción de las vainas de mielina. II) neuropatía axonal motora aguda (AMAN) y III) neuropatía axonal motora y sensorial aguda (AMSAN). Para AMAN y AMSAN, la patología se limita a las neuronas motoras o neuronas motoras y sensoriales, respectivamente. La patología en estos subtipos ocurre cuando los anticuerpos contra los gangliósidos en la membrana plasmática del axón hacen que los macrófagos se inserten entre el axón y la célula de Schwann, dejando la vaina de mielina intacta pero bloqueando la conducción nerviosa (115).

Aunque la terapia con plasma y el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (Ig) mejoran el pronóstico del SGB, aproximadamente el 25% de los pacientes requieren ventilación mecánica, al menos el 20% retienen alguna discapacidad un año después de la enfermedad, y entre el 4 y el 15% fallecen (115).

El aumento de la prevalencia de GBS durante el brote de ZIKV se ha reportado en al menos 12 países. En 2015, se registraron 1708 casos de GBS en Brasil (un aumento del 19% con respecto al año anterior), mientras que en Colombia se reportaron 220 y en El Salvador 136 casos de GBS en el período comprendido entre diciembre de 2015 y marzo de 2016 (116). También, se documentó un aumento de incidencia de SGB en países como Venezuela, República Dominicana, El Salvador, Honduras Y surinam, los cuales alcanzaron entre 2.0 a 9.8 veces el valor de incidencia inicial de dicho síndrome en estos territorios. En estos mismos países, se probó también, que paralelamente a la disminución de casos de ZIKV, disminuyeron los casos de SGB, comprobando la relación directamente proporcional entre estas dos patologías (117; 118)

Otras complicaciones asociadas al ZIKV

Existe una variedad de informes de casos que describen otros resultados de afectación neurológica en adultos, que pueden estar asociados con la infección por ZIKV. Dentro de estas se incluye: encefalitis, mielitis transversa y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (considerada como una versión crónica de GBS), meningoencefalitis y meningitis, con detección de ARN viral en el líquido cefalorraquídeo (LCR), además de uveítis, con ARN de ZIKV en el humor acuoso y síntomas gastrointestinales asociados con infección. Adicionalmente, en hombres se puede presentar sensación de ardor al orinar o eyacular, dolor testicular y hematospermia -sangre en el semen (115).

Anormalidades congénitas asociadas al virus del zika

En el 2016, la OMS anunció la existencia de un consenso científico que declaraba el ZIKV como agente etiológico causante de microcefalia y otras anormalidades congénitas (119), conocidas como síndrome congénito asociado al ZIKV (CZS), el cual reúne todas las anormalidades del SNC que presentan los bebés que fueron infectados de forma intrauterina (120). Así, el ZIKV, puede considerarse un TORCH, como lo son el virus de la rubéola, citomegalovirus, virus del herpes simple y virus de varicela Zoster, debido a que es un agente infeccioso teratogénico, con transmisión vertical. Estos virus atraviesan Barrera placentaria, generando defectos congénitos entre los cuales destacan microcefalia, retraso del crecimiento, ceguera y defectos en la audición, asociando un daño fetal más extenso si la exposición a los mismos se da en el primer trimestre de gestación, debido a que el desarrollo del SNC fetal toma lugar alrededor de la semana 8 (121).

La correlación entre el ZIKV y los defectos congénitos del SNC, inicia en el 2015, año en el que se encontró un aumento de casos de microcefalia neonatal en Brasil (107), observándose un aumento en la incidencia anual de microcefalia en el país, de al menos 20 veces, registrando para ese mismo año, una prevalencia de 99.7 por cada 100.000 neonatos nacidos vivos (121).

Al ser Brasil uno de los países más afectados por la microcefalia asociada a la infección por ZIKV, se realizaron estudios que comprobaron la correlación entre estos. Así, mujeres embarazadas que presentaron rash cutáneo en los 5 días previos al inicio del estudio

fueron sometidas a pruebas para la detección ZIKV, lo que permitió establecer un seguimiento clínico y recopilar datos sobre el embarazo y los resultados neonatales de estas mujeres. 345 mujeres fueron evaluadas, de las cuales 182 fueron positivas para ZIKV entre las semanas 6-39 de gestación. El 42% de los bebés nacidos vivos tenían hallazgos de imágenes clínicas cerebrales anormales, mientras que solo 4 bebés presentaron microcefalia. Con base en este estudio, se concluyó que independientemente de la sintomatología o gravedad de la infección en la madre, el ZIKV aumenta el riesgo de muerte fetal, generando restricción del crecimiento fetal y anormalidades del SNC, confirmando el papel teratogénico del mismo (122).

Con el tiempo, se han logrado establecer las diferentes características del CZS, dentro de las que se incluyen: la reducción masiva en el volumen del parénquima cerebral con ventriculomegalia (simétrica o asimétrica) y anomalías del cuerpo calloso y migración cortical (123).
.
Adicionalmente, se han evidenciado calcificaciones intracraneales típicamente en la transición cortical/subcortical, aunque pueden involucrar la sustancia blanca periventricular, los ganglios basales y/o el tálamo. A menudo el cerebelo es anormal y puede estar ausente, atrófico o subdesarrollado, también, se evidencia una desproporción craneofacial con una frente inclinada dada la hipoplasia del lóbulo frontal, la cual es típica en casos severos y puede ocurrir en ausencia de microcefalia. Asimismo, en casos severos, el colapso del cráneo puede ser evidente con suturas superpuestas y redundancia de los pliegues de la piel (121;123).

A pesar de la evidencia anterior, la microcefalia sigue siendo el signo más evidente de la infección intrauterina de bebés con ZIKV. Esta es una afección neurológica en la que el cerebro de un bebé no se desarrolla adecuadamente; en consecuencia, la cabeza es más pequeña de lo normal. Actualmente se conocen dos tipos de microcefalia: I) primaria o congénita, la cual se presenta desde el útero o al nacer y II) secundaria o postnatal, que se desarrolla después del nacimiento. De forma importante, se ha postulado que la microcefalia primaria es probablemente causada por una disminución en el número de neuronas producidas durante la neurogénesis, mientras que la microcefalia secundaria parece ser causada por una reducción en el número de procesos dendríticos y conexiones sinápticas. (84). Es importante mencionar que cualquiera de estos dos tipos de microcefalia puede suceder tras la infección intrauterina con ZIKV, lo anterior indica que incluso los bebés nacidos sin anormalidades cerebrales obvias están en riesgo de generar retrasos en su desarrollo neurológico (115).

Actualmente se cree que los recién nacidos de mujeres infectadas con ZIKV durante el embarazo tienen un riesgo de 5 - 14% de presentar CZS y un riesgo de 4 - 6% de microcefalia asociada a ZIKV, siendo mayor el riesgo si la infección se da durante el primer trimestre de embarazo (90), trayendo serias implicaciones de por vida para el bebé y su familia (115).

Diagnóstico

Dado que la manifestación clínica de la infección aguda por ZIKV es inespecífica, un diagnóstico definitivo se basa en pruebas de ácidos nucleicos o pruebas serológicas. Las

pruebas de ácidos nucleicos son procesadas utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (qRT-PCR), las cuales deben realizarse partiendo de muestras de sangre completa o suero, obtenidas durante los primeros días de enfermedad (5 primeros días). Otros fluidos corporales utilizados para diagnóstico de ZIKV son orina y LCR, especialmente en pacientes con complicaciones severas de la enfermedad como SGB (124). La detección en orina es particularmente útil al no tener que realizar ningún procedimiento invasivo para su obtención, aprovechando además el tiempo de detección del virus en este fluido, el cual se ha reportado hasta 39 días (aproximadamente 6 semanas) después del inicio de los síntomas, y en algunos casos hasta 91 días después (87).

Además de lo anterior, utilizando protocolos optimizados de extracción de RNA viral y qRT-PCR se ha logrado la detección del virus en muestras de saliva, secreciones vaginales, semen y leche materna (125). Dada la duración prolongada del ARN de ZIKV en estos fluidos, se recomienda analizar muestras pareadas obtenidas dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la enfermedad (90).

Para la detección de ZIKV por medio de estas pruebas moleculares se han utilizado de forma exitosa cebadores dirigidos contra los genes que codifican para las proteínas E, NS1, NS3, NS5, además del gen que codifica para M/E, y para la envoltura parcial (pE) (88). Sin embargo, es importante aclarar que aunque la detección de ARN de ZIKV es evidencia suficiente de la infección, un resultado negativo no descarta el diagnóstico y una prueba positiva aunque muestra la presencia de ARN viral no indica necesariamente la presencia de virus infecciosos (90; 87).

Debido a la necesidad de laboratorios, personal y equipos especializados para la realización de pruebas de qRT-PCR, el diagnóstico de ZIKV en lugares de bajo desarrollo e ingreso económico es altamente limitado, por lo que se están desarrollando nuevas aproximaciones diagnósticas (126). Uno de estos es el ensayo de amplificación de la polimerasa recombinasa (RPA), el cual consiste en la amplificación isotérmica de ácidos nucléicos, para lo cual utiliza diferentes enzimas y proteínas, siendo las principales, la enzima ReCA (proteína de recombinación de ADN bacteriana) de escherichia coli, la proteína de unión al ADN de cadena sencilla (SSB) y enzimas recombinasas. El proceso de amplificación inicia por medio de la unión de una enzima recombinasa con un factor de carga, que forman un filamento de nucleoproteína con una sola cadena, de primers. Este filamento, escanea la cadena doble de DNA (dsDNA) que se va a amplificar buscando secuencias homólogas, posteriormente esta es invadida por el filamento, generando una vuelta en D, que consiste en la separación local de la dsDNA, generando una cadena híbrida, la cual se estabilizará por medio de la SSB. Una vez estable, por medio de la ReCA, se desmonta la enzima recombinasa y se podrá iniciar un nuevo ciclo. Todo este proceso, se realiza a una temperatura de 37°C, y toma entre 5-20 minutos, y también se puede realizar con base a ARN, agregando una transcriptasa inversa, a temperatura de 40-42°C. Constituye una mejor alternativa que la qRT-PCR en países con menos recursos, debido a la baja temperatura que necesita para su realización y por tener requerimientos mínimos para la misma (127).

En caso de tener muestras colectadas después de los 14 días de infección o en muestras que fueron qRT-PCR negativas, el centro de control de enfermedades de Estados Unidos (CDC) recomienda realizar pruebas de detección serológica de anticuerpos IgG e IgM para ZIKV por medio del inmunoensayo ELISA, seguida de una ensayo de reducción de

placa por neutralización (PRNT) (87), tomando muestras de suero como punto de partida (128; 129).

La principal limitante de las pruebas ELISA diagnósticas es la posible reactividad cruzada que se puede presentar con anticuerpos de otros flavivirus (126). Para evitar este problema, se han empleado otras técnicas siendo la principal, el ensayo de neutralización por reducción en placas (PRNT), este ensayo tiene como base el principio de interacción entre virus y anticuerpos, se realiza en un tubo de ensayo o placa de microtitulación a los que se le agregan diluciones del virus, y anticuerpos, y se miden los efectos de los anticuerpos sobre la infectividad específica en células susceptibles al virus. El objetivo de la prueba, es la detección de anticuerpos neutralizantes específicos del virus, lo cual permite identificar la etiología de la infección. Esta prueba, tiene como principal limitación que toma 1 semana para obtener sus resultados, y necesita mucha mano de obra (130).
Actualmente, se realiza la prueba de neutralización del virus informador (RVNT) , la cual es una prueba muy similar al PRNT, y surge de la necesidad de acortar el tiempo de resultados del PRNT. La utilidad del RVNT, también es la de cuantificar los anticuerpos neutralizantes, sin embargo, esta prueba utiliza ZIKV y DENV etiquetados con luciferasa, lo cual permite la cuantificación de sus anticuerpos en 24 horas, disminuyendo notablemente el tiempo requerido para los resultados prueba (131).

En caso de necesitar detectar ZIKV en tejidos (por ejemplo de muestras de autopsias) se recomienda de forma adicional a las qRT-PCR, realizar ensayos de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos dirigidos a la detección de alguna de las proteínas virales como C o E (88).

Por otra parte, en la actualidad se cuenta con una prueba rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra el ZIKV, esta prueba, al igual que un ELISA, se realiza después de las primeras dos semanas de la infección, la cual se realiza por medio de anticuerpos monoclonales contra la proteína de envoltura y contra NS1 del ZIKV. Esta prueba tiene una especificidad y sensibilidad de aproximadamente 90% para IgG, y de 96-98% para IgM. También se mostró reactividad cruzada de esta prueba con el DENV, del 16.7%IgG y de 5,6% IgM, a partir de una comparación con un panel de rendimiento de título mixto anti-dengue. Esta prueba no tiene reactividad cruzada con el virus de la fiebre amarilla, hepatitis C y virus del Nilo Occidental (132).

Tratamiento y prevención

La enfermedad por ZIKV suele ser leve y no requiere tratamiento específico.Las personas enfermas con infección aguda por ZIKV deben permanecer adecuadamente hidratadas y tratar el dolor y la fiebre con acetaminofén (128;87). Interesantemente, las diferentes estrategias de detección evaluadas alrededor del mundo han permitido encontrar varios compuestos que tienen actividad *in vitro* contra el ZIKV, sin embargo actualmente no existen medicamentos antivirales que hayan mostrado actividad contra el virus *in vivo (87*).

El manejo para el SGB tiene como piedra angular el uso de inmunoglobulinas y plasmaféresis. La plasmaféresis tiene mayor beneficio cuando se inicia dentro de los siete

primeros días de signos y síntomas, pero puede ser útil en cuadros de hasta 1 mes de evolución, en este proceso se recomienda remover un total de 200-250 ml/kg de plasma en 4 - 6 sesiones durante 14 días con sesiones interdiarias, teniendo en cuenta sus posibles complicaciones como reacciones transfusionales, septicemia e hipocalcemia. Por otro lado tenemos a la Inmunoglobulina G humana IV, la cual tiene una recuperación similar a la plasmaféresis con dosis recomendadas de 400 mg/Kg/día durante cinco días, esta terapia está limitada a los primeros siete días de inicio del cuadro clínico y tiene como ventajas respecto a la plasmaféresis, su fácil administración, y seguridad en pacientes inestables. También, debido a que en el 40% de los casos quedan secuelas, se recomienda rehabilitación física, dirigida a la recuperación motora, evitando complicaciones musculoesqueléticas, manejo del dolor y de la disfunción sensorial, al igual que de las complicaciones de la inmovilización (134).

No existe un tratamiento generalizado para el CZS, el manejo de los recién nacidos con este síndrome se debe realizar de acuerdo a las patologías que esté presente. El tratamiento debe orientarse a un manejo integral por parte de especialidades médicas necesarias y terapia física y del lenguaje para un mejor desarrollo del recién nacido. Se debe solicitar un manejo integral por parte de Neuropediatría, Valoración por Genética Médica, valoración por oftalmología, infectología y otorrinolaringología (87; 135).

Actualmente, la prevención del virus está centrada principalmente en el control de los mosquitos *Ae. Aegypti,* considerados como el vector de transmisión principal del ZIKV. Para esto se han implementado medidas mecánicas, químicas y biológicas, de las cuales las mecánicas son las empleadas en los hogares (136).

Las medidas de control mecánicas son métodos fáciles y rentables y consisten en la eliminación de todos los objetos en los que se puede almacenar agua y que podrían convertirse en criaderos de mosquitos. En esta categoría se incluye el uso de albercas para el almacenamiento de agua potable y todo tipo de superficies y recipientes que pueden acumular agua de lluvia y que no cuenten con un recubrimiento adecuado (anjeos) para evitar la generación de criaderos. Adicionalmente se recomienda la limpieza y el mantenimiento adecuado de los sistemas de recolección de agua antes mencionados y la implementación de sistemas adecuados de gestión de residuos sólidos. Otra medida de control necesaria y que ha demostrado ser fácil y efectiva (hasta cierto punto) es el uso de mosquiteros y anjeos en las puertas y ventanas (87).

Entre las medidas de control químico se encuentra el uso de diferentes tipos de insecticidas, como organofosforados, organoclorados y piretroides, que actúan atacando el SNC del vector. Sin embargo, el uso de estos compuestos de forma descontrolada y repetitiva ocasionan el desarrollo de resistencia a los mismos por parte de los vectores y ejerce efectos tóxicos para otros organismos, incluidos los seres humanos, por lo que no son recomendados para uso de estos compuestos dentro de los hogares. Otra medida de control químico es el uso de repelentes de mosquitos, los cuales están recomendados para su uso en ambientes abiertos y cerrados (136).

Entre las medidas biológicas encontramos el uso de bacterias y hongos para controlar este vector (136). Entre ellas encontramos la estrategia Wolbachia, la cual consiste en liberar mosquitos Ae. Aegypti que han sido previamente infectados con la bacteria endosimbiótica Wolbachia Pipientis, la cual interfiere con la infección microbiana y parasitaria en insectos, incluyendo virus en mosquitos, lo que hace que las moscas

infectadas con Wolbachia estén protegidas de la infección por virus, y no se constituyan como vectores (137). Otra estrategia que se conoce, es la liberación de mosquitos machos genéticamente modificados que expresan un gen letal dominante en la etapa larvaria, lo que resulta en la muerte de toda la descendencia por apareamiento con hembras salvajes, sin dejar riesgo de persistencia del transgén en la naturaleza, esta cepa modificada se denomina OX3604C (138).

La existencia de vacunas autorizadas contra otros flavivirus como YFV y JEV, permiten pensar en la posibilidad de lograr desarrollar una vacuna contra ZIKV de forma exitosa, la cual podría tener un alto impacto, principalmente en mujeres gestantes (57). Al respecto, se ha considerado que las vacunas fabricadas con virus inactivado podrían ser el enfoque adecuado para el desarrollo de esta vacuna, ya que son más seguras para esta población (121).

No obstante, la generación de una vacuna para ZIKV genera una preocupación de alta importancia para los científicos y es la posibilidad que ésta genere una respuesta inmune descontrolada que desencadene problemas neurológicos severos, como el GBS. Lo anterior puede suceder gracias a que los anticuerpos inducidos por la vacuna del ZIKV también podrían reconocer y unirse a antígenos expresados por los tejidos del sistema nervioso, que pueden ser semejantes al ZIKV, por lo cual es indispensable que la vacuna tenga una eficacia y seguridad demostradas antes de su comercialización (140; 141).

Una de las vacunas, en fase 1 que está teniendo resultados prometedores en modelos animales, es la vacuna GLS-5700 ZIKV, desarrollada bajo el ensayo clínico llamado ZIKA-00. Esta vacuna, probada en ratones, indujo respuestas inmunes protectoras tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* de infección por ZIKV, lo que sugiere que los anticuerpos inducidos por la vacuna pueden ser importantes a nivel clínico para prevenir la infección. El futuro prometedor de esta vacuna radica en que, generó respuesta protectora contra múltiples aislamientos de ZIKV, incluida la cepa africana MR 766 ZIKV y la caribeña PR 209 de ZIKV asiático, lo que hace pensar que podría tratarse de una vacuna con amplia cobertura (142).
Además de la vacuna previamente mencionada, existen otras que se encuentran también en desarrollo, las cuales se resumen en la siguiente tabla (143).

CUADRO 4. Vacunas en desarrollo

TIPO DE VACUNA	COLABORADORES	NOMBRE	ESTADÍO DE DESARROLLO	RESULTADOS	IDENTIFICADOR DE PRUEBAS CLÍNICAS	REFERENCIAS
ADN	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID)	VRC-ZKADNA085-00-VP	fase I / Ib	No se han publicado resultados	NCT02840487	(144)
ADN	Inovio Pharmaceuticals, GeneOne Life Science,	GLS-5700	fase I	No se han publicado resultados	NCT02887482	(145)
vacuna inactivada purificada contra el	Kathryn Stephenson, NIAID, Instituto de Investigación del	ZPIV	Fase I	No se han publicado resultados	NCT02937233	(146)

virus del Zika	Ejército Walter Reed.					
ADN	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas	VRC-ZKADNA090-00-VP	Fase 1	No se han publicado resultados	NCT02996461	(147)
Base del virus del sarampión	Themis Bioscience GmbH	MV-ZIKA	fase 1	No se han publicado resultados	NCT02996890	(148)

GENERALIDADES Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE ALGUNOS VIRUS ONCOLÍTICOS

Dado el avance de los conocimientos en la biología de los distintos tipos de virus que infectan humanos, como los mecanismos de ingreso viral, replicación, inducción y/o supresión de respuestas inmunitarias, además de las infecciones líticas o latentes, se ha generado un gran interés en la implementación de virus para el tratamiento de enfermedades humanas, lo que ha permitido seleccionar vectores oncolíticos para el tratamiento de tipos específicos de cánceres (149).

Los virus oncolíticos (VO) son una clase de virus de origen natural o genéticamente modificados, cuya característica principal es su habilidad para infectar y replicarse preferiblemente en las células cancerosas, causando su muerte mientras se conserva el tejido sano (150).

Historia de los VO

La idea de que algunos virus pueden ser utilizados como terapia anticáncer ha existido por algún tiempo, gracias a las regresiones tumorales que se pueden observar durante o después de una infección viral sistémica adquirida de forma natural (151).

Las primeras referencias clínicas de virus oncolíticos fueron informes de casos descritos a principios del siglo XX, que describen principalmente la remisión de tumores malignos, generalmente leucemias o linfomas, después de infecciones virales o vacunas con virus vivos. Así, el primer caso documentado de regresión inducida por infección viral fue publicado en 1904 en un paciente con leucemia mielógena crónica. Adicionalmente, se evidenció la capacidad de los virus para inducir una respuesta antitumoral prolongada (152).

