

TEMAS SELECTOS EN LA INMUNOLOGÍA ACTUAL

ÁNGEL CHÚ LEE / ROBERTO AGUIRRE FERNÁNDEZ / JORGE OLIVEROS ALVEAR



Editorial
UTMACH

REDES 2017
COLECCIÓN EDITORIAL



Temas selectos en la inmunología actual

Ángel Chú Lee
Roberto Aguirre Fernández
Jorge Oliveros Alvear
Coordinadores



Primera edición en español, 2018

Este texto ha sido sometido a un proceso de evaluación por pares externos con base en la normativa editorial de la UTMACH

Ediciones UTMACH

Gestión de proyectos editoriales universitarios

301 pag; 22X19cm - (Colección REDES 2017)

Título: Temas selectos en la inmunología actual. / Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre Fernández / Jorge Oliveros Alvear (Coordinadores)

ISBN: 978-9942-24-121-4

Publicación digital

Título del libro: Temas selectos en la inmunología actual.

ISBN: 978-9942-24-121-4

Comentarios y sugerencias: editorial@utmachala.edu.ec

Diseño de portada: MZ Diseño Editorial

Diagramación: MZ Diseño Editorial

Diseño y comunicación digital: Jorge Maza Córdova, Ms.

© Editorial UTMACH, 2018

© Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre / Jorge Oliveros, por la coordinación

D.R. © UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, 2018

Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.utmachala.edu.ec

Machala - Ecuador

Advertencia: "Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes".



César Quezada Abad, Ph.D

Rector

Amarilis Borja Herrera, Ph.D

Vicerrectora Académica

Jhonny Pérez Rodríguez, Ph.D

Vicerrector Administrativo

COORDINACIÓN EDITORIAL

Tomás Fontaines-Ruiz, Ph.D

Director de investigación

Karina Lozano Zambrano, Ing.

Jefe Editor

Elida Rivero Rodríguez, Ph.D

Roberto Aguirre Fernández, Ph.D

Eduardo Tusa Jumbo, Msc.

Irán Rodríguez Delgado, Ms.

Sandy Soto Armijos, M.Sc.

Raquel Tinóco Egas, Msc.

Gissela León García, Mgs.

Sixto Chilibiquinga Villacis, Mgs.

Consejo Editorial

Jorge Maza Córdova, Ms.

Fernanda Tusa Jumbo, Ph.D

Karla Ibañez Bustos, Ing.

Comisión de apoyo editorial

Índice

Capítulo I

Introducción y clasificación actual de las enfermedades autoinmunes 11

Ángel Chú Lee; Sylvana Cuenca Buele; Gabriela Riofrío Mora

Capítulo II

Enfermedades reumáticas autoinmunes 36

Mario Moreno Álvarez; Rafael López Martínez; Kevin Zapata Castillo

Capítulo III

Enfermedades hematológicas autoinmunes102

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

Capítulo IV

Enfermedades endócrinas autoinmunes156

Noemí Bautista Litardo; Enrique López; Ximena Maldonado Riofrío

Capítulo V

Enfermedades renales autoinmunes 188

Alexander Ojeda Crespo; Luis Serrano Figueroa; Alexander Ojeda Cedillo

Capítulo VI

Enfermedades cardiovasculares autoinmunes225

Fabrizio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

Capítulo VII

La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual253

Roberto Aguirre Fernández.; Luis Gamboa; Roberto Aguirre Posada

Capítulo VIII

Enfermedades odontológicas autoinmunes.....269

Daniella Yulee Salazar; Ibrahim Rodríguez Requena; José Chú Lee

Capítulo IX

Sistema inmune y acupuntura.....281

Ángel Chú Lee; José Chú Lee; Rosa Chulde Matute

Dedicatoria

A todos los pacientes que sufren de enfermedades con componente inmunológico y que están esperanzados en obtener beneficios de los nuevos avances científicos técnicos.

A los estudiantes de medicina que en su formación necesitan de actualizaciones que permitan explicar las conductas de enfermedades en cuya etiología existen evidencias científicas de la participación del sistema inmunológico.

Al colectivo de profesores de la carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Machala que se encuentran con un alto espíritu de superación y de entrega para la consecución de mejores resultados docentes e investigativos para alcanzar la excelencia universitaria.

