

COMO UN DESCUBRIMIENTO POR SERENDIPISMO EN EL RATON LLEVO A UN ENSAYO TERAPEUTICO CON GONADOTROFINA CORIONICA EN PACIENTES CON SARCOMA DE KAPOSI

En investigación, los descubrimientos inesperados son los que más satisfacción me han proporcionado los que se han dado en llamar descubrimientos por serendipismo¹. Tal fue el caso de un experimento llevado a cabo en el laboratorio de Robert Gallo que además viene al caso del *Coloquio en Medicina* sobre el Sarcoma de Kaposi publicado en el número anterior de *Medicina*². En aquel laboratorio, – hoy en el flamante *Institute of Human Virology (IHV), University of Maryland, Baltimore* – habían establecido una línea celular, KSY-1, a partir del exudado pleural de un paciente HIV+ con sarcoma de Kaposi; estas células inducen un sarcoma en ratones inmunodeficientes (*nude mice*) con todas las características del sarcoma de Kaposi humano. Al inocular un número importante de ratones machos en los cuales el tumor se desarrolló a las 3 a 4 semanas, observaron que en algunas hembras que se habían deslizado por equivocación, y que naturalmente estaban preñadas, el tumor no aparecía. Al repetir el experimento, se demostró que el tumor prendía en las hembras pero no en las preñadas, es decir, durante las primeras etapas de la preñez. Este resultado inesperado los llevó a probar el efecto de la gonadotropina coriónica humana (hCG) sobre el desarrollo del tumor; los animales, aun los machos, tratados con esa hormona no desarrollaban tumor^{3, 4}.

Con el entusiasmo que lo caracteriza, Gallo pronto inició la aplicación terapéutica de este hallazgo en enfermos HIV+ con sarcoma de Kaposi. Reunió 36 pacientes de 4 centros diferentes (dos en EE. UU., uno en Francia y otro en Bélgica). En un ensayo de Fase 1 y 2, un total de 24 pacientes recibieron inyecciones intralesionales de hCG 3 veces a la semana durante 2 semanas en dosis de 250, 500, 1000 o 2000 UI (6 pacientes por dosis). En un ensayo doble-ciego, 12 pacientes adicionales recibieron 2000 UI o el vehículo sólo (6 c/u) en 2 lesiones. Sin entrar en los detalles que se pueden apreciar en la publicación de estos ensayos⁴, los autores concluyeron que la inyección intralesional de hCG induce una importante regresión del sarcoma de Kaposi, resultado que era dosis-dependiente: la hormona inducía apoptosis de los tumores. Como era de esperar este trabajo fue ampliamente criticado aun en el *Editorial*⁵ acompañante del trabajo en *New England Journal of Medicine*.

Cinco meses más tarde la misma revista publicó una *Carta al Editor* de Pamela Harris⁶ quien insiste en el tratamiento sistémico con hCG: describe el tratamiento de 6 enfermos portadores de lesiones muy avanzadas de sarcoma de Kaposi con hCG intramuscular en dosis de 150000 a 700000 UI tres veces por semana con muy buenos resultados: esta terapia fue muy bien tolerada y llevó a la remisión de todas las lesiones^{6, 7}. La respuesta de Gallo y col.⁸ a esta carta añade una nota interesante: parecería que sólo ciertas preparaciones comerciales de hCG tienen efecto anti-sarcoma de Kaposi y que la hormona recombinante prácticamente no tiene efecto. Indudablemente queda mucho por investigar antes de llegar a una aplicación generalizada de esta terapia.

En cuanto a la etiología del sarcoma de Kaposi, se plantea un problema similar. Para algunos sería la consecuencia de una infección sistémica con un virus Herpes, denominado HHV-8 o KSHV (*Kaposi sarcoma herpes virus*)⁹ y para otros, incluyendo a Gallo, no se ha confirmado todavía la relación causa-efecto⁸.

En cuanto a la incidencia del sarcoma de Kaposi en SIDA en nuestro país vale la pena citar el trabajo de Rodríguez y cols¹⁰ del Hospital Fernández quienes reunieron 161 casos en 13 años; discutieron diferentes esquemas de tratamiento, según el grupo de riesgo considerado, con algunos resultados alentadores.

Christiane Dosne Pasqualini

Instituto de Investigaciones Hematológicas,
Academia Nacional de Medicina,
Av. Las Heras 3092, 1425 Buenos Aires

1. Pasqualini RQ. Houssay y el serendipismo. *Medicina (Buenos Aires)* 1981; 41: 827-8.
2. *Coloquio en Medicina*. Sarcoma de Kaposi en trasplantados renales. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 367-72.
3. Richman E. The once and future king. *The Sciences* 1996; 36: 12-5.
4. Gill PS, Lunardi-Iskandar Y, Louie S, et al. The effects of preparations of human chorionic gonadotropin on AIDS-related Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 1261-9.
5. Krown SE. Kaposi's sarcoma - what's human chorionic gonadotropin got to do with it? *N Engl J Med* 1996; 335: 1309-10.
6. Harris PJ. Intralesional human chorionic gonadotropin for Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1187.
7. Harris PJ. Treatment of Kaposi's sarcoma and other manifestations of AIDS with human chorionic gonadotropin. *Lancet* 1995; 346: 118-9.
8. Gill PS, Lunardi-Iskandar Y, Gallo RC. Intralesional human chorionic gonadotropin for Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1188.
9. Moore PS, Chang Y. Detection of herpes virus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1181-5.
10. Rodríguez E, Pérez H, Bourren P, et al. Sarcoma de Kaposi. Seguimiento de 161 enfermos durante 13 años. Elementos de pronóstico y enfoques terapéuticos. *Dermatol Argent* 1997; 3: 124-32.

On peut même dire qu'en recherche fondamentale, s'il n'y a pas au départ une bonne dose d'incertitude sur les résultats d'une expérience, il n'y a guère de chance qu'il s'agisse d'une question importante... Le résultat d'une expérience qui tourne comme prévu est parfois intéressant. Mais il présente en général beaucoup plus de valeur si c'est une surprise. En fait on peut mesurer l'importance d'un travail scientifique à l'intensité de la surprise qu'il provoque.

En investigación básica, si no hay de entrada una buena dosis de incertidumbre en cuanto a los resultados del experimento, se puede incluso decir que no hay mucha chance de que se trate de una cuestión importante... El resultado de un experimento que da lo previsto es a veces interesante. Sin embargo tiene mucho más valor si es una sorpresa. De hecho se puede medir la importancia de un trabajo científico con la intensidad de la sorpresa que provoca.

François Jacob

La souris, la mouche et l'homme. Paris: Editions Odile Jacob, 1997, p 26