Adicionalmente, en 1904, una mujer italiana fue diagnosticada con cáncer de cérvix y posteriormente fue mordida por un perro por lo cual fue tratado con la vacuna de la rabia, al recibirla género que su tumor se redujera y se suprimiera el cáncer hasta 1912. A raíz de esto un grupo de investigadores decidieron tratar a otras pacientes italianas con el

mismo diagnóstico y se evidenció una reducción del tumor, sin embargo esta reducción fue limitada y las pacientes recayeron y finalmente murieron (151).

Asimismo, entre 1950 y 1970 se utilizaron diferentes tipos de virus con capacidad oncolítica como el virus de Newcastle, el virus del Nilo, entre otros, y se evidencio que podían replicarse en células tumorales pero debido a su alta virulencia no podían controlarse como se esperaba y no lograron resultados eficaces. Sin embargo, a partir de entonces, el interés por estos virus se intensificó y se indago más a fondo (151).

De esa manera diferentes tipos de virus oncolíticos se han estudiado en los últimos años, por ejemplo, en 1956 se realizó un estudio por el National Center Institute en cual se utilizaron adenovirus salvajes para tratar el carcinoma de cérvix, con ello lograron evidenciar que más del 50% de los pacientes presentaron regresiones tumorales, aunque con una duración muy limitada. Esto dio hincapié para estudiar la capacidad y características de este tipo de virus para el tratamiento del cáncer (153).

En 1998, el G207, un virus mutante del herpes simple tipo 1 en fase I, se utilizó para tratar el glioma maligno en Estados Unidos donde demostró replicarse selectivamente en células cancerosas. Esto ocasionó que se generará una nueva buscada ahora no solo de los virus oncolíticos naturales sino también de los modificados y diseñados experimentalmente (151).

Desde entonces se han aprobado dos tipos de virus en Japón y China. En 2005, se aprobó el virus H101 (una modificación del adenovirus) como fármaco para tratar el cáncer de cabeza y cuello en China y en 2009 el virus del herpes oncolítico G47 para tratar el glioblastoma en Japón (151).

Cabe resaltar que, el primer VO en obtener resultados positivos en estudios clínicos fase III, fue un derivado del virus del Herpes simple, talimogene laherparepvec, aprobado el 27 de octubre de 2015 por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos) para el tratamiento del melanoma metastásico avanzado y posteriormente aprobado en Europa en 2016 (154).

Características de los VO

Durante la evolución del cáncer, las células cancerosas acumulan múltiples mutaciones que les permiten crecer de forma descontrolada, las cuales a su vez son aprovechadas por los VO (155). Así, aunque los VO pueden ingresar a las células normales, las anormalidades inherentes en la respuesta de las células cancerosas al estrés, la señalización celular y la homeostasis proporcionan una ventaja selectiva para la replicación viral en estas células (149).

Interesantemente, la selectividad de los VO por las células cancerosas se puede dar durante la infección o durante la replicación viral. Cuando los VO presentan alteraciones en las proteínas de superficie viral que reconocen receptores celulares específicos, se presenta una selectividad en el ingreso del virus a las células tumorales. Por otro lado, la selectividad replicativa puede engendrarse modificando los genes virales que se requieren para una replicación eficiente, de modo que el virus solo pueda replicarse en células que tienen interrupciones en las vías homeostáticas normales, como defectos supresores de tumores o activación de vías oncogénicas, como defectos en RAS, señalización

defectuosa de interferón, células con defectos en la vía supresora de tumores p16 / RB o células con defectos en la vía supresora de tumores p53 (156).

Para ilustrar lo anterior, ponemos como ejemplo la proteína supresora de tumores p53, que induce la detención del crecimiento celular o la apoptosis en respuesta a la infección viral, con el fin de eliminar la propagación del virus a los tejidos circundantes. De forma interesante, la proteína E1B de adenovirus (AdV) logra bloquear la actividad de p53, lo que evita la apoptosis y permite que ocurra la replicación viral. Este mecanismo ha sido explotado para impartir selectividad tumoral. Para esto, se diseñó una cepa mutante de AdV que carece de E1B, llamada ONXY-015 la cual se replica y lisa selectivamente células cancerosas que portan mutaciones en el gen TP53 (que codifica para la proteína p53) o que presentan defectos en la función esta proteína (156).

De forma general, los virus se clasifican en virus de ADN y ARN (bicatenarios o monocatenarios), sin embargo, dependiendo del tipo de virus y de la familia viral a la que pertenezcan, tienen amplias diferencias en sus ciclos de infección/replicación y en el tropismo hacia diferentes tejidos. A pesar de esto, varias familias virales presentan candidatos plausibles como potenciales VO, algunos de los cuales son únicos en términos de su capacidad innata para infectar tejidos malignos y evitar infectar los tejidos sanos; otros pueden modificarse genéticamente para producir un efecto similar (157).

Tanto los virus de ADN como los de ARN tienen ventajas y limitaciones para ser utilizados como VO. Por ejemplo, los virus de ADN generalmente tienen genomas grandes y pueden usarse para expresar transgenes que codifican ligandos inmunoestimuladores, como citocinas u otros agentes anticancerígenos. En contraste, el pequeño tamaño de la mayoría de los virus de ARN hace que la expresión transgénica sea más desafiante (150).

Asimismo, los títulos de anticuerpos neutralizantes son más predominantes contra virus de ADN que de ARN, aunque los anticuerpos en ambos tipos de virus pueden limitar su capacidad de infectar. Debido al tamaño más grande de los virus de ADN el penetrar la barrera hematoencefálica es más difícil en comparación que los virus de ARN. Adicionalmente, algunos virus son susceptibles a los medicamentos antivirales, es por ello importante la selección del tipo de virus a usar dependiendo de las características del tumor (150).

Así, la selección de virus oncolíticos para la inmunoterapia del cáncer depende de diferentes factores, que incluyen: la posible patogenicidad del virus, su inmunogenicidad, el tropismo tumoral, la capacidad de codificar transgenes terapéuticos, los títulos virales alcanzables durante la fabricación y su estabilidad (158).

Es importante destacar, que estos criterios son importantes para brindar seguridad y eficacia en la terapia antitumoral. Para lograrlo se debe tener en cuenta la especificidad del virus por el tumor, la capacidad de infiltración del virus, la capacidad de evadir la respuesta del sistema inmune y la minimización de efectos adversos (159).

Mecanismo de acción de los VO

Los VO actúan por medio de dos mecanismos principalmente: 1) promoviendo la lisis directa o apoptosis de células cancerígenas infectadas, 2) induciendo una respuesta inmune antitumoral (152).

Oncolísis directa: utilizando este mecanismo el virus causa la muerte de la célula huésped como resultado directo de la replicación o infección. A medida que el virus se replica, aumenta la carga viral, y más viriones son liberados al espacio extracelular, los cuales infectan células vecinas. Este proceso continúa hasta que una respuesta inmune atenúe el virus o hasta que no existan más células susceptibles a la infección (152).

Este proceso está influenciado por la eficiencia del receptor celular que utiliza el virus para ingresar a la célula, la replicación viral y los elementos de respuesta antiviral de la célula huésped. Adicionalmente, el potencial lítico de los VO también depende del tipo de virus, dosis, tropismo viral natural o inducido, y la susceptibilidad de la célula cancerosa a las diferentes formas de muerte celular (apoptosis, necrosis, piroptósis y autofagia) (149).

Inducción de una respuesta inmune antitumoral: La muerte de células tumorales causa la liberación de antígenos asociados a tumores que pueden servir para promover una respuesta inmune adaptativa, que media la regresión tumoral en sitios distantes que no están expuestos al virus. Además de los anterior, la lisis celular ocasiona la liberación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) y patrones moleculares asociados a peligro (DAMPS), citocinas y quimiocinas, importantes para inducir respuestas inmunes innatas y adaptativas contra las células cancerosas (149).

Los mecanismos antes mencionados generan dos opciones potenciales para mejorar la terapia utilizando VO:

1) Mejorar el direccionamiento de los VO hacia las células tumorales, implementando el uso de promotores específicos del tumor, la eliminación de genes virales e incluso la modificación de la cápside viral, para que la infección del tejido maligno sea más eficiente sin perjudicar el tejido sano (160).

2) Equipar al virus con agentes activadores del sistema inmunitario como anticuerpos, citocinas y moléculas co-estimuladoras para revertir el microambiente inmunosupresor del tumor. Esta opción permite que las células tumorales infectadas sean localizadas, reduciendo los posibles efectos secundarios de esta terapia (160).

De forma importante, los VO tienen la capacidad única de atacar tumores malignos sin depender de patrones de expresión de antígeno específicos, lo que los hace superiores a otros enfoques inmunoterapeuticos (160). Adicionalmente, los VO pueden modular el microambiente tumoral (TME) logrando que se cree un ambiente menos inmunosupresor permitiendo que las células supresoras de tumores puedan activarse para ejercer su función. El TME es el conjunto de estructuras celulares y no celulares que componen y rodean el tumor, dentro de lo cual se encuentran factores secretados como las citocinas, factores de crecimiento y las proteínas estructurales de la matriz extracelular (162). Lo anterior es importante porque al contar con este microambiente los VO podrán estimular células antitumorales y movilizar citocinas fortaleciendo de esta forma el sistema inmune y generando una respuesta antitumoral más eficiente (161).

Por otro lado, los VO pueden incrementar la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia y la radioterapia. Por ejemplo, el producto del gen E1A del adenovirus (ADV) puede inducir altos niveles de p53 en las células cancerosas y, por lo tanto, hacerlas susceptibles al daño del ADN por la quimioterapia y la radioterapia, sin que las células normales no transformadas sean afectadas (162).

Algunos de los VO estudiados se resumen en el cuadro 5.

Cuadro 5 Principales virus oncolíticos en fases de estudio clínico.

Virus Oncolítico		Tipo de Virus Oncolítico	Características	Número de ensayos clínicos			Tumores que atacan
				Fase 1	Fase2	Fase3	
Adenovirus	H101	Modificado	Entra a la célula diana por endocitosis mediante el receptor de coxsackievirus y adenovirus (CAR) y actúa por medio de la replicación viral lítica de adenovirus modificado en células en división.	1	2	1	Carcinoma de células escamosas y cáncer de cabeza y cuello.
	Onyx-015	Modificado		6	6	0	Cáncer de cabeza y cuello, de páncreas, de ovario, colorrectal, gliomas, metástasis.
	CG0070	Modificado		1	1	1	Cáncer de vejiga.
	ProstAtak	Modificado		4	1	1	Cáncer de páncreas, de pulmón, de mama, mesotelioma y cáncer de próstata.
Virus del Herpes Simple	T-VEC	Modificado	Entra a la célula cuando el virión se une a restos de heparán sulfato en la célula diana, la nucleocápside viral entra al citoplasma y se transporta a la membrana nuclear donde se liberará y replicará el ADN, es decir, este virus actúa por medio de la replicación selectiva del ADN viral.	2	3	2	Melanoma, cáncer de cabeza y cuello y de páncreas.
	G207	Modificado		3	0	0	Glioblastoma, cáncer de ovario.
	HF10	Modificado		2	1	0	Cáncer de mama, melanoma y cáncer de páncreas.
	SEPREHVIR (HSV1716)	Modificado		5	1	0	Carcinoma hepatocelular, glioblastoma, mesotelioma, neuroblastoma
	OrienX010	Modificado		1	0	0	Glioblastoma.
Poliovirus	PVS-RIPO	Modificado	Actúa reduciendo la neurotoxicidad y generando lisis de las células tumorales por entrada a través CD155.	3	1	0	Glioblastoma multiforme (5-7).

Coxsackie virus	Cavatak (CVA21)	Natural	Actúa por medio de la oncolisis de ICAM-1 y DAF (factor del complemento acelerador de la degradación) sobreexpresado células cancerígenas. Entra por medio de uniones estrechas al interactuar con DAF.	3	1	0	Melanoma, cáncer de mama y próstata.
Reovirus	Reolysin	Natural	Actúa como VO al infectar las células mitóticas y causar apoptosis dependiente de la vía RAS. Entra a la célula diana cuando se une a los carbohidratos de la superficie celular y JAM-A por medio de la integrina beta y por la vía dependiente de clatrina.	15	9	0	Glioma, sarcomas, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de ovario, melanoma, cáncer pancreático, de cabeza y cuello, mieloma múltiple
Vaccinea Virus	JX-594	Modificado	Entra a la célula diana por endocitosis al unirse a glucosaminoglucanos, la entrada es regulada por factores de penetración del virus vaccínea y actúa por medio de la apoptosis de células tumorales y la estimulación de la inmunidad del huésped.	7	6	0	Melanoma, cáncer hepático, de mama, colorrectal y carcinoma hepatocelular.
	GL-ONC1	Modificado		4	1	0	Cáncer de pulmón, de cabeza y cuello y mesotelioma.
Retrovirus	Toca511	Modificado	Es no lítico y actúa replicándose en células mitóticas y puede ser diseñado para causar toxicidad en la célula tumoral.	1	1	0	Glioma maligno.
Virus del Sarampión	MV-NIS	Modificado	Entra a la célula por medio de su proteína H y CD46. Algunos estudios preclínicos en animales han mostrado que el virus del sarampión provoca una muerte celular por medio de apoptosis.	1	1	0	Mieloma múltiple
Virus de la enfermedad de Newcastle	MTH-68/H NDV-HUJ PV701	Natural	Actúa por medio de la apoptosis del virus, además, este virus presenta la característica de formar sincitios a través de un complejo de fusión compuesto por las proteínas virales F (fusión) y HN (neuraminidasa).	1	1	0	Cánceres sólidos avanzados, glioblastoma multiforme y cáncer de próstata.

Fuente: Elaboración con base en Jayawardena *et al.* (163), Fountzilas *et al.* (164), Russell *et al.* (165), Burton *et al.* (166),Guerrero *et al.* (167) .

Es ampliamente aceptado que para que un VO sea considerado como tal, debe cumplir con una serie de requisitos: I) replicarse específicamente en las células tumorales, II) ser estable in vivo y III) no experimentar integración cromosómica, evitando en última instancia el inicio de la enfermedad inducida por el virus (157).

Virus con propiedades oncolíticos naturales, utilizados como terapia anticáncer

La idea de usar virus naturales para el tratamiento del cáncer estuvo a punto de ser descartada después de diversos intentos fallidos de los años 60's y 70's, debido a la falta de mecanismos para controlar la patogenicidad viral, conocidos en esa época. Sin embargo, la idea fue revivida junto con el desarrollo emergente de los virus genéticamente modificados. Así, los virus de desarrollo natural utilizados como terapia anticáncer son típicamente aquellos que no son patógenos para los humanos (151).

Ejemplo: Reolysina (reovirus), virus de estomatitis vesicular, el séneca virus, el PV701 (Virus de la enfermedad de Newcastle) y el Cavatak (CVA21 - Coxsackie virus).

Virus genéticamente modificados, utilizados como viroterapia anticáncer

Ejemplos: T-vec, G47Δ, JX-594, CG0070, Onyx-015, Toca511, MV-NIS, GL-ONC1, entre otros.

Ventajas y desventajas del uso de VO como terapia antitumoral

Los VO son utilizados en terapia antitumoral puesto que poseen ciertas ventajas frente a otros tratamientos convencionales. La terapia antitumoral con VO se puede administrar por diferentes vías y además los VO poseen ciertas características que los hacen eficaces en la terapéutica como por ejemplo el poseer una cápside de diferentes características hace que tenga una protección frente a la degradación enzimática (168).

Asimismo, los VO cuentan con la capacidad de ser manipulados genéticamente logrando así que sean más seguros y específicos para cada tipo de tumor. Adicional a esto, muchos de los VO poseen una gran capacidad de integración en el genoma y sus efectos adversos son muy reducidos. Sin embargo, esta terapia antitumoral también cuenta con algunas desventajas, como que el sistema inmune suele liberar una respuesta por medio de anticuerpos neutralizantes frente a los virus oncolíticos y también que algunos virus oncolíticos tienen un alto riesgo de mutagénesis insercional (168).

Limitaciones del uso de VO como terapia antitumoral

Una de las principales limitaciones en el uso de VO son las barreras inmunológicas y las barreras físicas, puesto que para que el virus llegue a la célula diana y cumpla su respectiva función, tiene que atravesar la capa endotelial y pasar un ambiente alterado debido al tumor. Además, se tiene que enfrentar al sistema inmune y su distintos componentes que desataran una respuesta antiviral generalizada (160).

Adicionalmente, la heterogeneidad del tumor, el tropismo viral, la distribución del virus y los problemas en la fabricación de los VO contribuirán junto con las barreras a que haya ciertas limitaciones en el uso de esta terapia antitumoral. Sin embargo, actualmente, se

investiga y se trabaja sobre estos VO para que sean más específicos y los viriones puedan llegar y actuar eficazmente (160).

Virus oncolíticos y sistema inmune

El sistema inmune genera acciones a favor y en contra de los VO. Las respuestas del sistema inmunitario a la detección del virus oncolítico pueden inhibir las actividades oncoliticas de estos virus a través de la activación del sistema inmune innato y por medio de la vía de señalización del IFN-I y la liberación de anticuerpos neutralizantes (169).

Cuando se ha establecido la infección viral, las células del huésped liberan PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos virales), los cuales activarán una respuesta inflamatoria aguda y las células participantes en esta respuesta (células dendríticas, células NK y macrófagos) atacarán a las células infectadas por el virus y liberarán citocinas para finalmente resultar en la destrucción de las células tumorales infectadas y la inhibición del crecimiento tumoral (165).

De manera análoga, modulan el TME al estimular la liberación de citocinas y quimiocinas que median el reclutamiento de células inmunes liberadoras de citoquinas las cuales potenciarán el efecto de las células inmunes y contribuirán a contrarrestar la inmunosupresión establecida por el tumor (169). Los VO también estimulan células antitumorales como las NK y las células T por medio de la muerte celular inmunogénica (DCI) la cual se activa por la presencia de señales de riesgo y posterior a esto induce una respuesta inmune adaptativa (170).

VO y activación de la respuesta inmune innata y adaptativa

Cuando ocurre una infección diferentes células del sistema inmune innato actúan. Una de las primeras células en aparecer son las células presentadoras de antígenos junto con los neutrófilos y las células NK. Estas células además de liberar una cascada que neutralizará el virus también pueden contribuir a la eficacia antitumoral de los VO. Lo anterior es debido a que no solo mediante la inflamación y la producción de citocinas contribuye, sino también mediante la liberación de enzimas reactivas de oxígeno y proteasas que aumentan la inflamación e inducen necrosis tumoral (170).

La inmunidad innata sistémica se activa tras una infección viral por medio de receptores tipo Toll (TLR). Estos receptores son activados por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que son secuencias moleculares propias de las bacterias y los virus patógenos. También se puede activar por medio del gen 1 inducible por ácido retinoico (RIG-1), mediante la detección de ácidos nucleicos virales. Posterior a la detección del virus, se libera una cascada de señalización intracelular mediada por factores como el interferón de tipo I (IFN tipo I) (1). El IFN tipo I, son proteínas antivirales que ocasionan la inhibición de la replicación viral y generan apoptosis (170) (171) .

Es importante señalar, que para potenciar los efectos del sistema inmune, se han codificado VO con citocinas, inmunomoduladores y antígenos asociados a tumores. Por ejemplo, una de las citocinas más estudiadas y que hasta el dia de hoy es el gen insertado con más éxito en VO, es el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la cual estimula la maduración de células dendríticas e induce células T citotóxicas potenciando así la respuesta inmune hacia los antígenos específicos del tumor (172). Este gen ha sido utilizado en diferentes virus como el virus de Vaccinia (JX-594)

y el virus del Herpes Simple más específicamente el Talimogene Laherparepvec (T-VEC) en donde se evidencio que el 77,5% de las lesiones cutáneas del melanoma inyectadas con virus disminuyeron de tamaño (173) (174).

En resumen, la infección viral da como resultado el aumento de citocinas proinflamatorias, que reclutan y activan células inmunes tanto innatas como adaptativas. Es importante tener en cuenta que algunos tumores para subvertir el sistema inmunológico del huésped utilizan mecanismos como la interferencia con la vía de señalización del IFN tipo I provocando un ambiente óptimo para el tumor, pero también susceptible para los VO, puesto que, el IFN tipo I por medio de cascadas de señalización suele eliminar los virus de los tejidos sanos, por lo tanto los VO como el virus de la estomatitis vesicular, el virus de la enfermedad de Newcastle, el de Vaccinia, entre otros podrán entrar a las células tumorales y al microambiente (175).

VO y modulación del microambiente tumoral

Existen diferentes medios por los cuales los VO pueden modular el TME. En primer lugar, pueden estimular la respuesta inmune adaptativa mediante la liberación de antígenos específicos del tumor los cuales harán un presentación cruzada con las células dendríticas. En segundo lugar, los VO pueden inducir una muerte celular inmunogénica, lo cual generará una secreción de marcadores que provocarán la maduración de células dendríticas que finalmente irán a los nódulos linfáticos y estimularán la activación de los linfocitos TCD8+. Estos linfocitos TCD8+ inducirán una inmunidad adaptativa frente al tumor y además se creará un efecto antitumoral expansivo, es decir, infectara células tumorales vecinas (155).

Por último, los VO tienen la capacidad de aumentar las citocinas pro-inflamatorias como la IL-6 e IL-8, llevando a una inducción de la inflamación. Del mismo modo, estos virus pueden mediante las células NK aumentar la destrucción de células tumorales (155).

PROTOCOLO DE LA REVISIÓN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El neurotropismo específico para células inmaduras del SNC que exhibe el virus del Zika (ZIKV) podría ser una herramienta útil y eficaz para tratar tumores del SNC como el glioblastoma multiforme?

ANTECEDENTES

El glioblastoma multiforme o glioma de grado IV, es la forma más maligna de astrocitoma, siendo clasificado en esta categoría de acuerdo a sus características histológicas, como la presencia de necrosis y proliferación de vasos sanguíneos alrededor del tumor, correspondiendo además a tumores de crecimiento rápido y alto nivel de malignidad (176). Pese a ser un tumor de alto grado, el GBM se diferencia de la mayoría

de tumores malignos, debido a que este rara vez hace metástasis a distancia (fuera del SNC), y la mayoría de recidivas ocurren a 2-3 cm de la cavidad de resección original (177). La clínica de los pacientes que padecen de GBM es variada de acuerdo a la localización del tumor, comprendiendo principalmente cefalea, confusión, convulsiones, alteraciones en la memoria o personalidad, o déficits neurológicos focales (178).

Los tumores primarios del SNC tienen una prevalencia aproximada de 5X100.000 personas, siendo los gliomas de alto grado, el 80% de estos, es decir, en un adulto con un tumor primario del SNC lo más probable es que este corresponda a un GBM (179). Este tipo de tumor, tiene una naturaleza altamente invasiva y ha demostrado resistencia a las terapias antitumorales actuales, por lo cual el pronóstico de los pacientes con esta patología oncológica es menor a 2 años (3), pese al uso de terapias combinadas, que incluyen cirugía de resección tumoral, radioterapia local, y adicionalmente quimioterapia si el diagnóstico se hace de manera temprana (176).

Por la amplia prevalencia de este tumor y el mal pronóstico del mismo frente a las terapias actuales, surge la necesidad de un nuevo método terapéutico que sea afín a las células tumorales del GBM. Entre estas nuevas terapéuticas, se encuentran los virus oncolíticos, los cuales se han estudiado por más de 20 años como posible terapia para esta neoplasia (179). Actualmente, se realizan ensayos usando el ZIKV contra esta diana terapéutica, siendo este virus seleccionado por su tropismo neurológico, el cual fue estudiado debido a las alteraciones a nivel del SNC que este virus causó durante sus brotes (179), las cuales corresponden a microcefalia y trastornos neurológicos como el SGB (178).

Los ensayos con el ZIKV como terapia oncológica para el GBM, han empezado a mostrar señales de avance importantes, como el hecho de que se ha descubierto que el ZIKV tiene actividad oncolítica contra las células madres del glioblastoma (GSC) (179), las cuales brindan el carácter altamente maligno del tumor, viéndose involucradas en su proliferación sostenida, promoción de la angiogénesis de este, su potencial invasivo, su evasión al sistema inmune y finalmente, su resistencia terapéutica (177).

La importancia de esta revisión sistemática de la literatura, se encuentra en su objetivo de realizar la descripción de los factores que determinan el tropismo específico del ZIKV por el tejido nervioso y su capacidad como virus oncolítico para el tratamiento del GBM, debido, a que una descripción adecuada y completa de estos temas es útil no sólo para exponer los conocimientos ya adquiridos en dicha materia sino también, para identificar qué elementos faltan en esta.

OBJETIVOS

General

- Describir los factores que determinan el tropismo específico del ZIKV por el tejido nervioso y su capacidad oncolítica

Específicos

- Describir la biología de los tumores propios del sistema nervioso central a nivel anatómico, histológico y molecular.
- Detallar la patogénesis del ZIKV, su tropismo e impacto en el desarrollo neurológico en mamíferos
- Proponer un modelo teórico de la actividad y capacidad oncolítica del ZIKV en tumores de tejido nervioso

METODOS DE BUSQUEDA

Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Bases de datos utilizadas

Elsevier, pubmed, Scielo,Science Direct.

Términos utilizados

Zika, arbovirus, inmunidad, síndrome de Guillain Barré, transmisión, transmisión vectorial, inmunogenicidad, patogénesis, tropismo, enfermedad neurológica, Colombia, vectores, mortalidad, congénitas, embarazo, fetal, microcefalia, virus oncolíticos, mecanismo de acción, sistema inmune, inmunoterapia, antitumoral, cancer, viroterapia, terapia génica, terapia molecular, Glioblastoma, tumores grado 4, Histología, subtipos, alteraciones genómicas, tratamiento, temozolamida, epidemiología, presentación clínica, factores de riesgo, celulares, exposición, diagnóstico, terapia fotodinámica, campos electromagnéticos, resistencia, tumor, Metástasis, mutación, célula, apoptosis, oncogénicos, biología molecular, pronóstico, neurotropismo, onicolísis.

Algoritmo de búsqueda

- ((oncolytic virus) AND (zika)) AND (glioblastoma)
- (((glioblastoma) AND (genomic alterations)) AND (mutations)) NOT (animals)
- (((glioblastoma) AND (oncolytic virus)) AND (therapy)) NOT (animals)

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

- **Criterios de inclusión**

Tipo de estudios	Estudios observacionales y transversales obtenidos de artículos de revisión, metaanálisis, artículos científicos, ensayos experimentales, revisiones de la literatura, trabajos de grado y reportes de casos.
Perfil de participantes	Adultos, niños y gestantes con glioblastoma o con exposición laboral a agentes químicos que predisponen a los tumores cerebrales.
Criterio temporal	Estudios publicados entre el 01/01/2000-31/12/2020
Criterio lingüístico	Estudios publicados en español e inglés
Intervenciones	Terapia antitumoral con virus oncolíticos por ejemplo el virus del zika para el tratamiento del glioblastoma multiforme
Comparación	Terapia antitumoral con virus oncolíticos en comparación con las terapias dirigidas contra el cáncer disponibles actualmente
Medidas de desenlace	Resección o regresión del tumor

- **Criterios de exclusión**

Aquellos estudios que cumpliendo los criterios de inclusión serán descartados:

Literatura gis (folletos, editoriales, artículos de opinión) exceptuando tesis doctorales
Estudios cualitativos
Artículos en otros idiomas diferentes al inglés y español
Publicaciones anteriores al año 2000
No referidos al tópico

BIBLIOGRAFÍA

1. Moscote Salazar L, Meneses García C, Sáenz Amuruz M, Penagos P, Zubieta C, Romero A. MANEJO ACTUAL DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME . 2010; Available at: https://www.academia.edu/37731030/Manejo_actual_del_glioblastoma_multiforme. Accessed 28/04/2020.
2. González Trujillo F, Castro Noriega C, Castro Ramírez OJ, Olaya N, Penagos González PJ, Zubieta Vega C, et al. Glioblastoma multiforme: actualidad en marcadores biomoleculares como factores de pronóstico a propósito de una serie de casos con sobrevida mayor a 2 años en el

Instituto Nacional de Cancerología. INC- Colombia. Acta Neurológica Colombiana 2014 Oct 1,30(4):282-289.
3. Castañeda CA, Casavilca S, Orrego E, García-Corrochano P, Deza P, Heinike H, et al. Glioblastoma: análisis molecular y sus implicancias clínicas. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública 2015 Junio 19,32(2):316-325.
4. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2014 Oct;23(10):1985-1996
5. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M. Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review. 2017.
6. Quezada C, Peigñan L, Segura R, Riquelme F, Melo R, Rojas Z D, et al. Glioblastoma multiforme y estudio de la resistencia a la quimioterapia mediada por transportadores ABC. Revista médica de Chile 2011 Apr 1,139(4):415-424.
7. Arrese P M, Pérez-Núñez, B. Pascual y R.D. Lobato. Tratamiento de los gliomas mediante virus oncolíticos: revisión de la literatura. 2005 12/10.
8. Mhaske S, Yuwanati M, Bhatnagar N. Oncoviruses: An overview of oncogenic and oncolytic viruses. Oncobiology and Targets 2015;2:4
9. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. Journal for immunotherapy of cancer 2018 Dec 4,;6(1):140.
10. Shao Q, Herrlinger S, Yang S, Lai F, Moore JM, Brindley MA, et al. Zika virus infection disrupts neurovascular development and results in postnatal microcephaly with brain damage. Development (Cambridge, England) 2016 Nov 15,;143(22):4127-4136.
11. van Schaijik B, Wickremesekera AC, Mantamadiotis T, Kaye AH, Tan ST, Stylli SS, Itinteang T. Circulating tumor stem cells and glioblastoma: A review. Journal of clinical neuroscience 2019 January 06.
12. Kopach O. Monitoring maturation of neural stem cell grafts within a host microenvironment. World J Stem Cells 2019 November 26.
13. Kaid C, Goulart E, Caires-Júnior LC, Araujo BHS, Soares-Schanoski A, Bueno HMS, et al. Zika virus selectively kills aggressive human embryonal CNS tumor cells in vitro and in vivo. Cancer research 2018 Jun 15,;78(12):3363-3374.
14. Espinoza MM. Aspectos clínicos de la infección por el virus zika. Anales de la Facultad de Medicina 2017 Jan 1,;78(1):79-82.
15. Frenk J, Frejka T, Bobadilla J, Stem C, Lozano R, Sepúlveda J, José M. La transición epidemiológica en américa latina. Bol of sanit Panam. 1991.
16. Traducción y Terminología Médicas – Cura, curación [Internet]. Temas.sld.cu. 2014 [cited 29 April 2020]. Available from: https://temas.sld.cu/traducciones/2014/08/30/cura-curacion/
17. Mejoría [Internet]. TheFreeDictionary.com. 2009 [cited 29 April 2020]. Available from: https://es.thefreedictionary.com/mejor%C3%ADa
18. Rodríguez, G., & RAE. Persistencia. DIRAE. 2017 [Citado 29 Abril 2020]. Disponible en: https://dirae.es/palabras/persistencia

19. Rodríguez, G., & RAE. Empeoramiento. DIRAE. 2017 [Citado 29 Abril 2020]. Disponible en: https://dirae.es/palabras/empeoramiento

20. Moreno Begoña, Muñoz Maximiliano, Cuellar Javier, Domancic Stefan, Villanueva Julio. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2018 Dic [citado 2020 Jul 21] ; 11(3): 184-186. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072018000300184&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072018000300184.

21. Focusing on the cell biology of cancer. Nature cell biology 2013 Jan;15(1):1. ref PMID: 23263367 https://doi.org/10.1038/ncb2667

22. N. Catherine Sánchez, Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 24, Issue 4, 2013, Pages 553-562, ISSN 0716-8640, https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X. (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401370659X)

23. Civetta, María Teresa Martín de, Civetta JD. Carcinogénesis. Salud pública de México 2011 Oct;53(5):405-414. (https://scielosp.org/article/spm/2011.v53n5/405-414/es/)

24. Mitrus, I., Bryndza, E., Sochanik, A. et al. Modelos en evolución de origen y progresión tumoral. Tumor Biol. 33, 911–917 (2012). https://doi.org/10.1007/s13277-012-0389-0

25. Momma Hejmadi, Introduction to cancer biology, 2nd edition, 2010, pág 7, ISBN 978-87-7681-478-6

26. Martín de Civetta MT, Civetta JD. Carcinogénesis [Carcinogénesis]. Salud Pública Mex. 2011;53(5):405-414. https://doi:10.1590/s0036-36342011000500008

27. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70. https://doi:10.1016/s0092-8674(00)81683-9

28. Kieffer Y, Hocine HR, Gentric G, Pelon F, Bernard C, Bourachot B, et al. Single-cell analysis reveals fibroblast clusters linked to immunotherapy resistance in cancer. Cancer discovery 2020 May 20

29. Gaillard H, García-Muse T, Aguilera A. Replication stress and cancer. Nat Rev Cancer. 2015;15(5):276-289. https://doi:10.1038/nrc391

30. Casey SC, Amedei A, Aquilano K, et al. Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment. Semin Cancer Biol. 2015;35 Suppl(Suppl):S199-S223. doi:10.1016/j.semcancer.2015.02.007

31. D. Hanahan, R.A. Weinberg Hallmarks of cancer: the next generation Cell, 144 (2011), pp. 646-674 https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013

32. Rangel-López A, Piña-Sánchez P, Salcedo M. Variaciones genéticas del gen supresor de tumores TP53: relevancia y estrategias de análisis. Rev. invest. clín. [revista en la Internet]; 58(3): 254-264. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762006000300010&lng=es.

33. Pardo Andreu G, Hernández Casaña P, Delgado Hernández R. La apoptosis y la senescencia celular: mecanismos supresores de tumores. Rev cubana med [Internet]. 2005 Abr 44(1-2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000200006&lng=es.

34. Bernheim A. Cytogenomics of cancers: from chromosome to sequence. Mol Oncol. 2010;4(4):309-322. http://doi:10.1016/j.molonc.2010.06.003

35. Ziyad S, Iruela-Arispe ML. Mecanismos moleculares de la angiogénesis tumoral. Genes Cancer . 2011; 2 (12): 1085-1096. doi: 10.1177 / 1947601911432334

36. R.J. DeBerardinis, C.B. Thompson Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? Cell, 148 (2012), pp. 1132-1144 https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.032

37. Ayob AZ, Ramasamy TS. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression. J Biomed Sci. 2018;25(1):20. Published 2018 Mar 6. doi:10.1186/s12929-018-0426-4

38. Gudjonsson T, Magnusson MK. Stem cell biology and the cellular pathways of carcinogenesis. Apmis 2005 Nov;113(11):922-929.

39. Knizetova P, Darling JL, Bartek J. Vascular endothelial growth factor in astroglioma stem cell biology and response to therapy. J Cell Mol Med. 2008;12(1):111-125. http://doi:10.1111/j.1582-4934.2007.00153.x

40. Omuro A, De Angelis LM. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. JAMA 2013.

41. Holland E, Glioblastoma multiforme: The terminator. Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS 2000;97(12):6242-6244.

42. Davis M. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. Clinical journal of oncology nursing 2016;20(5):S2-S8.

43. Lim M, Xia Y, Bettegowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. Nature Reviews Clinical Oncology. 2018 Jul 1;15(7):422-442. https://doi.org/10.1038/s41571-018-0003-5

44. Montemurro N. Glioblastoma Multiforme and Genetic Mutations: The Issue Is Not Over Yet. An Overview of the Current Literature. Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery 2019 Sep 24,;81(1):64-70.

45. Franco -Hernández C, Martínez-Glez V, Rey JA. Biología molecular de los glioblastomas. Neurocirugía 2007;18(5):373-382.

46. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M. Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review. 2017;24(27):3002-3009.
47. Urbańska K, Sokołowska J, Szmidt M, Sysa P. Glioblastoma multiforme - an overview. Contemporary oncology (Poznan, Poland) 2014;18(5):307-312.
48. Castañeda CA, Casavilca S, Orrego E, García-Corrochano P, Deza P, Heinike H, et al. Glioblastoma: análisis molecular y sus implicancias clínicas. Revista peruana de medicina experimental y salud pública 2015 Jun 19,;32(2):316-325.
49. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta neuropathologica 2007 Aug;114(2):97-109.
50. Paolillo M, Boselli C, Schinelli S. Glioblastoma under Siege: An Overview of Current Therapeutic Strategies. Brain sciences 2018;8(1):15.
51. Yamaoka T, Ohba M, Ohmori T. Molecular-Targeted Therapies for Epidermal Growth Factor Receptor and Its Resistance Mechanisms. International journal of molecular sciences 2017 Nov 15,;18(11):2420.
52. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. The American journal of pathology 2007;170(5):1445-1453.
53. Ramirez Y, Weatherbee J, Wheelhouse R, Ross A. Glioblastoma Multiforme Therapy and Mechanisms of Resistance. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland) 2013;6(12):1475-1506.
54. Sierra Benítez EM, León Pérez MQ, Laud Rodríguez L, Carrillo Comas AL, Pérez Ortiz L, Rodríguez Ramos E. Gliomas malignos: biología molecular y detalles oncogenéticos. Revista Médica Electrónica 2018 Aug 1,:1100-1111.
55. Fedele M, Cerchia L, Pegoraro S, Sgarra R, Manfioletti G. Proneural-Mesenchymal Transition: Phenotypic Plasticity to Acquire Multitherapy Resistance in Glioblastoma. International journal of molecular sciences 2019;20(11):2746.
56. Lin N, Yan W, Gao K, Wang Y, Zhang J, You Y. Prevalence and Clinicopathologic Characteristics of the Molecular Subtypes in Malignant Glioma: A Multi-Institutional Analysis of 941 Cases. PloS one 2014;9(4):e94871.
57. González Trujillo F, Castro Noriega C, Castro Ramírez OJ, Olaya N, Penagos González PJ, Zubieta Vega C, et al. Glioblastoma multiforme: actualidad en marcadores biomoleculares como factores de pronóstico a propósito de una serie de casos con sobrevida mayor a 2 años en el Instituto Nacional de Cancerología. INC- Colombia. Acta Neurológica Colombiana 2014 Oct 1,;30(4):282-289.
58. Lei L, Sonabend AM, Guarnieri P, Soderquist C, Ludwig T, Rosenfeld S, et al. Glioblastoma Models Reveal the Connection between Adult Glial Progenitors and the Proneural Phenotype. PloS one 2011;6(5):e20041.
59. Contreras LE. EPIDEMIOLOGÍA DE TUMORES CEREBRALES. Revista Médica Clínica Las Condes 2017 May;28(3):332-338.

60. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP 2017 Jan 1,;18(1):3-9.
61. Valencia Artunduaga M. Determinación de la presencia del receptor de orexina 1 en células de glioblastoma multiforme; 2017.
62. Páez-Rodríguez AM, Burbano-Erazo NM, Merchancano-Delgado CL, Erazo-Bravo NJ, Muñoz-Bolaños AB. Caracterización de los tumores cerebrales en un Hospital Universitario de Pereira, Colombia: un estudio retrospectivo. Revista Médica de Risaralda 2013 Jul 1,;19(2):120-125.
63. Chater Cure G, Aristizabal G, Aristizabal J, Lucia Roa C. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. Acta Neurológica Colombiana 2011 Apr 1,;27(2):106-113.
64. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. Journal of clinical oncology 2017;35(21):2402-2409.
65. Mitchell DA, Xie W, Schmittling R, Learn C, Friedman A, McLendon RE, et al. Sensitive detection of human cytomegalovirus in tumors and peripheral blood of patients diagnosed with glioblastoma. Neuro-oncology (Charlottesville, Va.) 2008;10(1):10-18.
66. Cordier S, Monfort C, Filippini G, Preston S, Lubin F, Mueller B, et al. Parental Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and the Risk of Childhood Brain Tumors. American Journal of EPIDEMIOLOGY 2004 Junio 15 de;159(12)
67. Van Maele G, Gamet-Payrastre L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. Environment International 2017.
68. Quiroga Olaya LA, Rojas Patiño JD. Tumores cerebrales por exposición a campos electromagnéticos asociado al uso de teléfonos celulares: un metanálisis de estudios observacionales. 2016.
69. Ponce López E, Ponce Saldías D, Hernández Adresen M. Efectos neurológicos por teléfonos celulares: revisión bibliográfica y modelos matemáticos. 2014 Diciembre;39(12):844-846.
70. Ramírez Zavala R. Posibles efectos provenientes del uso excesivo de la comunicación inalámbrica. Revista Iberoamericana de las Ciencias de la Salud: RICS 2013;2(4):25-57.
71. Pérez Ortiz L, Rodríguez Ramos E, Figueredo Rodríguez R, Barroso García E. Astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme: Factores que influyen en la supervivencia. Revista Cubana de Cirugía 2001 Jun 1,;40(2):87-91.
72. Vega Molina A. Caracterización clínica e imagenológica de pacientes con glioblastoma o astrocitoma anaplásico atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo enero 2007 – diciembre 2013. 2016 Jan 1,.
73. Reyes Botero G. Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento; 2009.
74. Martin-Risco M, Rodrigo-Paradells V, Olivera-Gonzalez S, Del Rio-Perez CM, Bances-Florez L, Calatayud-Perez JB, et al. Factors related with post-surgical complications in elderly patients with glioblastoma multiforme. Revista de neurologiá 2017 Feb 16,;64(4):162.

75. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. The New England journal of medicine 2014;370(8):709-722.
76. Jain KK. A Critical Overview of Targeted Therapies for Glioblastoma. Frontiers in oncology 2018;8:419.
77. Shimizu K, Nitta M, Komori T, Maruyama T, Yasuda T, Fujii Y, et al. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study. *Frontiers in neurology*,2018; *9*(4).
78. Banelli B, Forlani A, Allemanni G, Morabito A, Pistillo MP, Romani M. MicroRNA in Glioblastoma: An Overview. International journal of genomics 2017;2017:1-16.
79. Reséndiz-Castillo LJ, Minjarez-Vega B, Reza-Zaldívar EE, Hernández-Sapiéns MA, Gutiérrez-Mercado YK, Canales-Aguirre AA. Efecto de la alteración de los niveles de expresión de microARN neurogénicos y su implicación en la agresividad de glioblastomas localizados en la región paraventricular. Neurología 2020 Jan.
80. Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. Oncogene. 2016;35(45):5819-5825
81. Guerrero Fonseca C, Lopez Baquero M, Bedoya Rodríguez AA. Virus oncolíticos un arma contra el cáncer. Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia 2019;67(2):331-332
82. Rodríguez JA, Martínez LM, Cruz N, Cómbita AL. Terapia génica para el tratamiento del cáncer. Revista Colombiana de Cancerología 2014;18(1):27-40.
83. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodušek V, Vizjak A. Zika virus associated with microcephaly. New England Journal of Medicine. 2016 Mar 10;374(10):951-8.
84. Song B, Yun S, Woolley M, Lee Y. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. Journal of Neuroimmunology 2017;308:50-64.
85. Noorbakhsh F, Abdolmohammadi K, Fatahi Y, Dalili H, Rasoolinejad M, Rezaei F, et al. Zika Virus Infection, Basic and Clinical Aspects: A Review Article. Iranian Journal of Public Health 2019 Jan 1,;48(1):20-31. REF PMC6401583.
86. Miner JJ, Diamond MS. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. Cell host & microbe 2017;21(2):134-142. REF 10.1016/j.chom.2017.01.004.
87. Reid S, Rimmer K, Thakur K. Zika Virus and Neurologic Disease. Neurologic Clinics 2018;36(4):767-787. REF: https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.06.003)
88. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. Clinical microbiology reviews 2016;29(3):487-524. REF doi:10.1128/CMR.00072-15.
89. Javed F, Manzoor KN, Ali M, Haq IU, Khan AA, Zaib A, et al. Zika virus: what we need to know? Journal of Basic Microbiology 2018 Jan;58(1):3-16. REF DOI: 10.1002/jobm.201700398
90. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika virus infection—after the pandemic. New England Journal of Medicine. 2019 Oct 10;381(15):1444-57.

91. Watrin,Louise Ghawché,Frédéric Larre,Philippe Neau,Jean-Philippe Mathis,Stéphane Fournie,Emmanuel. Guillain-Barré Syndrome (42 Cases) Occurring During a Zika Virus Outbreak in French Polynesia. Pubmed 2016 Abril. REF: DOI: 10.1097/MD.0000000000003257
92. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. New England Journal of Medicine. 2016 Apr 21;374(16):1552-63.
93. Mysorekar IU, Diamond MS. Modeling Zika virus infection in pregnancy. New England Journal of Medicine. 2016 Aug 4;375(5):481-4.
94. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, Padilla AV, Tong VT, Cuevas EL, Espinosa-Bode A, Pardo L. Zika virus disease in Colombia—preliminary report. New England Journal of Medicine. 2016 Jun 15.
95. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. The New England journal of medicine 2016;375(16):1513-1523.
96. Kazmi SS, Ali W, Bibi N, Nouroz F. A review on Zika virus outbreak, epidemiology, transmission and infection dynamics. Journal of biological research (Thessalonikē, Greece) 2020;27(1):1-5. nuev 16.) REF 10.1186/s40709-020-00115-4.
97. Mercadal KP, Zelaya RE, Dubón GE. Caracterización general de Zika. Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud. 2018;5(1):33-40.
98. Espinoza MM. Aspectos clínicos de la infección por el virus zika. An. Fac. Med. 2017 Ene; 78 (1): 79-82.
99. Singh Arora H. A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians. Global Pediatric Health 2020 May 27.
100. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable Non–Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. Emerging infectious diseases 2011;17(5):880-882.
101. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. Emerging infectious diseases 2015;21(2):359-361
102. Oster A, Russell K, Stryker J, Friedman A, Kachur R, Petersen E, et al. Update. MMWR. Morbidity and mortality weekly report 2016 Apr 1,;65(12):323-325.
103. Sherley Miranda, Ong Chong-Wei (2017) Sexual transmission of Zika virus: a literature review. *Sexual Health* 15, 183-199. REF doi: 10.1071/SH17046.
104. Miner JJ, Diamond MS. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. Cell host & microbe 2017;21(2):134-142. REF http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2017.01.004).
105. Hajra A, Bandyopadhyay D, Hajra SK. Zika Virus: A Global Threat to Humanity: A Comprehensive Review and Current Developments. N Am J Med Sci. 2016 Mar;8(3):123-8.
106. Sikka V, Chattu VK, Popli RK, Galwankar SC, Kelkar D, Sawicki SG, Stawicki SP, Papadimos TJ. The Emergence of Zika Virus as a Global Health Security Threat: A Review and a Consensus Statement of the INDUSEM Joint working Group (JWG). J Glob Infect Dis. 2016 Jan-Mar;8(1):3-15.

107. White MK, Wollebo HS, David Beckham J, Tyler KL, Khalili K. Zika virus: An emergent neuropathological agent. Annals of Neurology 2016 Oct;80(4):479-489. REF 10.1002/ana.24748.
108. Lee I, Bos S, Li G, Wang S, Gadea G, Desprès P, et al. Probing Molecular Insights into Zika Virus–Host Interactions. Viruses 2018;10(5):233.
109. Saiz J, Martín-Acebes MA, Bueno-Marí R, Salomón OD, Villamil-Jiménez LC, Heukelbach J, et al. Zika Virus: What Have We Learnt Since the Start of the Recent Epidemic? Frontiers in microbiology 2017;8:1554.
110. Lee JK, Shin OS. Advances in Zika Virus–Host Cell Interaction: Current Knowledge and Future Perspectives. International journal of molecular sciences 2019 Mar 4,;20(5):1101.
111. Wang B, Thurmond S, Hai R, Song J. Structure and function of Zika virus NS5 protein: perspectives for drug design. Cellular and molecular life sciences : CMLS 2018;75(10):1723-1736.
112. Plourde AR, Bloch EM. A Literature Review of Zika Virus. Emerging infectious diseases 2016;22(7):1185-1192. REF doi: 10.3201/eid2207.151990).
113. Sager G, Gabaglio S, Sztul E, Belov GA. Role of Host Cell Secretory Machinery in Zika Virus Life Cycle. Viruses 2018 Oct 15,;10(10):559
114. Cao-Lormeau V, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak caused by ZIKA virus infection in French Polynesia. Lancet (London, England) 2016 Mar 2,;387(10027):1531-1539.
115. Pardy RD, Richer MJ. Zika Virus Pathogenesis: From Early Case Reports to Epidemics. Viruses 2019;11(10):886. REF doi:10.3390/v11100886.
116. Kazmi SS, Ali W, Bibi N, Nouroz F. A review on Zika virus outbreak, epidemiology, transmission and infection dynamics. Journal of biological research (Thessalonikē, Greece) 2020;27(1):1-5.REF doi.org/10.1186/s40709-020-00115-4.
117. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. The New England journal of medicine 2016;375(16):1513-1523.
118. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, et al. Zika Virus and the Guillain–Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. The New England journal of medicine 2016;375(16):1598-1601.
119. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review. PLoS medicine 2017 Jan;14(1):e1002203.
120. Subissi L, Dub T, Besnard M, Mariteragi-Helle T, Nhan T, Lutringer-Magnin D, et al. Zika Virus Infection during Pregnancy and Effects on Early Childhood Development, French Polynesia, 2013-2016. Emerging infectious diseases 2018 Oct;24(10):1850-1858.
121. Klase ZA, Khakhina S, Schneider ADB, Callahan MV, Glasspool-Malone J, Malone R. Zika Fetal Neuropathogenesis: Etiology of a Viral Syndrome. PLoS neglected tropical diseases 2016 Aug;10(8):e0004877.

122. Nielsen-Saines K, Filippis Bd, Janzen C, Brasil P, Cherry JD. Zika virus infection in pregnant women in Rio d janeiro. The New England Journal of Medicine 2016 Dec 15,;375(24):2321.
123. Walker CL, Little ME, Roby JA, Armistead B, Gale M, Rajagopal L, et al. Zika virus and the non microcephalic fetus: why we should still worry. American journal of obstetrics and gynecology 2019;220(1):45-56. REF doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.035.
124. Rozé B, Najioullah F, Fergé J, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles 2016;21(9):30154.REF: doi 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30154.
125. Gorchakov R, Berry RM, Patel SM, El Sahly HM, Ronca SE, Murray KO. Optimizing PCR Detection of Zika Virus from Various Body Fluids. The American journal of tropical medicine and hygiene 2019 Feb;100(2):427-433.
126. Vasileva Wand NI, Bonney LC, Watson RJ, Graham V, Hewson R. Point-of-care diagnostic assay for the detection of Zika virus using the recombinase polymerase amplification method. Journal of general virology 2018 Aug;99(8):1012-1026.
127. Daher RK, Stewart G, Boissinot M, Bergeron MG. Recombinase Polymerase Amplification for Diagnostic Applications. Clinical chemistry (Baltimore, Md.) 2016;62(7):947-958.
128. Barrera-Cruz A, Díaz-Ramos RD, López-Morales AB, Grajales-Muñiz C, Viniegra-Osorio A, Zaldívar-Cervera JA, et al. Lineamientos técnicos para la prevención, diagnóstich y tratamiento de la infección por virus Zika. (Spanish); Technical Guidelines for the prevention,diagnosis and treatment of Zika virus infection. (English). 2016.
129. Singh RK, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Khandia R, Munjal A, et al. Advances in Diagnosis, Surveillance, and Monitoring of Zika Virus: An Update. Frontiers in microbiology 2018;8:2677.
130. Shan C, Ortiz DA, Yang Y, Wong SJ, Kramer LD, Shi P, et al. Evaluation of a Novel Reporter Virus Neutralization Test for Serological Diagnosis of Zika and Dengue Virus Infection. Journal of clinical microbiology 2017;55(10):3028-3036.
131. Roehrig JT, Hombach J, Barrett ADT. Guidelines for Plaque-Reduction Neutralization Testing of Human Antibodies to Dengue Viruses. Viral immunology 2008;21(2):123-132.
132. Kim YH, Lee J, Kim Y, Chong C, Pinchemel Y, Reisdörfer F, et al. Development of a Rapid Diagnostic Test Kit to Detect IgG/IgM Antibody against Zika Virus Using Monoclonal Antibodies to the Envelope and Non-structural Protein 1 of the Virus. Korean journal of parasitology 2018;56(1):61-70.
133. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS 2016;113(50):14408-14413.
134. Phillips Morales Ó. Actualización en el Síndrome de Guillain-Barré. Revista Medica Sinergia 2019;4(11):e290.

135. Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, Staples JE, Karwowski MP, Mead P, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection - United States, February 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report 2016 Feb 1,;65(7):182.
136. Singh RK, Dhama K, Khandia R, Munjal A, Karthik K, Tiwari R, et al. Prevention and Control Strategies to Counter Zika Virus, a Special Focus on Intervention Approaches against Vector Mosquitoes-Current Updates. Frontiers in microbiology 2018;9:87.
137. Johnson K. The Impact of Wolbachia on Virus Infection in Mosquitoes. Viruses 2015;7(11):5705-5717.
138. Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G, et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. Antiviral research 2016;130:69-80.
139. Haug CJ, Kieny MP, Murgue B. The zika challenge. New England Journal of Medicine. 2016 May 12;374(19):1801-3.
140. Thomas SJ. Zika Virus Vaccines — A Full Field and Looking for the Closers. The New England journal of medicine 2017;376(19):1883-1886.
141. Marston HD, Lurie N, Borio LL, Fauci AS. Considerations for Developing a Zika Virus Vaccine. The New England Journal of Medicine 2016 Sep 29,;375(13):1209-1212.
142. Tebas P, Roberts CC, Muthumani K, Reuschel EL, Kudchodkar SB, Zaidi FI, White S, Khan AS, Racine T, Choi H, Boyer J. Safety and immunogenicity of an anti–Zika virus DNA vaccine—preliminary report. New England Journal of Medicine. 2017 Oct 4.
143. Shan C, Xie X, Shi P. Zika virus vaccine: Progresses and challenges. Cell host & microbe 2018 Jun 28,;24(1):12-17.
144. Safety and Immunogenicity of a Zika Virus DNA Vaccine, VRC-ZKADNA085-00-VP, in Healthy Adults - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [cited 19 August 2020]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02840487
145. Study of GLS-5700 in Dengue Virus Seropositive Adults - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [cited 19 August 2020]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02887482
146. Zika Virus Purified Inactivated Vaccine (ZPIV) Accelerated Vaccination Schedule Study - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [cited 19 August 2020]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02937233
147. VRC 320: A Phase I, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a Zika Virus DNA Vaccine, VRC-ZKADNA090-00-VP, Administered Via Needle and Syringe or Needle-free Injector, PharmaJet, inHealthy Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [cited 19 August 2020]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02996461
148. Zika-Vaccine Dose Finding Study Regarding Safety, Immunogenicity and Tolerability - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [cited 19 August 2020]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02996890

149. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. Nat Rev Drug Discov. 2015;14(9):642-662. doi:10.1038/nrd4663
150. Hennessy ML, Bommareddy PK, Boland G, Kaufman HL. Oncolytic Immunotherapy. Surg Oncol Clin. 2019;28(3):419-430. doi:10.1016/j.soc.2019.02.007
151. Fukuhara, Hiroshi et al. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. Cancer science vol. 2016;107(10): 1373-1379. doi:10.1111/cas.13027
152. Hamid, O., Hoffner, B., Gasal, E. et al. Oncolytic immunotherapy: unlocking the potential of viruses to help target cancer. Cancer Immunol Immunother. 2019; 66:1249–1264. https://doi.org/10.1007/s00262-017-2025-8
153. Lawler SE, Speranza M, Cho C, Chiocca EA. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review. JAMA Oncol. 2017;3(6):841–849. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2064
154. Aurelian L. Oncolytic viruses as immunotherapy: progress and remaining challenges. Onco Targets Ther. 2016;9:2627-2637. doi:10.2147/OTT.S63049
155. Chaurasiya S, Chen NG, Fong Y. Oncolytic viruses and immunity. Curr Opin Immunol. 2018;51:83-90. doi:10.1016/j.coi.2018.03.008
156. Chiocca EA. Oncolytic viruses. Nat Rev Cancer. 2002;2(12):938-950. doi:10.1038/nrc948
157. Fu LQ, Wang SB, Cai MH, et al. Recent advances in oncolytic virus-based cancer therapy. Virus Res. 2019;270:197675. doi:10.1016/j.virusres.2019.197675
158. Bommareddy, P.K., Shettigar, M. & Kaufman, H.L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2018;18:498–513. https://doi.org/10.1038/s41577-018-0014-6
159. Singh PK, Doley J, Kumar G R, Sahoo A P, Tiwari AK. Oncolytic viruses & their specific targeting to tumour cells. Indian J Med Res 2012;136:571-84
160. Zheng M, Huang J, Tong A, Yang H. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances. Mol Ther Oncolytics. 2019;15:234-247. Published 2019 Nov 2. doi:10.1016/j.omto.2019.10.007
161. Ylösmäki, E., Cerullo, V. Design and application of oncolytic viruses for cancer immunotherapy. Current opinion in biotechnology. 2019; 65: 25–36. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.11.016
162. Mhaske, S., Yuwanati, M. y Bhatnagar, N. Oncovirus: una descripción general de los virus oncogénicos y oncolíticos. Oncobiología y objetivos. 2015; 2 (1):4.
163. Jayawardena, N., Burga, L. N., Poirier, J. T., & Bostina, M. Virus-Receptor Interactions: Structural Insights For Oncolytic Virus Development. Oncolytic virotherapy, 2019; 8: 39–56. https://doi.org/10.2147/OV.S218494
164. Fountzilas, C., Patel, S., & Mahalingam, D. Review: Oncolytic virotherapy, updates and future directions. Oncotarget. 2017; 8(60):102617–102639. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18309

165. Russell, L., Peng, K. W., Russell, S. J., & Diaz, R. M. Oncolytic Viruses: Priming Time for Cancer Immunotherapy. BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy. 2019; 33(5): 485–501. https://doi.org/10.1007/s40259-019-00367-0
166. Burton, C., & Bartee, E. Syncytia Formation in Oncolytic Virotherapy. Molecular therapy oncolytics. 2019; 15: 131–139. https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.09.006
167. Guerrero-Fonseca C, López-Baquero M, Bedoya-Rodríguez A. Virus oncolíticos: un arma contra el cáncer. rev.fac.med. 2019;67(2):313-324. http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.68347.
168. Rodriguez Josefa A, Martinez Lina M, Cruz Nataly, Cómbita Alba L. Terapia génica para el tratamiento del cáncer. rev.colomb.cancerol. [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Aug 19] ; 18(1): 27-40. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152014000100005&lng=en.
169. Lemos de Matos, A., Franco, L. S., & McFadden, G. Oncolytic Viruses and the Immune System: The Dynamic Duo. Molecular therapy. Methods & clinical development. 2020; 17: 349–358. https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.01.001
170. Filley, A. C., & Dey, M. Immune System, Friend or Foe of Oncolytic Virotherapy?. Frontiers in oncology. 2017; 7: 106. https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00106
171. Alvarez-Breckenridge C, Kaur B, Chiocca EA. Pharmacologic and chemical adjuvants in tumor virotherapy. Chem Rev. 2009 Jul;109(7):3125-40. doi: 10.1021/cr900048k. PMID: 19462957; PMCID: PMC2790404
172. Nguyen A, Ho L, Wan Y. Chemotherapy and Oncolytic Virotherapy: Advanced Tactics in the War against Cancer. Front Oncol. 2014 Jun 11;4:145. doi: 10.3389/fonc.2014.00145. PMID: 24967214; PMCID: PMC4052116.
173. Melcher A, Parato K, Rooney CM, Bell JC. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. Mol Ther. 2011 Jun;19(6):1008-16. doi: 10.1038/mt.2011.65. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21505424; PMCID: PMC3129809.
174. Cassady KA, Haworth KB, Jackson J, Markert JM, Cripe TP. To Infection and Beyond: The Multi-Pronged Anti-Cancer Mechanisms of Oncolytic Viruses. Viruses. 2016 Feb 4;8(2):43. doi: 10.3390/v8020043. PMID: 26861381; PMCID: PMC4776198.
175. Jhawar SR, Thandoni A, Bommareddy PK, Hassan S, Kohlhapp FJ, Goyal S, Schenkel JM, Silk AW, Zloza A. Oncolytic Viruses-Natural and Genetically Engineered Cancer Immunotherapies. Front Oncol. 2017 Sep 11;7:202. doi: 10.3389/fonc.2017.00202. PMID: 28955655; PMCID: PMC5600978.
176. Iglesias Rozas JR. Astrocitoma maligno y glioblastoma. American Brain Tumor Association. 2000 Jan 1,.
177. Zhu Z, Gorman MJ, McKenzie LD, Chai JN, Hubert CG, Prager BC, et al. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. The Journal of experimental medicine 2017;214(10):2843-2857.

178. Su KY, Balasubramaniam, Vinod R M T. Zika Virus as Oncolytic Therapy for Brain Cancer: Myth or Reality? Frontiers in microbiology 2019;10:2715.
179. Lubin JA, Zhang RR, Kuo JS. Zika Virus has Oncolytic Activity Against Glioblastoma Stem Cells. Neurosurgery 2018 May 1,;82(5):E113-E114.

UNIVERSIDAD EL BOSQUE FACULTAD DE MEDICINA
FORMACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
FICHA DE EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE GRADO
REVISIONES DE LA LITERATURA

Fecha de la evaluación *(DD/MM/AA)*: _____

Estimado evaluador (a), *le agradecemos leer las siguientes indicaciones*:

El ejercicio de valoración que se lleva a cabo a través de la presente ficha busca evaluar trabajos de investigación de nivel de pregrado. Por lo tanto, se está trabajando con los resultados presentados en el informe final para cumplimiento de los requisitos de grado exigidos por la Facultad de Medicina de la Universidad El Bosque en tanto ejercicio académico formativo y no una investigación de innovación en el conocimiento o en tecnología.

Se hacen estas precisiones en busca de que los evaluadores consideren el nivel de complejidad, exigencia y precisión propios de la formación del pregrado y de esta forma tengan en cuenta el alcance posible de los productos entregados por los estudiantes, si bien pueden existir trabajos de grado que cumplan con criterios superiores y por ello deben recibir un reconocimiento especial.

Se le solicita al evaluador que asigne los puntajes de acuerdo con la ficha que se presenta a continuación e incluyendo el cuadro denominado "ACUMULADO DE CRITERIOS".

El resultado final será diligenciado por el *Programa de Medicina* a través de una fórmula que permita convertir la nota a una escala de 0 a 5 y que excluya aquellos ítems que el evaluador ha considerado como "No aplica"

NOTA: como política de sostenibilidad se permite imprimir los trabajos a doble cara.

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN *(Según la carta de entrega del trabajo)*	
TIPO DE INVESTIGACIÓN *(Según la carta de entrega del trabajo)*	
Código del trabajo *(Según listados Área Comunitaria)*	

ESCALA DE CALIFICACIÓN

PÉSIMO	MALO	REGULAR	BUENO	EXCELENTE	NA
1	2	3	4	5	No aplica

	TITULO DE INVESTIGACION	1	2	3	4	5	NA
1	El título presenta claridad y precisión (15 a 20 palabras)						
2	Especifica la variable y/o la relación de variables						

	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1	2	3	4	5	NA
3	Se describe el problema con fundamentación teórica y empírica						
4	Se delimita y contextualiza el problema						
5	La redacción del planteamiento del problema es coherente						
6	Las preguntas de investigación son explicitas y establecen la relación entre variables						

UNIVERSIDAD EL BOSQUE FACULTAD DE MEDICINA

FORMACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN

FICHA DE EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

REVISIONES DE LA LITERATURA

	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	1	2	3	4	5	NA
7	Se exponen las razones sobre el ¿por qué? Y ¿para qué? del estudio						

	OBJETIVOS	1	2	3	4	5	NA
8	El objetivo general es claro, alcanzable y evidencia el propósito del estudio						
9	Los objetivos se vinculan con el problema de investigación						
10	Los objetivos específicos se derivan del objetivo general						

	MARCO CONCEPTUAL	1	2	3	4	5	NA
11	Se mencionan los antecedentes del estudio						
12	Existe relación entre las bases teóricas y el problema de investigación						
13	Las bases teóricas corresponden a las variables de estudio						
14	La redacción de las bases teóricas es clara, coherente y sustentada en fuentes						

	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	1	2	3	4	5	NA
15	Es establece el tipo de revisión de la literatura a desarrollar (Estado del arte, revisión rápida, sistemática, etc.) y se explican sus características						
16	Se describe y justifica la estrategia de búsqueda (Selección de las bases de datos, tipo, accesibilidad, etc.)						
17	Se definen y justifican los criterios de búsqueda (palabras clave, algoritmos, temporalidad)						
18	Se definen y justifican los criterios de elegibilidad: inclusión y exclusión (Si aplican)						
19	Los criterios de elegibilidad con coherentes con el problema y los objetivos de investigación						
20	Se identifican los instrumentos utilizados para clasificar los documentos (Fichas o resúmenes)						
21	Se identifica la estrategia para la selección de los artículos (Flujograma o matriz de cumplimiento)						
22	Se establece claramente el panorama final de la selección (Qué documentos quedan incluido, de qué tipo, cuántos, etc.)						

	RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	1	2	3	4	5	NA
23	Los resultados responden a los objetivos de la investigación						
24	Los resultados dan cuenta de la metodología utilizada						
25	Los resultados son presentados con referencia a los anexos de la revisión documental (Fichas, resúmenes, etc.)						
26	Los resultados están presentados en forma clara y de lo general a lo particular						
27	Los cuadros y gráficas están adecuadamente presentados (título completo, fuentes de la información, identificación clara de los elementos de gráficos y tablas)						
28	Los resultados son presentados en lenguaje claro y coherente						

UNIVERSIDAD EL BOSQUE FACULTAD DE MEDICINA

FORMACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN

FICHA DE EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

REVISIONES DE LA LITERATURA

	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES (O discusión)	1	2	3	4	5	NA
29	Se interpreta los hallazgos más relevantes de sus resultados						
30	Las conclusiones evidencian el cumplimiento de los objetivos de la investigación						
31	Las conclusiones son claras y pertinentes						
32	Se menciona las limitaciones, fortalezas y potenciales sesgos de su estudio						
33	Las recomendaciones se derivan de las conclusiones y hallazgos de la investigación						
34	Las recomendaciones son pertinentes y están dirigidas específicamente						

	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	1	2	3	4	5	NA
35	Las referencias bibliográficas están redactadas según las normas internacionales definidas por la Universidad						
36	Existe correspondencia entre las referencias bibliográficas presentadas y las citas de texto						
37	Se presenta un diccionario de siglas (Utilizadas en la investigación) y glosario de términos						

ASPECTOS PARA CORREGIR EN ESTE INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO *Por favor especifique aquellos aspectos que deben ser corregidos, en especial aquellos que obtuvieron un menor puntaje*

UNIVERSIDAD EL BOSQUE FACULTAD DE MEDICINA

FORMACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN

FICHA DE EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

REVISIONES DE LA LITERATURA

ASPECTOS PARA CORREGIR EN ESTE INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO *Por favor especifique aquellos aspectos que deben ser corregidos, en especial aquellos que obtuvieron un menor puntaje*

Estimado evaluador: por favor consolide la puntuación dada a lo largo de la ficha para certificar el puntaje final

ACUMULADO DE CRITERIOS (Número de criterios por puntaje y NA)					
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**NA**

No diligencia el evaluador. A diligenciar por el Área Comunitaria (Siguiendo la fórmula para excluir el no aplica)

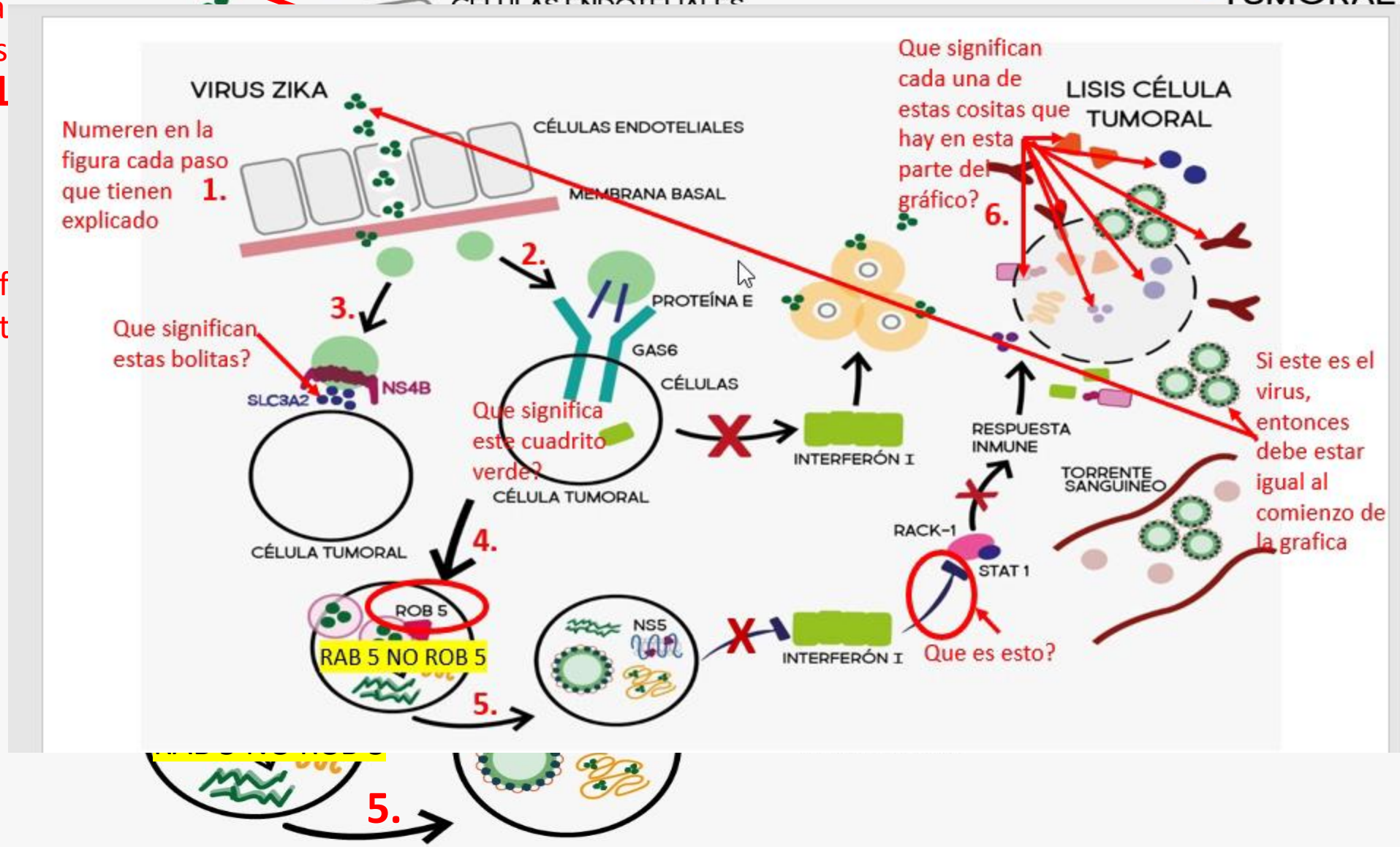
RESULTADO	**PUNTAJE**
APROBADO PARA MERITORIO	
APROBADO	
APROBADO PENDIENTE DE AJUSTES	
NO APROBADO	

Nota: sin importar la calificación todos los estudiantes deben atender y agenciar los comentarios del evaluador

Numeren en la figura cada pas que tienen explicado 1

Que signif estas bolit

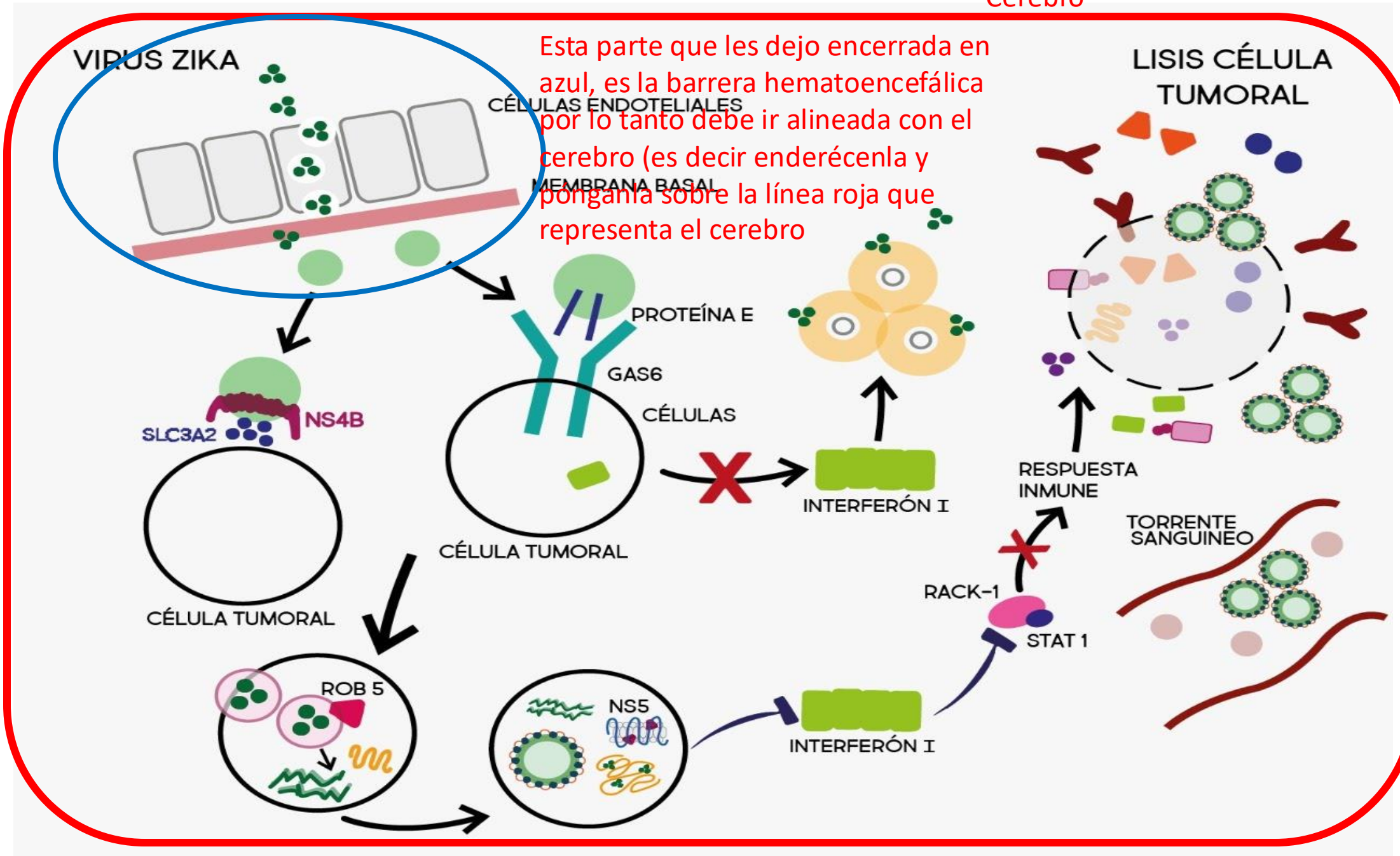
Que significan cada una de estas cositas que



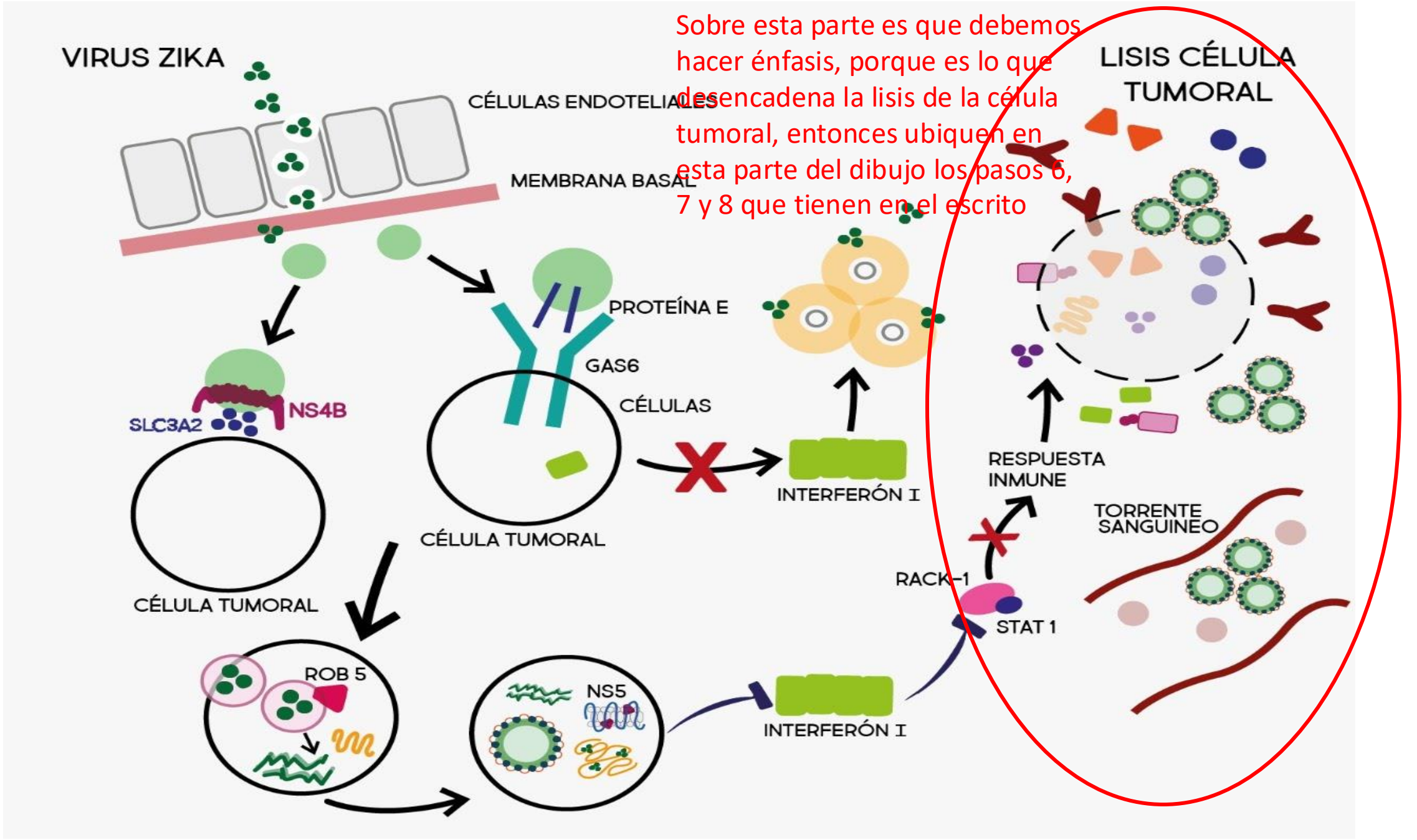
Si este es el virus, entonces debe estar igual al comienzo de la grafica

Cerebro

Esta parte que les dejo encerrada en azul, es la barrera hematoencefálica por lo tanto debe ir alineada con el cerebro (es decir enderécenla y pónganla sobre la línea roja que representa el cerebro



Sobre esta parte es que debemos hacer énfasis, porque es lo que desencadena la lisis de la célula tumoral, entonces ubiquen en esta parte del dibujo los pasos 6, 7 y 8 que tienen en el escrito



SEMILLERO DE INVESTIGACIÓN VIROLOGIC.
ESTUDIANTES: Isabella Victoria Buitrago
Karoll Gabriela González
Daniela Vera Palacios
Ingrid Juliana Bedoya.

Facultad de Medicina, VII semestre.
Investigación en salud I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los glioblastomas multiformes representan entre el 12% y el 15% de las neoplasias intracraneales, siendo los tumores más frecuentes del sistema nervioso central (SNC). Estos tumores tumores agresivos, estan clasificados según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en grado IV con mal pronóstico (Moscote Salazar, et al, 2010; Gonzalez Trujillo et al, 2014), puesto que solo el 33% de los pacientes sobrevive al año y solo el 5% de estos llegan a vivir más de 5 años tras el diagnóstico (Castañeda et al, 2015).

De forma importante, los glioblastomas pueden comprometer cualquier estructura neuroanatómica, sin embargo, en adultos típicamente se presenta en los hemisferios cerebrales, mientras que en niños es común su presencia en la fosa posterior. Este tipo de tumores tiene un crecimiento infiltrativo extremadamente rápido e histológicamente están compuestos de células que tienen una alta variabilidad morfológica (Castañeda et al, 2015). Independientemente del tipo de glioblastoma, el origen tumoral se da a partir de la célula glial, sin embargo, este puede originarse sobre tejido glial astrocitario oligodendroglial o ependimario (Moscote Salazar, et al, 2010).

Actualmente, el tratamiento del glioblastoma multiforme es una combinación de diferentes modalidades como la resección del tumor, quimioterapia y radiación (Thakkar et al, 2014). Durante los años, se han realizado algunos avances en los tratamientos antes mencionados, sin embargo, la tasa de supervivencia media en los pacientes es de solo 15 meses (Batash et al, 2017). Esto demuestra una eficacia limitada de las estrategias de ataque tumoral implementadas debido a la alta tasa de recurrencias, al deterioro neurológico (Thakkar et al, 2014), y a la resistencia de las células cancerosas a fármacos antitumorales (Quezada et al, 2011).

Por lo anterior, se ha hecho evidente la necesidad de implementar nuevas opciones de tratamiento, en los que la biología molecular y la inmunología han adquirido un gran protagonismo, convirtiendose en la principal esperanaza de incrementar la supervivencia de los pacientes con estos tumores. Una de las terapias que ha tenido una investigación creciente en los últimos años es el uso de agentes virales con capacidades replicativas y líticas en células tumorales, conocidos como virus

oncolíticos (Arrese et al, 2005). Dentro de este selecto grupo de virus se encuentran Adenovirus, el virus Herpes Simplex, Rotavirus y Paramixovirus, entre otros (Mhaske et al, 2015); algunos de los cuales ya tienen candidatos terapeuticos aprobados para su uso en tumores específicos o se encuentran en diferentes fases de ensayo clínico, como el T-Vec de Herpes Simplex y el Onyx-15 de Adenovirus, respectivamente (Raja et al, 2018).

De forma interesante, algunos investigadores hablan del virus del Zika (ZIKV) como un posible virus oncolítico para tumores de SNC. Debido a su capacidad neurotrópica y replicativa en células neuroprogenitoras, que afecta a fetos en desarrollo e induce al microcefalia y otros daños cerebrales en los niños que fueron infectados durante su gestación (Shao et al, 2016). Por lo tanto, dado la circulacion del ZIKV en Colombia desde el año 2016, y continua siendo un problema de salud pública en el país; es necesario seguir estudiando sus características neurotropicas y dilucidar si la alta afinidad del virus por células inmaduras de tipo nervioso puede ser útil para el tratamiento de glioblastomas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El neurotropismo específico para células inmaduras del SNC que exhibe el virus del Zika (ZIKV) podría ser una herramienta útil y eficaz para tratar tumores del SNC como el glioblastoma multiforme?

JUSTIFICACIÓN

Los glioblastomas son tumores altamente agresivos, compuestos a nivel histológico por células de alta variabilidad morfológica, con actividad mitótica elevada, proliferación microvascular severa, hiperplasia endotelial; microtrombos intravasculares, y necrosis extensas de carácter isquémico o en forma de pseudoempalizadas (Castañeda et al, 2015). Estos tumores cerebrales son comunes en adultos, con una tasa de supervivencia de aproximadamente 15 meses después del tratamiento agresivo del tumor que incluye cirugia, radioterapia y quimioterapa (Batash et al, 2017). La resistencia al tratamiento y la baja tasa de supervivencia parece deberse a la presencia de celulas stem cancerigenas (CSC) en el glioblastoma, las cuales tienen un potencial de auto-renovación ilimitado, y un fenotipo muy similar a las células stem embrionarias -CSE- (Van Schaijik et al, 2019).

Dentro del grupo de CSE se encuentran las células neuroprogenitoras (NPC), las cuales en el proceso del desarrollo cerebral se convertirán en neuronas maduras o en células gliales (astrocitos, microglia u oligodendroglia) (Kopach, 2019). De forma importante, estas células NPC parecen ser uno de los blancos de infección más importantes para el ZIKV (Shao et al, 2016), razón por la cual se evidencian anormalidades y daño cerebral en niños cuya madre fue infectada durante su proceso gestacional (Kaid et al, 2018).

Lo anterior indicaría que es posible aprovechar el tropismo del ZIKV y su capacidad replicativa y lítica para tratar tumores del SNC, convirtiendolo en un candidato a virus oncolítico. Por esta razón, el presente estudio revisará la patogénesis del virus y su tropismo e intentará buscar en esa inforkmación las razones por la cuales este se podría convertir en una herramienta útil para el tratamiento de glioblastomas.

OBJETIVOS

General:

- Describir los factores que determinan el tropismo específico del ZIKV por el tejido nervioso y su capacidad oncolítica

Específicos:

- Describir la biología de los tumores propios de sistema nervioso central a nivel anatómico, histológico y molecular.
- Detallar la patogénesis del ZIKV, su tropismo e impacto en el desarrollo neurológico en mamíferos
- Proponer un modelo teorico de la actividad y capacidad oncolítica del ZIKV en tumores de tejido nervioso

TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática de literatura específica del tema.

ESTRUCTURA DEL MARCO TEORICO:

- Biología de las células tumorales y del sistema nervioso central.
- Generalidades de los Glioblastomas.
- Generalidades del ZIKV
- Descripción de la patogénesis y del tropismo del ZIKV en diferentes tejidos y sus efectos en tejido nervioso en diferentes grupos etarios.
- Generalidades y mecanismos de acción de algunos virus oncolíticos
- Posibilidades del ZIKV como virus oncolítico en modelos *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*.

viruses

MDPI

Review

Zika Virus: A Neurotropic Warrior against High-Grade Gliomas—Unveiling Its Potential for Oncolytic Virotherapy

María-Angélica Calderón-Peláez [1,†], Silvia Juliana Maradei Anaya [1,†], Ingrid Juliana Bedoya-Rodríguez [2], Karol Gabriela González-Ipuz [2], Daniela Vera-Palacios [2], Isabella Victoria Buitrago [2], Jaime E. Castellanos [1] and Myriam L. Velandia-Romero [1,*]

[1] Virology Group, Vice-Chancellor of Research, Universidad El Bosque, Bogotá 110121, Colombia; mcalderon@unbosque.edu.co (M.-A.C.-P.); smaradei@unbosque.edu.co (S.J.M.A.); castellanosjaime@unbosque.edu.co (J.E.C.)

[2] Semillero ViroLogic 2020–2022, Virology Group, Vice-Chancellor of Research, Universidad El Bosque, Bogotá 110121, Colombia

* Correspondence: velandiamyriam@unbosque.edu.co

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Gliomas account for approximately 75–80% of all malignant primary tumors in the central nervous system (CNS), with glioblastoma multiforme (GBM) considered the deadliest. Despite aggressive treatment involving a combination of chemotherapy, radiotherapy, and surgical intervention, patients with GBM have limited survival rates of 2 to 5 years, accompanied by a significant decline in their quality of life. In recent years, novel management strategies have emerged, such as immunotherapy, which includes the development of vaccines or T cells with chimeric antigen receptors, and oncolytic virotherapy (OVT), wherein wild type (WT) or genetically modified viruses are utilized to selectively lyse tumor cells. In vitro and in vivo studies have shown that the Zika virus (ZIKV) can infect glioma cells and induce a robust oncolytic activity. Consequently, interest in exploring this virus as a potential oncolytic virus (OV) for high-grade gliomas has surged. Given that ZIKV actively circulates in Colombia, evaluating its neurotropic and oncolytic capabilities holds considerable national and international importance, as it may emerge as an alternative for treating highly complex gliomas. Therefore, this literature review outlines the generalities of GBM, the factors determining ZIKV's specific tropism for nervous tissue, and its oncolytic capacity. Additionally, we briefly present the progress in preclinical studies supporting the use of ZIKV as an OVT for gliomas.

Keywords: glioblastoma multiforme; neurotropism; oncolytic virus; ZIKV

check for updates

Citation: Calderón-Peláez, M.-A.; Maradei Anaya, S.J.; Bedoya-Rodríguez, I.J.; González-Ipuz, K.G.; Vera-Palacios, D.; Buitrago, I.V.; Castellanos, J.E.; Velandia-Romero, M.L. Zika Virus: A Neurotropic Warrior against High-Grade Gliomas—Unveiling Its Potential for Oncolytic Virotherapy. *Viruses* **2024**, *16*, 561. https://doi.org/10.3390/v16040561

Academic Editors: Arianna Calistri and Sandra Tuyaerts

Received: 12 January 2024
Revised: 29 January 2024
Accepted: 29 January 2024
Published: 3 April 2024

Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Zika virus (ZIKV) is a flavivirus with a single-stranded positive-sense RNA genome [1] that is primarily transmitted through the bite of female mosquitoes of the Aedes genus (aegypti, albopictus). However, it can also be transmitted through parenteral routes (from mother to child), sexual contact, or blood transfusion [2,3]. Zika fever is asymptomatic in 80% of cases or may present with self-limiting and nonspecific symptoms (similar to those caused by other flaviviruses such as dengue virus). Despite ZIKV's tropism for nervous tissue cells, it has been shown that this virus can also infect other cell types, including keratinocytes, dermal fibroblasts, and dendritic cells [4]. Importantly, during the ZIKV outbreak in the Americas between 2015–2016, it was reported that ZIKV has the capability to pass through highly selective cellular barriers, such as the placental barrier and the blood–brain barrier (BBB), infecting neurons, astrocytes, and both differentiated and immature microglial cells, among others [5]. This neurotropism explains the damage induced by the virus in the nervous tissue, such as the presentation of microcephaly in individuals infected during their fetal development [6] or Guillain–Barré Syndrome in adults [7]. Microcephaly, among other brain damage in fetuses, is partly due to the lytic

effect of the virus on the nervous tissue cells, including glial stem cells, suggesting that ZIKV is a lytic virus that could be capable of inducing the lysis of complex brain tumors deriving from undifferentiated and anaplastic glial cells, such as glioblastoma multiforme (GBM) [8,9].

Tumors of the nervous tissue, known as gliomas, originate from glial cells (oligodendrocytes, astrocytes, and microglia) or their precursors. They are among the most complex cancers, not only due to their poor prognosis but also because of the direct repercussions on the quality of life and cognitive function of patients [10,11]. The World Health Organization (WHO) classifies gliomas into four histological grades (I–IV) based on increasing levels of undifferentiation, anaplasia, and aggressiveness. Grade III tumors (anaplastic variants of astrocytoma, oligodendroglioma, and oligoastrocytoma) and Grade IV tumors, referred to as "high-grade" or "malignant", are characterized by a rapid evolution of the disease and a fatal outcome [10–12]. Within Grade IV tumors, GBM represents between 12% and 15% of intracranial neoplasms, being the most aggressive and frequent in the central nervous system (CNS). Following the diagnosis, some patients have a median survival rate of 14 to 15 months [10], of which only 33% survive, and about 5% of these survive for an additional five years after tumor resection [13].

Currently, the first line of treatment for GBM involves surgical resection of the largest possible tumor area, combined with radiotherapy and/or chemotherapy [11]. The effectiveness of these treatments is, however, very limited, leading to the study and proposition of better-targeted therapies designed to enhance the pro-apoptotic effects on tumor cells; molecular biology and immunology have played a significant role in the development of such therapies, becoming a hope in increasing the survival rates of patients [14] (Figure 1). This has led to the discovery and application of lytic-capable viruses as destructive agents of tumor cells, known as oncolytic viruses or "OVs" [15]. Within this select group are some adenoviruses (AdVs), the Herpes Simplex virus (HSV), and some rotaviruses (RVs) [16], several of which have already been approved as therapeutic candidates for use in specific tumors, or which are still undergoing clinical trials [17]. Interestingly, some researchers have discussed ZIKV as a potential OV for controlling GBM due to its ability to infect immature or undifferentiated neuro-glial cells, which are typical of these tumors [18].

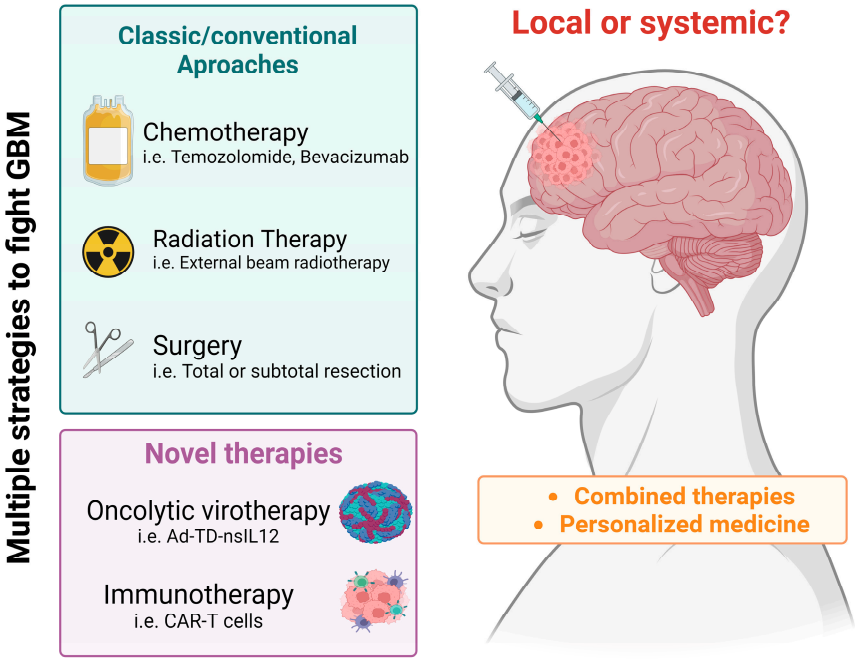


Figure 1. Scheme of the treatment strategies for GBM. Image created using Biorender.com (last accessed on 29 January 2024).

2. Biology of GBM

GBMs are diffusely infiltrating tumors characterized by a high degree of undifferentiation, typically originating in the white matter and exhibiting significant heterogeneity in shape and appearance, hence the term "multiforme" [19]. While they commonly manifest in the cortex, GBMs have also been identified in diverse brain regions such as the brainstem, thalamus, cerebellum, and spinal cord [11]. Although metastasis is infrequent, its occurrence may impact various extracranial sites, including bones, lungs, lymph nodes, neck, and liver, with liver metastasis associated with the poorest prognosis and outcome [20]. Importantly, the clinical presentation of GBM varies, being contingent upon the tumor's location and size. Patients often exhibit symptoms related to the functional impairment of the affected cerebral area and an increase in intracranial pressure. For instance, tumors in the frontal or temporal lobe or in the corpus callosum can induce subtle symptoms like cognitive dysfunction, mood disorders, fatigue, and mild memory disorders [10,19]. While GBM can develop at any age, their highest incidence is observed between 50 and 60 years. Notably, GBM ranks as the third leading cause of death in individuals aged 15 to 34 years [10,20].

Histologically, GBM exhibits a diverse cellular composition characterized by cells displaying high morphological variability. The presence of pleomorphic and multinucleated cells with marked mitotic activity, extensive angiogenesis, and endothelial hyperplasia are distinctive features. In addition, histological sections commonly reveal intravascular microthrombi and extensive ischemic or palisade-like necrosis, confirming the diagnosis [21,22]. Definitive diagnosis hinges on the histopathological examination of the excised tumor, emphasizing the identification of infiltration and positivity for glial fibrillary acidic protein (GFAP), coupled with significant pleomorphism, rapid mitotic activity, microvascular proliferation, and necrosis [21].

Presently, two morphologically identical subtypes of GBMs are recognized, referred to as GBM-I and -II [23]. GBM-I is distinguished as a primary or de novo glioblastoma, more prevalent in older adults (>60 years), while GBM-II develops from a low-grade astrocytoma undergoing anaplastic transformation, primarily affecting young individuals in the frontal lobe, and constituting less than 10% of these tumors. Significantly, both entities differ, evolving through distinct molecular pathways [23]. For instance, GBM-I exhibits overexpression of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and mutations in the phosphatase and tensin homolog (PTEN), alongside loss of chromosome 10q. Conversely, GBM-II is characterized by mutations in isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1), p53, loss of chromosome 19q, and the absence of regulation of the antiapoptotic protein Bcl-xL. These variances impact the response of GBM to treatment [23–25]. GBM-I responds to therapies targeting EGFR, such as Temozolomide (TMZ), and monoclonal antibodies like bevacizumab [25], while GBM-II is susceptible to chemoradiotherapy and Bcl-xL inhibitors [24].

The genesis of GBM involves molecular alterations in tumor suppressor genes (TSGs), oncogenes, and DNA-repairing genes [10]. The most common alterations are associated with the P53 signaling pathways, the tyrosine kinase receptor/Ras/phosphoinositide 3-kinase pathway, and the retinoblastoma pathway [23]. These alterations result in uncontrolled cell proliferation and increased survival, facilitated by the ability of these cells to escape the G2/M cell-cycle checkpoint blockade, thereby avoiding apoptosis [10].

As previously mentioned, the primary treatment for GBM involves the surgical resection of the largest possible tumor area, combined with radiotherapy and/or chemotherapy [11]. However, these treatments pose therapeutic challenges: they lack specificity in distinguishing between cancerous and normal cells, and the therapy's effectiveness is closely linked to the patient's age, radiation dose, and tumor volume [10]. Moreover, over time, nearly all tumors recur, becoming more aggressive and less responsive to treatment. Recurrences often occur in new brain areas, making a second surgical resection challenging or impossible (only 20–30% of recurrent GBM (GBR) are operable).

Most recurrences are local, with about two-thirds of tumors re-emerging within 2 cm of the initial margin. They involve larger areas of necrotic tissue with fewer tumor cells

compared with their primary counterparts. However, a third of GBRs appear far from the initial tumor area; in a different lobe, in the contralateral hemisphere, or even in the infratentorial region. Currently, there is no standard treatment for GBR, and patients succumb to the malignant disease 12 to 15 months after the initial diagnosis [26].

Therefore, the exploration of alternative therapies has become not only necessary but urgent, prompting the consideration and development of various drugs and molecules to complement surgical resection. One notable example is the development of therapies targeting tumor angiogenesis, such as Bevacizumab, a targeted therapeutic agent that binds to the vascular endothelial growth factor (VEGF) [19]. Another recent treatment modality is photodynamic therapy, which exposes the tumor to laser light in the range of 400 to 900 nm. This technique is primarily employed to identify residual tumors or surgical resection boundaries [27].

Innovative approaches also include the use of 22-basepair non-coding RNAs (ncRNAs) that regulate gene expression by binding to complementary sequences in messenger RNA (mRNA), thereby silencing protein translation. These ncRNAs are considered epigenetic effectors and hold promise in GBM treatment [28]. Additionally, a recent advancement involves the use of replicative viruses in tumor cells, known as OVs, which induce a proinflammatory response and cause cell lysis [29]. These diverse therapeutic strategies represent promising avenues for improving the treatment landscape of GBM.

3. The Oncolytic Viruses

OVs are either attenuated, mutated, or naturally occurring viruses that have been designed to selectively replicate in tumor cells, causing their death while sparing normal cells and preserving the tissue architecture. The concept of using viruses as OVs has deep roots, stemming from evidence of tumor regressions during or after naturally acquired systemic viral infections [29]. Early clinical references to OVs date back to the early 20th century, with case reports noting remission of malignant tumors, particularly leukemias or lymphomas, following viral infections or the application of attenuated viruses as vaccination strategies. This underscored the viruses' potential to elicit a prolonged antitumor response [30].

A significant milestone occurred in 1998 when a mutant form of HSV-1, named G207, was employed to treat malignant glioma. This marked the inception of utilizing selectively replicating viruses in cancer cells. Subsequently, the search for naturally occurring OVs and those experimentally modified or designed gained momentum [29]. The first OV to demonstrate positive results in phase III clinical trials was a derivative of HSV, known as Talimogene laherparepvec (T-VEC), which gained the United States Food and Drug Administration Agency (FDA) approval in 2015 for treating advanced metastatic melanoma. It was later approved in Europe in 2016 [31]. Several countries, including China and Japan, have also approved OVs for tumor treatments. For instance, the modified AdV (H101) is used to treat head and neck cancer in China (approved in 2005), and the mutated HSV virus (G47) is employed in Japan for GBM treatment, approved in 2009 [29].

OVs can exhibit natural or acquired tropism, selectively infecting tumor cells, with the latter achieved through genetic engineering [32]. A prime example is the Edmonston strain of the measles virus (MV), which needs the expression of CD46 on the surface of malignant cells for virus recognition and entry. Given the overexpression of CD46 in cancer cells, MV exhibits high specificity for infecting these cells [33,34]. OVs possess the natural or induced ability to replicate efficiently within malignant cells, promoting apoptosis and autophagy [32]. This process facilitates the release of new viral particles into the extracellular environment, enabling the infection of neighboring cancer cells. Consequently, this mechanism allows the OV to spread within the tumor mass, reaching a broader area of cancer cells and potentially being delivered to distant metastatic tumor cells [29]. Another example are reoviruses (REOs) which not only demonstrate tropism for a diverse range of tumor cells but also exhibit high replication rates inside them. This capability arises from the virus's natural tendency to replicate easily in cells with dysregulated growth-factor signaling cascades, characteristic of tumor cells. REOs can

directly lyse tumor cells, particularly those with defects in antiviral signal transduction mediated by PKR, an interferon (IFN)-induced kinase crucial in the innate antiviral immune response. Additionally, REOs can induce natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity and T cell-mediated cytotoxicity, amplifying the host's antitumor response [29,35].

Significantly, the rational selection of a virus for use as an oncolytic agent must consider various factors, including the type and location of the tumor to be treated, among other critical characteristics [36,37]. Several key considerations reviewed elsewhere [36–39] come into play, such as:

(i) Tumor Tropism: the virus's ability to selectively target and infect tumor cells.
(ii) Infection of Non-tumoral Cells: whether the virus can infect non-tumoral cells or is specific to cancer cells.
(iii) Encoding Therapeutic Transgenes: the capacity of the virus to carry and express therapeutic transgenes.
(iv) Replication and Viral Progeny Production: the ability of the virus to replicate and generate viral progeny, including viremia in blood and tissues.
(v) Virus Infiltration into Tissues: the extent to which the virus can infiltrate tissues.
(vi) Viral Evasion of the Immune Response: the virus's ability to evade the host immune response.
(vii) Minimizing Adverse Effects: strategies aimed at minimizing potential adverse effects.
(viii) Virus Pathogenicity and Immunogenicity: the virus's inherent pathogenicity and its potential to induce an immune response.

Considering these crucial criteria is paramount for ensuring the safe and effective application of OVs in antitumor therapy [36,39]. Table 1 shows some of the studied OVs that are currently part of clinical trials, their characteristics, and the types of tumors to which they have been applied.

Table 1. Completed or active (recruiting and non-recruiting) clinical trials for OVs in GBM.

	OV	Type	Description	Phase	Type of CNS Tumor	CLT ID and/or References
AdV	Ad-TD-nsIL12	Eng	Deletion of E1ACR2, E1B19K and E3gp19K, WT E3B; armed with nsIL12, signal peptide deleted	I	Primary and progressive pediatric diffuse intrinsic pontine glioma	NCT05717712; NCT05717699 [40–42]
	DNX-2401 (also known as tasadenoturev; Delta-24-RGD)	Eng	24 bp deletion in E1A; RGD peptide insertion into the fiber knob that allows the virus to anchor directly to integrins	I, II	Naive diffuse intrinsic pontine gliomas	NCT03178032; NCT01956734; NCT02197169 [43]
	ADV-TK	Eng	Vector contains the TK gene	I	Recurrent high-grade glioma	NCT00870181 [44]
	DNX-2440	Eng	24 bp deletion in E1A; insertion of OX40L and RGD-4C genes	I	First or second recurrence of GBM	NCT03714334
HSV-1	G207	Eng	Deletion of γ134.5 gene, insertion of lacZ operon in UL39	I, II	Recurrent or refractory cerebellar brain tumors; progressive or recurrent supratentorial brain tumors; recurrent high-grade glioma; malignant glioma	NCT03911388; NCT02457845; NCT04482933; NCT00157703; NCT00028158 [45]
	MVR-C5252	Eng	Active domain of human IL-12 and Fab fragment of anti-PD-1 antibody	I	Recurrent high-grade glioma	NCT06126744 [46]
	rQNestin (also known as rQNestin34.5v.2)	Eng	Restoration of one copy of ICP34.5 under transcriptional control of NP/EE	I	Malignant glioma	NCT03152318 [47]
	M032	Eng	a γ134.5-deleted HSV-1 engineered to express murine IL-12	I	Recurrent malignant glioma	NCT02062827 [48]

Table 1. *Cont.*

OV		Type	Description	Phase	Type of CNS Tumor	CLT ID and/or References
Poliovirus	PVS-RIPO (also known as Lerapolturev)	Eng	Recombinant, non-pathogenic poliovirus:rhinovirus chimera; genome of PV1S with its cognate IRES element replaced with that of HRV2	I, II	Malignant glioma (primary and recurrent); GBM	NCT02986178; NCT03043391; NCT01491893; NCT04479241
REO	Reolysin	WT	Strain of a type 3 REO that selectively infects and lyses tumor cells via the Ras-activated pathway	I, II	Recurrent malignant gliomas; with high-grade relapsed or refractory brain tumors	NCT00528684; NCT02444546
Retrovirus	Toca511 (also known as Vocimagene amiretrorepvec)	Eng	Non-lytic RRV that delivers a yeast cytosine deaminase to convert the prodrug Toca FC into the antimetabolite 5-fluorouracil	I, II, III	Recurrent brain tumors (anaplastic astrocytoma; anaplastic oligoastrocytoma; anaplastic oligodendroglioma; GBM)	NCT01985256; NCT01470794; NCT01156584
MV	MV-CEA	Eng	CEA incorporated in the vector	I	Recurrent GBM	NCT00390299
Vaccinia virus	TG6002	Eng	Vaccinia virus strain Copenhagen with deletion of TK and RR genes, expresses the FCU1 gene	I	Recurrent GBM	NCT03294486 [49]
Parvovirus	ParvOryx	WT	WT rat parvovirus H1 (H-1PV)	I, II	Progressive primary or recurrent GBM	NCT01301430 [50]

Table abbreviations are disclosed at the bottom of the article.

4. New Therapies for GBM Treatment

GBM is characterized by its cellular and molecular complexities, inherent treatment resistance, and high recurrence rates, which often leads to rapid neurological deterioration and a decline in overall patient health, ultimately culminating in fatality. Recognizing the need for more effective treatments, efforts have been directed toward correlating molecular characteristics and GBM subtypes with the prognosis and treatment response to tailor individual therapeutic approaches [51].

The typification of genetic variants continues to be recommended for case stratification and the establishment of management plans [11]. Notably, the methylation status of the promoter region of the MGMT gene (O-6-Methylguanine-DNA-methyltransferase) stands out as a well-established prognostic factor and a predictor of the response to TMZ treatment, the widely used chemotherapeutic agent for GBM [52,53]. Loss-of-function mutations in IDH1 (cytoplasmic and peroxisomal) and IDH2 (mitochondrial) have been identified in 50 to 80% of low-grade gliomas, and at least 75% of GBM-II cases. These mutations are associated with a more favorable prognosis, increased progression-free survival, and improved response to chemotherapy [54]. Additionally, variations in the copy number or amplification of gene expression involved in cell-cycle regulatory processes have emerged as prognostic factors or predictors of response to specific GBM treatments. Notably, the overexpression and constitutive activation of platelet-derived growth factor (PDGF) and its alpha receptor (PDGFRα) are prevalent in the majority of GBM cases. Research into the therapeutic targeting of signaling pathways related to PDGF and PDGFRα is actively underway [55]. These advancements signify a paradigm shift toward more personalized and targeted therapeutic strategies in the ongoing battle against GBM.

Despite advances in more aggressive and targeted treatments, approximately 70% of GBM patients experience disease progression within one year of diagnosis [56]. Unfortunately, there are currently no new antitumor agents demonstrating sufficient therapeutic success to significantly enhance the quality of life and life expectancy for these patients. Intriguingly, the Clinical Trials database (classic.clinicaltrials.gov) documents over a thousand clinical trials related to GBM treatment, with at least 20 trials investigating the potential of OVs from different families as therapeutic agents for both pediatric and adult patients. These viruses exhibit the capability to eliminate tumor cells with limited or no extratumoral

toxicity, positioning them as highly effective oncolytic virotherapy (OVT) options that minimize systemic effects on the patient [57,58].

In the past decade, there has been a substantial increase in scientific publications proposing various viruses as antitumor agents [29,59]. Some OVs have even received FDA approval for treating different types of cancer. One of the main challenges for the use of OVs as OVT, besides viral safety, is that OVs are expected to exert a prolonged oncolytic effect, making an impact in cases of recurrence. This implies that the OV persists in healthy tissue for extended periods without causing disease in the host. This persistence facilitates the trafficking of viral particles to the tumor or metastatic lesions, increasing the likelihood of exerting oncolytic activity [60].

5. ZIKV Therapy in GBM

5.1. Mechanisms in CNS Tumors

Zika virus (ZIKV) is inherently a neurotropic pathogen, exhibiting a pronounced specificity for infecting neural progenitor cells (NPCs) [61] and healthy astrocytes [62]. Renowned for its high neurotropism, ZIKV demonstrates a broad and facile replication within cells of the CNS [63]. Intriguingly, both in vitro and in vivo models have shown a remarkable ability by ZIKV to infect glioma stem cells (GSCs), a distinct subset of cells within astroglial tumors of the CNS that share key characteristics with NPCs, including self-renewal and dedifferentiation [9] The establishment of molecular markers for virus recognition and cell entry, coupled with the disruption of various processes favoring cell death, has provided a foundational understanding for investigating ZIKV as an OV.

In the context of CNS tumors, ZIKV exhibits a remarkable degree of selectivity, targeting GSCs, which are known for their self-renewal capacity and resistance to conventional treatments like radiation and chemotherapy when in a dedifferentiated state, thus becoming a specific focus for ZIKV infection [64]. The heightened permissiveness of GBM to ZIKV has been strongly associated with the expression of the AXL receptor [65]. Moreover, the virus's neurotropism appears to be correlated with the expression of SOX2 and the $\alpha V\beta 5$ integrin, with particularly robust associations identified in GSCs [66]. Other study proposed that the expression level of MSI1 is implicated in ZIKV replication. The deficient expression of this protein in most healthy adult tissues, along with the expression and activation of the IFN-mediated antiviral response, restricts viral replication. In contrast, high MSI1 expression in tumors enhances replication. This underscores the high specificity of ZIKV infection toward tumors and the limited side effects in patients [67].

Exploring the mechanisms underlying ZIKV's oncolytic effects in in vitro and in vivo models, it has been suggested that the virus induces apoptosis and other forms of cell death, including caspase-independent pyroptosis. The latter has been reported to be induced by the viral protease activity of the NS2B3 non-structural viral protein, which specifically cleaves human gasdermin D (GSDMD) protein, releasing the N-terminal pore-forming domain to oligomerize and form pores on the cell membrane, thus leading to cell swelling, membrane rupture, and eventually cell lysis; however, there are some GSDMD variants that can be resistant to ZIKV cleavage or that are defective in oligomerizing the N-terminus GSDMD cleavage product, meaning that ZIKV tumor cytotoxicity depends on the patient's GSDMD genetic background [68]. Nevertheless, this pyroptotic process contributes to the remodeling of the tumor microenvironment, enhancing the infiltrative response by CD8+ T cells [69] and promoting the upregulation of memory CD4+ T cells [70]. Figure 2 summarizes the above-mentioned processes.

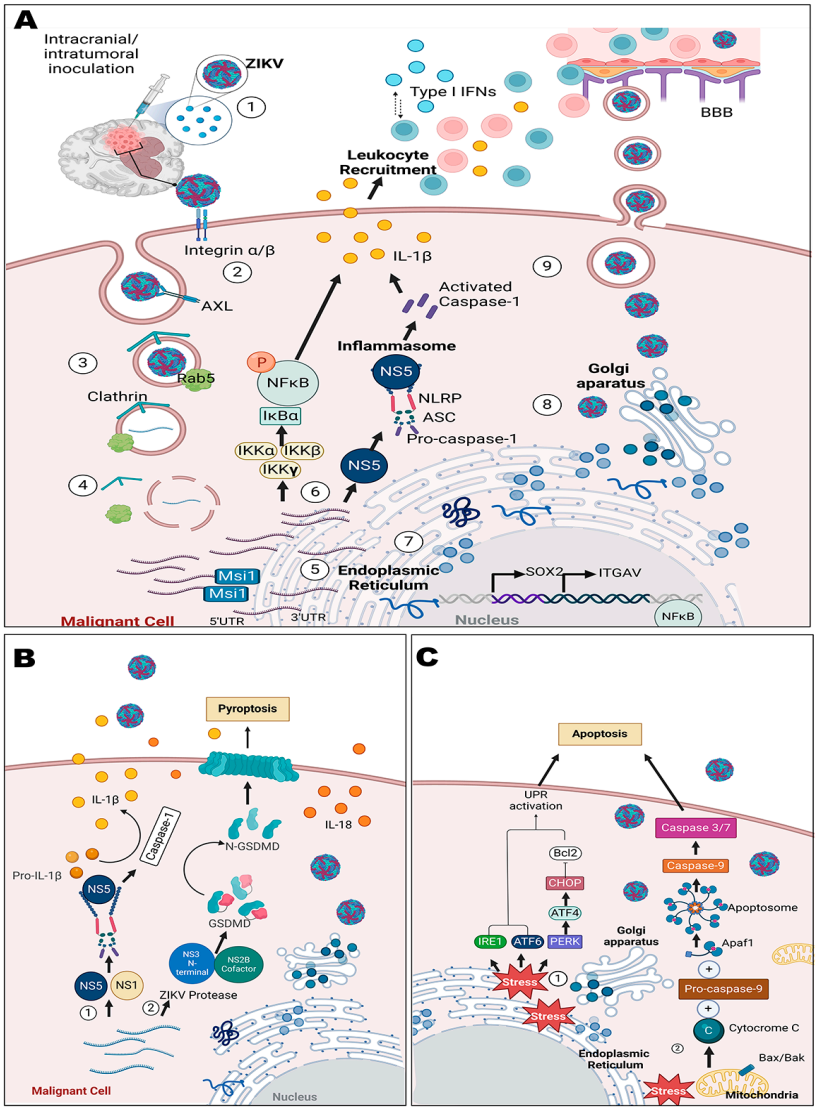


Figure 2. Oncolysis mechanism in GBM caused by ZIKV infection. ZIKV promotes a series of cytopathic and cytolytic events in tumor cells, as summarized in this image. Panel (**A**) (1). ZIKV is inoculated intracranially directly into the tumor or into the encephalic space, and then (2) viral particles are recognized by cell-surface receptors such as AXL and integrins and enter the malignant cell through clathrin-mediated endocytosis. Interestingly, SOX2, a transcription factor implicated in promoting tumorigenesis and cancer progression and found to be highly expressed in glioma stem cells, might indirectly mediate binding to ZIKV through the regulation of the ITGAV locus, which codes for integrin alpha V (or αv). (3). Early endosomes containing the viral particles are formed and trafficked via Rab5. (4). Viral RNA becomes uncoated and late endosomes disintegrate, liberating ZIKV genetic material into the cytoplasm and gets into the endoplasmic reticulum (ER). (5) Viral transcription and replication then occurs. Different proteins that are highly expressed in infected tumor cells can facilitate viral replication, e.g., Msi1 interacts with a binding element located in the 3′ UTR of the ZIKV genome, repressing translation initiation while keeping mRNA levels rising as more viral genomes replicate. (6). As it replicates, ZIKV induces different inflammatory responses via activation of the NLRP3 inflammasome through NS1 or NS5 proteins or via activation of the transcriptional regulators of the NF-kB/IkB family. Both pathways ultimately lead to the secretion of IL-1β, which facilitates the recruitment of T cells toward the microenvironment. T cells activate and secrete type I interferons (IFNs) to maintain host inflammatory responses. (7). Translation of viral proteins takes place in the ER, and immature viral particles are assembled. (8). Immature virions are transported into the Golgi apparatus to mature and then are released into the cytosolic space, either

to persist in the infected cell and activate specific signals or (9) to be exported into the extracellular space, where they can either infect other neighboring cells in the tumor microenvironment or other brain cells; also, viral particles can cross the BBB into the systemic circulation. Panel (**B**). It has been proposed that during ZIKV infection, both caspase-1-dependent and -independent cleavage of GSDMD lead to pyroptosis. (1). Canonical caspase-1-dependent cleavage of GSDMD relies on the activation of the inflammasome and the release of caspase-1 to cleave GSDMD. (2). During caspase-1-independent cleavage of GSDMD, it is the ZIKV protease that effects the GSDMD cleavage. The cleaved N-terminal fragment of GSDMD oligomerizes into a ring-shaped structure that opens into membrane pores that lead to cell swelling and membrane rupture followed by cell lysis and the leaking of pro-inflammatory cytokines like interleukin-1β (IL-1β) and interleukin-18 (IL-18) into the extracellular space, as well as other highly inflammatory cellular contents. Panel (**C**). ZIKV infection of tumor cells can induce stress in membranes and mitochondria to trigger apoptosis. (1). In response to ER stress, many transmembrane proteins are activated in the ER membrane, such as IRE1 (inositol-requiring enzyme 1), ATF6 (activating transcription factor 6), and PERK (protein kinase R-like ER kinase). Each transmembrane protein works toward activating signaling cascades to unleash the unfolded protein response (UPR). The UPR is meant to restore ER homeostasis and alleviate ER stress, but if the stress is severe or prolonged and cannot be resolved, the UPR mechanisms lead to apoptosis. (2). Mitochondrial stress resulting from ZIKV infection leads to the release of cytochrome c into the cytoplasm of the cell. Cytochrome c induces the formation of the apoptosome, consisting of cytochrome c, Apaf-1 (apoptotic protease-activating factor 1), and procaspase-9. This complex activates procaspase-9, converting it into active caspase-9, which subsequently activates other downstream caspases, such as caspase-3 and caspase-7, to execute apoptosis. Image created using Biorender.com (last accessed on 29 January 2024).

Interestingly, a report from Iannolo et al. showed that ZIKV-infected GSC caused an increase in cell differentiation, induced caspase activity, and caused a significant increase in microRNA 34c (miR34c) expression. The Mir-34 family is involved on the regulation of different genes, such as Bcl2 (which participates in the inhibition of the apoptotic pathway) and NOTCH and NUMB (which are involved in stemness maintenance and in normal nervous system development). Overexpression of miR34c mimicked the effects observed in ZIKV infection. It induced differentiation in both GSCs and NSCs and had an impact on cell growth. Importantly, miR34c seemed to regulate both Bcl2 and NUMB expression, restricting the tumor cell's ability to avoid apoptosis and potentially enhancing the effectiveness of chemo/radiotherapies for GBM treatment [71] and prompting miR34 family members to be considered as potential GBM therapy. However, more studies are needed to confirm this.

Although most available information focuses on the effect of ZIKV in GBM, a recent paper highlights ZIKV's promising impact on neuroblastoma tumors, a prevalent extracranial malignant solid tumor often diagnosed in infants. Using an intratumoral method of virus introduction for optimal local delivery, Mazar et al. demonstrated permissive tumor infections in in vivo and ex vivo experimental subjects. This approach resulted in a rapid loss of tumor mass, with no recurrence even up to 4 weeks post-treatment, offering a remarkable survival advantage to the host (5- to 7-week-old female NCr nude athymic mice). This outcome correlates with the discovery of the association between CD24 expression and ZIKV sensitivity. CD24, abundant in all neuroblastoma tumors, appears to be a predictor of neuroblastoma cells' permissiveness to ZIKV infection. These findings suggest the success of ZIKV as an OVT in neuroblastoma cells, opening a new avenue to address progenitor cells involved in various cancers, especially those expressing CD24 [72].

Lastly, the success of ZIKV as an OV seemed evident in a case report of a 43-year-old Brazilian woman with an infiltrative high-grade glioma confirmed as a GBM after tumor resection. After surgery, the patient had radiotherapy and chemotherapy with TMZ; however, a few weeks later she became infected with ZIKV. Six years after this, the patient remained in remission with no GBM recurrence despite carrying wild-type copies for the IDH1 and IDH2 genes together with mutations in oncogenes such as PIK3CA, clinically

associated with patients who develop GBM at a young age and who had a poor survival prognosis [73]. The latter highlights the low toxicity that ZIKV seems to have in adults, which might support the clinical translation of WT ZIKV in controlled trials.

5.2. Cellular and Animal Models

Studies on ZIKV in animal models and in vivo settings have yielded promising results. Zhu et al. proposed a potential synergy between ZIKV and the TMZ chemotherapeutic agent in the treatment of GBM. Although the specific mechanism for this synergy is yet to be fully understood, the combination of ZIKV and TMZ presents an avenue for exploring ZIKV as a potential OVT alongside traditional approaches [8]. In an in vitro model, the oncolytic effects of WT ZIKV and a mutant-derived virus, ZIKV-E218A, were compared against three models of GSC. Both strains demonstrated tumoricidal effects, with the WT strain showing more potent effects. Further evaluation assessing the combined efficacy of TMZ and ZIKV-E218A showed that the conjugated use of these agents for one week exhibited greater antitumor efficacy and induction of apoptosis compared with their independent use [8].

On the other hand, ZIKV's infection persistency is an important issue to understand. The results obtained in a Rhesus monkey model showed that ZIKV can persist in cerebrospinal fluid for up to 42 days after the primary infection [74]. Accordingly, Limonta et al. demonstrated that ZIKV infection in human fetal astrocytes can persist for several days due to a sustained antiviral response, suggesting a delicate balance between cell survival and viral persistence [75].

Different evidence postulates promising results for ZIKV as an OVT. For example, Chen et al. used female BALB/c nude mice with the orthotopic xenographic implantation of glioma stem cells or differentiated glioblastoma cells. Inoculation with an intracranial ZIKV vaccine resulted in a significant decrease in tumor size, improved survival, and no adverse effects on behavior, demonstrating the efficacy of a modified ZIKV in reducing brain masses and preventing animal death [76]. Kaid et al. performed intrathecal injection of 10^6 PFU of the ZIKV-BR strain in three adult immunocompetent dogs with sporadic CNS cancer, which resulted in reduced tumor size, improved neurological symptoms, increased survival, and no observed adverse effects for at least 120 days [77]. Accordingly, Nair et al. developed an in vivo model using 8-week-old C57BL6/J mice with intraencephalic implantation of murine glioma cells (GL261 or CT2A). Fourteen days after tumor implantation, the mice were inoculated with 10^5 plaque-forming units (PFU) of the ZIKV-Dakaral strain. The results demonstrated a reduction in tumor size 14 days after ZIKV treatment and protection against syngeneic tumor recurrence, surviving for at least 150 days, indicating a prolonged oncolytic effect [69]. Likewise, Ferreira et al. reported that mice with embryonal CNS tumors exhibited increased survival, a reduced tumor burden, and decreased metastasis capacity after infection with the Brazilian ZIKV-BR strain. Even after systemic administration of the virus, there were no neurological effects or adverse events observed in other organs [78].

Despite all the above-mentioned information, currently there are no clinical trials for ZIKV as an OVT; to our knowledge, all studies are still in a pre-clinical phase. This is probably due to several critical aspects that remain unclear, such as control mechanisms, the persistence of infection, potential secondary inflammation of the CNS, and mechanisms preventing relapse. These factors are crucial for the safe and enduring application of ZIKV as an OVT. Nevertheless, a Phase 1 clinical trial using two ZIKV strains in controlled human infection models is currently ongoing (NCT05123222), with the purpose of evaluating the clinical and virologic response to escalating doses of ZIKV in healthy male and non-pregnant, female adult volunteers. These results will then be used to evaluate the protective efficacy of candidate ZIKV vaccines prior to evaluation of these candidates in Phase 2 clinical trials [79]. It is possible that these results open an avenue to study the doses of wild-type ZIKV strains needed to cause effects on different tumoral cells.

Further studies are necessary to determine whether ZIKV treatment enhances the functional responses of antitumor T cells against GSCs or engages other immunomodulatory

mechanisms. Additionally, investigations into cellular and molecular mechanisms beyond those discussed herein may also play a role in the oncolytic activity of the virus. Exploring the impact of ZIKV OVT in conjunction with other therapeutic approaches is also essential for a comprehensive understanding and for potential clinical applications.

6. Conclusions

The results derived from extensive in vitro and in vivo studies strongly support the oncolytic potential of various strains of ZIKV, particularly in the context of CNS tumors, with a pronounced focus on high-grade gliomas. Furthermore, the application of ZIKV has demonstrated safety in both murine and canine animal models, providing a solid foundation for clinical exploration through controlled trials to evaluate its efficacy as an OVT in human subjects. However, the journey toward clinical application requires further investigations covering diverse treatment protocols, optimal virus administration schemes, dosage refinement, comprehensive long-term safety assessments, and potential synergies with other pharmaceuticals or therapeutic alternatives. With its neurotropic and oncolytic capabilities, ZIKV stands out as a valuable viral agent, presenting a promising and effective alternative for the treatment of individuals globally diagnosed with high-grade astroglial brain tumors. The continuous exploration of ZIKV's therapeutic potential holds immense promise for the advancement of glioblastoma multiforme treatment strategies.

Author Contributions: M.-A.C.-P.: conceptualized the review and performed the literature search, manuscript draft, revision and editing; S.J.M.A.: conceptualized the review and performed the literature search, manuscript draft, revision and editing; I.J.B.-R.: performed the literature search and revised the manuscript; K.G.G.-I.: performed the literature search and revised the manuscript; D.V.-P.: performed the literature search and revised the manuscript; I.V.B.: performed the literature search and revised the manuscript; J.E.C.: originated the project idea and revised the manuscript; M.L.V.-R.: originated the project idea, provided supervision, performed the figure editing, and drafted and revised the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Universidad El Bosque, project 2019-10734.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

Acknowledgments: The authors would like to thank the Vice-chancellor of Research at the Universidad El Bosque for their support on publishing this review.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

AdV	adenovirus
bp	base pair
BBB	blood–brain barrier
CEA	carcinoembryonic antigen
CNS	central nervous system
CSC	cancer stem cells
CLT	Clinicaltrials.gov ID
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency.
Eng	engineered
ER	endoplasmic reticulum
FDA	United States Food and Drug Administration Agency

GBM	glioblastoma multiforme
GBM-I	glioblastoma multiforme type 1
GBM-II	glioblastoma multiforme type 2
GBR	glioblastoma recurrence
GFAP	glial fibrillary acidic protein
GSDMD	gasdermin D protein
GSC	glioma stem cells
HR2V	human rhinovirus type 2
HSV	herpes simplex virus
IDH1	isocitrate dehydrogenase type 1 enzyme
IDH2	isocitrate dehydrogenase type 2 enzyme
IFN	interferon
IL-1β	interleukin-1β
IL-18	interleukin-18
IRES	internal ribosomal entry site
MGMT	O-6-Methylguanine-DNA-methyltransferase gene
MV	measles virus
mRNA	messenger RNA
ncRNA	non-coding RNAs
NPC	neural progenitor cells
NP/EE	Nestin Promoter/Enhancer Element
NK	natural killer cells
nsIL-12	non-secretory interleukin-12
OVT	oncolytic virotherapy
OV	oncolytic virus
PDGF	platelet-derived growth factor
PDGFRα	receptor alpha of the PDGF
PTEN	phosphatase and tensin gene
PVS1	live attenuated poliovirus serotype 1 (SABIN) vaccine
RGD	specific amino acid sequence Arg-Gly-Asp
REO	reovirus
RR	ribonucleotide reductase
RRV	retroviral replicating vector
RV	rotavirus
TK	thymidine kinase
TSGs	tumor suppressor genes
T-VEC	Talimogene laherparepvec
TMZ	Temozolomide
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization
WT	wild-type
ZIKV	Zika virus

References

1. Bhagat, R.; Kaur, G.; Seth, P. Molecular Mechanisms of Zika Virus Pathogenesis: An Update. *Indian J. Med. Res.* **2021**, *154*, 433–445. [CrossRef] [PubMed]
2. Mittal, R.; Nguyen, D.; Debs, L.H.; Patel, A.P.; Liu, G.; Jhaveri, V.M.; Kay, S.I.S.; Mittal, J.; Bandstra, E.S.; Younis, R.T.; et al. Zika Virus: An Emerging Global Health Threat. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2017**, *7*, 486. [CrossRef]
3. Rabaan, A.A.; Bazzi, A.M.; Al-Ahmed, S.H.; Al-Ghaith, M.H.; Al-Tawfiq, J.A. Overview of Zika Infection, Epidemiology, Transmission and Control Measures. *J. Infect. Public Health* **2017**, *10*, 141–149. [CrossRef] [PubMed]
4. Saiz, J.C.; Martín-Acebes, M.A.; Bueno-Marí, R.; Salomón, O.D.; Villamil-Jiménez, L.C.; Heukelbach, J.; Alencar, C.H.; Armstrong, P.K.; Ortiga-Carvalho, T.M.; Mendez-Otero, R.; et al. Zika Virus: What Have We Learnt since the Start of the Recent Epidemic? *Front. Microbiol.* **2017**, *8*, 1554. [CrossRef]
5. Bhardwaj, U.; Pandey, N.; Rastogi, M.; Singh, S.K. Gist of Zika Virus Pathogenesis. *Virology* **2021**, *560*, 86–95. [CrossRef]
6. Petersen, L.; Jamieson, D.; Powers, A.; Honein, M. Zika virus. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 1552–1563. [CrossRef] [PubMed]
7. Song, B.H.; Yun, S.I.; Woolley, M.; Lee, Y.M. Zika Virus: History, Epidemiology, Transmission, and Clinical Presentation. *J. Neuroimmunol.* **2017**, *308*, 50–64. [CrossRef]

8. Zhu, Z.; Gorman, M.J.; McKenzie, L.D.; Chai, J.N.; Hubert, C.G.; Prager, B.C.; Fernandez, E.; Richner, J.M.; Zhang, R.; Shan, C.; et al. Zika Virus Has Oncolytic Activity against Glioblastoma Stem Cells. *J. Exp. Med.* **2017**, *214*, 2843–2857. [CrossRef]
9. Lubin, J.A.; Zhang, R.R.; Kuo, J.S. Zika Virus Has Oncolytic Activity against Glioblastoma Stem Cells. *Clin. Neurosurg.* **2018**, *82*, E113–E114. [CrossRef]
10. Hanif, F.; Muzaffar, K.; Perveen, K.; Malhi, S.M.; Simjee, S.U. Glioblastoma Multiforme: A Review of Its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2017**, *18*, 3–9. [CrossRef]
11. Weller, M.; van den Bent, M.; Preusser, M.; Le Rhun, E.; Tonn, J.C.; Minniti, G.; Bendszus, M.; Balana, C.; Chinot, O.; Dirven, L.; et al. EANO Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diffuse Gliomas of Adulthood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2021**, *18*, 170–186. [CrossRef]
12. Contreras, L.E. Epidemiología De Tumores Cerebrales. *Rev. Méd. Clín. Condes* **2017**, *28*, 332–338. [CrossRef]
13. Altshuler, D.B.; Kadiyala, P.; Núñez, F.J.; Núñez, F.M.; Alghamri, M.S.; Garcia-fabiani, M.B.; Asad, A.S.; Candia, A.J.N.; Candolfi, M.; Lahann, J.; et al. Prospects of Biological and Synthetic Pharmacotherapies for Glioblastoma. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2020**, *20*, 305–317. [CrossRef] [PubMed]
14. Miyauchi, J.T.; Tsirka, S.E. Advances in Immunotherapeutic Research for Glioma Therapy. *J. Neurol.* **2018**, *265*, 741–756. [CrossRef] [PubMed]
15. Martikainen, M.; Essand, M. Virus-Based Immunotherapy of Glioblastoma. *Cancers* **2019**, *11*, 186. [CrossRef] [PubMed]
16. Foreman, P.M.; Friedman, G.K.; Cassady, K.A.; Markert, J.M. Oncolytic Virotherapy for the Treatment of Malignant Glioma. *Neurotherapeutics* **2017**, *14*, 333–344. [CrossRef] [PubMed]
17. Fu, L.Q.; Wang, S.B.; Cai, M.H.; Wang, X.J.; Chen, J.Y.; Tong, X.M.; Chen, X.Y.; Mou, X.Z. Recent Advances in Oncolytic Virus-Based Cancer Therapy. *Virus Res.* **2012**, *270*, 197675. [CrossRef] [PubMed]
18. Wang, J.N.; Ling, F. Zika Virus Infection and Microcephaly: Evidence for a Causal Link. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2016**, *13*, 1031. [CrossRef] [PubMed]
19. Salacz, M.E.; Watson, K.R.; Schomas, D.A. Glioblastoma: Part I. Current State of Affairs. *Mo. Med.* **2011**, *108*, 187–194. [PubMed]
20. da Cunha, M.L.V.; Maldaun, M.V.C. Metastasis from Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2019**, *65*, 424–433. [CrossRef]
21. Alexander, B.M.; Cloughesy, T.F. Adult Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, 2402–2409. [CrossRef]
22. Rahman, M.; Dastmalchi, F.; Karachi, A.; Mitchell, D. The Role of CMV in Glioblastoma and Implications for Immunotherapeutic Strategies. *Oncoimmunology* **2019**, *8*, e1514921. [CrossRef]
23. Davis, M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **2016**, *20*, S2–S8. [CrossRef]
24. Karpel-Massler, G.; Ishida, C.T.; Bianchetti, E.; Zhang, Y.; Shu, C.; Tsujiuchi, T.; Banu, M.A.; Garcia, F.; Roth, K.A.; Bruce, J.N.; et al. Induction of Synthetic Lethality in IDH1-Mutated Gliomas through Inhibition of Bcl-XL. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1067. [CrossRef]
25. Lau, D.; Magill, S.T.; Aghi, M.K. Molecularly Targeted Therapies for Recurrent Glioblastoma: Current and Future Targets. *Neurosurg. Focus* **2014**, *37*, E15. [CrossRef] [PubMed]
26. Campos, B.; Olsen, L.R.; Urup, T.; Poulsen, H.S. A Comprehensive Profile of Recurrent Glioblastoma. *Oncogene* **2016**, *35*, 5819–5825. [CrossRef] [PubMed]
27. Cramer, S.W.; Chen, C.C. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma. *Front Surg.* **2020**, *6*, 81. [CrossRef] [PubMed]
28. Parashar, D.; Singh, A.; Gupta, S.; Sharma, A.; Sharma, M.K.; Roy, K.K.; Chauhan, S.C.; Kashyap, V.K. Emerging Roles and Potential Applications of Non-Coding RNAs in Cervical Cancer. *Genes* **2022**, *13*, 1254. [CrossRef] [PubMed]
29. Fukuhara, H.; Ino, Y.; Todo, T. Oncolytic Virus Therapy: A New Era of Cancer Treatment at Dawn. *Cancer Sci.* **2016**, *107*, 1373–1379. [CrossRef] [PubMed]
30. Prestwich, R.J.D.; Harrington, K.J.; Pandha, H.S.; Vile, R.G.; Melcher, A.A.; Errington, F. Oncolytic Viruses: A Novel Form of Immunotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2008**, *8*, 1581–1588. [CrossRef] [PubMed]
31. Stavrakaki, E.; Dirven, C.M.F.; Lamfers, M.L.M. Personalizing Oncolytic Virotherapy for Glioblastoma: In Search of Biomarkers for Response. *Cancers* **2021**, *13*, 614. [CrossRef]
32. Li, K.; Zhao, Y.; Hu, X.; Jiao, J.; Wang, W.; Yao, H. Advances in the Clinical Development of Oncolytic Viruses. *Am. J. Transl. Res.* **2022**, *314*, 4192–4206.
33. Manchester, M.; Eto, D.S.; Valsamakis, A.; Liton, P.B.; Rota, P.A.; Bellini, W.J.; Fernandez-mun, R.; Forthal, D.N.; Oldstone, M.B.A.; Irol, J.V. Clinical Isolates of Measles Virus Use CD46 as a Cellular Receptor. *J. Virol.* **2000**, *74*, 3967–3974. [CrossRef] [PubMed]
34. Zhang, S.; Wang, W.; Cai, W.; Jiang, K.; Yuan, Z. Engineered Measles Virus Edmonston Strain Used as a Novel Oncolytic Viral System against Human Hepatoblastoma. *BMC Cancer* **2012**, *12*, 427. [CrossRef] [PubMed]
35. Müller, L.; Berkeley, R.; Barr, T.; Ilett, E.; Errington-Mais, F. Past, Present and Future of Oncolytic Reovirus. *Cancers* **2020**, *12*, 3219. [CrossRef]
36. Boisgerault, N.; Tangy, F.; Gregoire, M. New Perspectives in Cancer Virotherapy: Bringing the Immune System into Play. *Immunotherapy* **2010**, *2*, 185–199. [CrossRef]
37. Brammer, J.; Rosenthal, K.S. Therapeutic Smart Bombs. *Infect. Dis. Clin. Pract.* **2009**, *17*, 39–43. [CrossRef]
38. Lauer, U.M. Oncolytic Viruses: Challenges and Considerations in an Evolving Clinical Landscape. *Future Oncol.* **2022**, *18*, 2713–2732. [CrossRef]
39. Buijs, P.R.A.; Verhagen, J.H.E.; van Eijck, C.H.J.; van den Hoogen, B.G. Oncolytic Viruses: From Bench to Bedside with a Focus on Safety. Hum. *Vaccines Immunother.* **2015**, *11*, 1573–1584. [CrossRef]

40. Zhang, Z.; Zhang, C.; Miao, J.; Wang, Z.; Wang, Z.; Cheng, Z.; Wang, P.; Dunmall, L.S.C.; Lemoine, N.R.; Wang, Y. A Tumor-Targeted Replicating Oncolytic Adenovirus Ad-TD-NsIL12 as a Promising Therapeutic Agent for Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cells* **2020**, *9*, 2438. [CrossRef]
41. Bortolanza, S.; Bunuales, M.; Otano, I.; Gonzalez-Aseguinolaza, G.; Ortiz-de-Solorzano, C.; Perez, D.; Prieto, J.; Hernandez-Alcoceba, R. Treatment of Pancreatic Cancer with an Oncolytic Adenovirus Expressing Interleukin-12 in Syrian Hamsters. *Mol. Ther.* **2009**, *17*, 614–622. [CrossRef]
42. Wang, P.; Li, X.; Wang, J.; Gao, D.; Li, Y.; Li, H.; Chu, Y.; Zhang, Z.; Liu, H.; Jiang, G.; et al. Re-Designing Interleukin-12 to Enhance Its Safety and Potential as an Anti-Tumor Immunotherapeutic Agent. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1395. [CrossRef]
43. Nassiri, F.; Patil, V.; Yefet, L.S.; Singh, O.; Liu, J.; Dang, R.M.A.; Yamaguchi, T.N.; Daras, M.; Cloughesy, T.F.; Colman, H.; et al. Oncolytic DNX-2401 Virotherapy plus Pembrolizumab in Recurrent Glioblastoma: A Phase 1/2 Trial. *Nat. Med.* **2013**, *29*, 1370–1378. [CrossRef]
44. Faisal, S.M.; Castro, M.G.; Lowenstein, P.R. Combined Cytotoxic and Immune-Stimulatory Gene Therapy Using Ad-TK and Ad-Flt3L: Translational Developments from Rodents to Glioma Patients. *Mol. Ther.* **2023**, *1*, 2839–2860. [CrossRef]
45. Markert, J.M.; Medlock, M.D.; Rabkin, S.D.; Gillespie, G.Y.; Todo, T.; Hunter, W.D.; Palmer, C.A.; Feigenbaum, F.; Tornatore, C.; Tufaro, F.; et al. Conditionally Replicating Herpes Simplex Virus Mutant G207 for the Treatment of Malignant Glioma: Results of a Phase I Trial. *Gene Ther.* **2000**, *7*, 867–874. [CrossRef]
46. Yun, C.O.; Hong, J.W.; Yoon, A.R. Current Clinical Landscape of Oncolytic Viruses as Novel Cancer Immunotherapeutic and Recent Preclinical Advancements. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 953410. [CrossRef]
47. Chiocca, E.A.; Nakashima, H.; Kasai, K.; Fernandez, S.A.; Oglesbee, M. Preclinical Toxicology of RQNestin34.5v.2: An Oncolytic Herpes Virus with Transcriptional Regulation of the ICP34.5 Neurovirulence Gene. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* **2020**, *17*, 871–893. [CrossRef] [PubMed]
48. Patel, D.M.; Foreman, P.M.; Nabors, L.B.; Riley, K.O.; Gillespie, G.Y.; Markert, J.M. Design of a Phase I Clinical Trial to Evaluate M032, a Genetically Engineered HSV-1 Expressing IL-12, in Patients with Recurrent/Progressive Glioblastoma Multiforme, Anaplastic Astrocytoma, or Gliosarcoma. *Hum. Gene Ther. Clin. Dev.* **2016**, *27*, 69–78. [CrossRef] [PubMed]
49. Rius-Rocabert, S.; García-Romero, N.; García, A.; Ayuso-Sacido, A.; Nistal-Villan, E. Oncolytic Virotherapy in Glioma Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7604. [CrossRef] [PubMed]
50. Geletneky, K.; Huesing, J.; Rommelaere, J.; Schlehofer, J.R.; Leuchs, B.; Dahm, M.; Krebs, O.; von Knebel Doeberitz, M.; Huber, B.; Hajda, J. Phase I/IIa Study of Intratumoral/Intracerebral or Intravenous/Intracerebral Administration of Parvovirus H-1 (ParvOryx) in Patients with Progressive Primary or Recurrent Glioblastoma Multiforme: ParvOryx01 Protocol. *BMC Cancer* **2012**, *12*, 99. [CrossRef] [PubMed]
51. Zhang, P.; Xia, Q.; Liu, L.; Li, S.; Dong, L. Current Opinion on Molecular Characterization for GBM Classification in Guiding Clinical Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Front. Mol. Biosci.* **2020**, *7*, 562798. [CrossRef]
52. Rivera, A.L.; Pelloski, C.E.; Gilbert, M.R.; Colman, H.; De La Cruz, C.; Sulman, E.P.; Bekele, B.N.; Aldape, K.D. MGMT Promoter Methylation Is Predictive of Response to Radiotherapy and Prognostic in the Absence of Adjuvant Alkylating Chemotherapy for Glioblastoma. *Neuro-Oncol.* **2010**, *12*, 116–121. [CrossRef] [PubMed]
53. Ashkan, K.; Baig Mirza, A.; Soumpasis, C.; Syrris, C.; Kalaitzoglou, D.; Sharma, C.; James, Z.J.; Khoja, A.K.; Ahmed, R.; Vastani, A.; et al. MGMT Promoter Methylation: Prognostication beyond Treatment Response. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 999. [CrossRef] [PubMed]
54. Ricaurte, O.; Neita, K.; Valero, D.; Ortega-Rojas, J.; Arboleda-Bustos, C.E.; Zubieta, C.; Penagos, J.; Arboleda, G. Estudio de Mutaciones en los Genes IDH 1 y 2 en una Muestra de Gliomas en Población Colombiana. *Biomédica* **2018**, *38*, 86–92. [CrossRef] [PubMed]
55. Peng, G.; Wang, Y.; Ge, P.; Bailey, C.; Zhang, P.; Zhang, D.; Meng, Z.; Qi, C.; Chen, Q.; Chen, J.; et al. The HIF1α-PDGFD-PDGFRα Axis Controls Glioblastoma Growth at Normoxia/Mild-Hypoxia and Confers Sensitivity to Targeted Therapy by Echinomycin. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2021**, *40*, 278. [CrossRef]
56. Minniti, G.; De Sanctis, V.; Muni, R.; Filippone, F.; Bozzao, A.; Valeriani, M.; Osti, M.F.; De Paula, U.; Lanzetta, G.; Tombolini, V.; et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma in Elderly Patients. *J. Neurooncol.* **2008**, *88*, 97–103. [CrossRef]
57. Alonso, M.M.; Jiang, H.; Gomez-Manzano, C.; Fueyo, J. Targeting Brain Tumor Stem Cells with Oncolytic Adenoviruses. *Methods Mol. Biol.* **2012**, *797*, 111–125. [CrossRef]
58. Cattaneo, R.; Russell, S.J. How to Develop Viruses into Anticancer Weapons. *PLoS Pathog.* **2017**, *13*, 8–13. [CrossRef] [PubMed]
59. Boagni, D.A.; Ravirala, D.; Zhang, S.X. Current Strategies in Engaging Oncolytic Viruses with Antitumor Immunity. *Mol. Ther. Oncolytics* **2021**, *22*, 98–113. [CrossRef]
60. Zheng, M.; Huang, J.; Tong, A.; Yang, H. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances. *Mol. Ther. Oncolytics* **2019**, *15*, 234–247. [CrossRef]
61. Tang, H.; Hammack, C.; Ogden, S.C.; Wen, Z.; Qian, X.; Li, Y.; Yao, B.; Shin, J.; Zhang, F.; Lee, E.M.; et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell* **2016**, *18*, 587–590. [CrossRef]
62. Rubio-Hernández, E.I.; Comas-García, M.; Coronado-Ipiña, M.A.; Colunga-Saucedo, M.; Sánchez, H.M.G.; Castillo, C.G. Astrocytes Derived from Neural Progenitor Cells Are Susceptible to Zika Virus Infection. *PLoS ONE* **2023**, *18*, e0283429. [CrossRef]

63. Rosenfeld, A.B.; Doobin, D.J.; Warren, A.L.; Racaniello, V.R.; Vallee, R.B. Replication of Early and Recent Zika Virus Isolates throughout Mouse Brain Development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, 12273–12278. [CrossRef]
64. Lathia, J.D.; Mack, S.C.; Mulkearns-Hubert, E.E.; Valentim, C.L.L.; Rich, J.N. Cancer Stem Cells in Glioblastoma. *Genes Dev.* **2015**, *29*, 1203–1217. [CrossRef]
65. Zwernik, S.D.; Adams, B.H.; Raymond, D.A.; Warner, C.M.; Kassam, A.B.; Rovin, R.A.; Akhtar, P. AXL Receptor Is Required for Zika Virus Strain MR-766 Infection in Human Glioblastoma Cell Lines. *Mol. Ther. Oncolytics* **2021**, *23*, 447–457. [CrossRef]
66. Zhu, Z.; Mesci, P.; Bernatchez, J.A.; Gimple, R.C.; Wang, X.; Schafer, S.T.; Wettersten, H.I.; Beck, S.; Clark, A.E.; Wu, Q.; et al. Zika Virus Targets Glioblastoma Stem Cells through a SOX2-Integrin Avβ5 Axis. *Cell Stem Cell* **2020**, *26*, 187–204.e10. [CrossRef]
67. Chavali, P.L.; Stojic, L.; Meredith, L.W.; Joseph, N.; Nahorski, M.S.; Sanford, T.J.; Sweeney, T.R.; Krishna, B.A.; Hosmillo, M.; Firth, A.E.; et al. Neurodevelopmental Protein Musashi-1 Interacts with the Zika Genome and Promotes Viral Replication. *Science* **2017**, *357*, 83–88. [CrossRef]
68. Kao, Y.T.; Wang, H.I.; Shie, C.T.; Lin, C.F.; Lai, M.M.C.; Yu, C.Y. Zika Virus Cleaves GSDMD to Disseminate Prognosticable and Controllable Oncolysis in a Human Glioblastoma Cell Model. *Mol. Ther. Oncolytics* **2023**, *28*, 104–117. [CrossRef]
69. Nair, S.; Mazzoccoli, L.; Jash, A.; Govero, J.; Bais, S.S.; Hu, T.; Fontes-Garfias, C.R.; Shan, C.; Okada, H.; Shresta, S.; et al. Zika Virus Oncolytic Activity Requires $CD8^+$ T Cells and Is Boosted by Immune Checkpoint Blockade. *JCI Insight* **2021**, *6*, e144619. [CrossRef] [PubMed]
70. Crane, A.T.; Chrostek, M.R.; Krishna, V.D.; Shiao, M.; Toman, N.G.; Pearce, C.M.; Tran, S.K.; Sipe, C.J.; Guo, W.; Voth, J.P.; et al. Zika Virus-Based Immunotherapy Enhances Long-Term Survival of Rodents with Brain Tumors through Upregulation of Memory T-Cells. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0232858. [CrossRef] [PubMed]
71. Iannolo, G.; Sciuto, M.R.; Cuscino, N.; Pallini, R.; Douradinha, B.; Vitiani, L.R.; De Maria, R.; Conaldi, P.G. Zika virus infection induces MiR34c expression in glioblastoma stem cells: New perspectives for brain tumor treatments. *Cell Death Dis* **2019**, *10*, 263. [CrossRef]
72. Mazar, J.; Brooks, J.K.; Peloquin, M.; Rosario, R.; Sutton, E.; Longo, M.; Drehner, D.; Westmoreland, T.J. The Oncolytic Activity of Zika Viral Therapy in Human Neuroblastoma In Vivo Models Confers a Major Survival Advantage in a CD24-Dependent Manner. *Cancer Res. Commun.* **2024**, *4*, 65–80. [CrossRef]
73. Garcez, P.P.; Guasti, A.; Ventura, N.; Higa, L.M.; Andreiuolo, F.; de Freitas, G.P.A.; Ribeiro, L.D.J.; Maia, R.A.; de Lima, S.M.B.; de Souza Azevedo, A.; et al. Case report: Regression of Glioblastoma after flavivirus infection. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1192070. [CrossRef] [PubMed]
74. Aid, M.; Abbink, P.; Larocca, R.A.; Boyd, M.; Nityanandam, R.; Nanayakkara, O.; Martinot, A.J.; Moseley, E.T.; Blass, E.; Borducchi, E.N.; et al. Zika Virus Persistence in the Central Nervous System and Lymph Nodes of Rhesus Monkeys. *Cell* **2017**, *169*, 610–620.e14. [CrossRef] [PubMed]
75. Limonta, D.; Jovel, J.; Kumar, A.; Airo, A.M.; Hou, S.; Saito, L.; Branton, W.; Wong, G.K.S.; Mason, A.; Power, C.; et al. Human Fetal Astrocytes Infected with Zika Virus Exhibit Delayed Apoptosis and Resistance to Interferon: Implications for Persistence. *Viruses* **2018**, *10*, 646. [CrossRef] [PubMed]
76. Chen, Q.; Wu, J.; Ye, Q.; Ma, F.; Zhu, Q.; Wu, Y.; Shan, C.; Xie, X.; Li, D.; Zhan, X.; et al. Treatment of Human Glioblastoma with a Live Attenuated Zika Virus Vaccine Candidate. *MBio* **2018**, *9*, e01683-18. [CrossRef] [PubMed]
77. Kaid, C.; dos Santos Madi, R.A.; Astray, R.; Goulart, E.; Caires-Junior, L.C.; Mitsugi, T.G.; Moreno, A.C.R.; Castro-Amarante, M.F.; Pereira, L.R.; Porchia, B.F.M.M.; et al. Safety, Tumor Reduction, and Clinical Impact of Zika Virus Injection in Dogs with Advanced-Stage Brain Tumors. *Mol. Ther.* **2020**, *28*, 1276–1286. [CrossRef] [PubMed]
78. Ferreira, R.O.; Granha, I.; Ferreira, R.S.; Bueno, H.D.S.; Okamoto, O.K.; Kaid, C.; Zatz, M. Effect of Serial Systemic and Intratumoral Injections of Oncolytic ZIKVBR in Mice Bearing Embryonal CNS Tumors. *Viruses* **2021**, *13*, 2103. [CrossRef]
79. ClinicalTrials.gov. Evaluation of Two Zika Viruses for Use in Controlled Human Infection Models (CHIM). Available online: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05123222 (accessed on 28 January 2024).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.