Introducción

La inmunología ha tenido una transformación constante desde que se iniciaron los primeros estudios a través de la inoculación de fluidos provenientes de una pústula de la viruela en un niño en el siglo XVIII originando inmunidad. Ya en el siglo XIX el profesor Luis Pasteur obtuvo la primera vacuna de microorganismos vivos. Melchnikov en 1883 postula la teoría de los fagocitos creando las bases iniciales teóricas de la inmunidad celular y Emil Van Bering en 1890 demuestra la presencia de antitoxinas en el suero capaces de defender de enfermedades introduciendo los primeros postulados de la inmunología humoral. Kraus en 1897 visualiza por primera vez la reacción antígeno-anticuerpo. En 1902 se describe por Karl Landsteiner la reacción de aglutinación del sistema de antígenos naturales en eritrocitos humanos. A pesar de haberse realizado con éxito transfusiones de sangre y de tejidos de la medula ósea, no es hasta el descubrimiento del Sistema Principal de Histocompatibilidad (HLA), que permite un desarrollo acelerado de la trasplantología. La aparición de anticuerpos monoclonales en la década de 1970 abrió una ventana para el de enfermedades como el cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles, lo que le permitió la obtención del premio nobel de medicina a los doctores Niels K. Jener, George J. F. Köhler y César Milstein.

Cada vez existen mayor número de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, la inmunología está dando pasos agigantados para dar solución a enfermedades infecciosas utilizando anticuerpos marcados genéticamente para hacer frente a diferentes bacterias. Rosenberg y sus colegas revisan las pruebas que sugieren que las células T que se dirigen a los neoantígenos tumorales que surgen de las mutaciones cancerosas son los principales mediadores de muchas inmunoterapias eficaces contra el cáncer en los seres humanos.

Nos encontramos en una época donde los últimos brotes epidemiológicos de virus de alta patogenicidad como el Zika, Chikungunya y Ébola, están siendo estudiados y su tratamiento en ensayos clínicos avanzados se basan en la creación de vacunas que puedan curar a estos enfermos y prevenir esas enfermedades, lo que permite afirmar que la inmunología dará respuestas al tratamiento de muchas enfermedades hasta el momento incurables como son las enfermedades reumáticas y del sistema nervioso central y periférico.

07 Capítulo La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual

Roberto Aguirre Fernández; Luis Céspedes Gamboa; Roberto Aguirre Posada

Antecedentes y situación actual.

Definición.

La biotecnología es una rama de las ciencias que está en constante y rápido desarrollo y eso hace que su definición se esté ampliando y especificando de manera dialéctica. Esto hace que existan varios enfoques para su interpretación. La biotecnología fue descrita por primera vez en 1919 para describir métodos y técnicas que producen sustancias a partir de materiales de hilera con la ayuda de organismos vivos¹. En la Cumbre de la Tierra² celebrado en Brasil en 1992 se definió Biotecnología como "cualquier aplicación tecnológica que use sistemas biológicos, organismos vivos o cualquier

Roberto Aguirre Fernandez: Docente Titular Farmacología – Terapéutica - UTMACH. Doctor en Ciencias Médicas, Especialista de I y II Grado en Cirugía General. FELAC. SILAC. SCC.

Luis Céspedes Gamboa: Especialista de I y II Grado en inmunología. Profesor Asistente de la Universidad Médica de Granma. Master en enfermedades infecciosas. Jefe del departamento de inmunología en la Universidad Médica de Granma. Cuba.

Roberto Aguirre Posada: Doctor en Medicina. Diplomado en Cuidados Intensivos. Hospital Humberto Molina. Zaruma - Ecuador

derivado de los mismos, para hacer o modificar productos o procesos de uso específico”. En términos de salud, la biotecnología médica es la aplicación de tecnologías moleculares para diagnosticar y tratar enfermedades humanas³.

Análisis histórico-lógico.

Los avances en la biotecnología han transcurrido desde antes de nuestra era y en los últimos cincuenta años la calidad de los resultados de las investigaciones han permitido el cambio de paradigmas en el manejo de muchas enfermedades. Si quisiéramos resumir los 10 eventos biotecnológicos de mayor impacto pudieran ser considerados los siguientes:

- 500 aC: En China, el primer antibiótico, la cuajada de soja mohosa, se utiliza para tratar los furúnculos.
- 1761: El cirujano inglés Edward Jenner es pionero en la vacunación, inoculando a un niño con una vacuna anti-variólica viral.
- 1911: El patólogo estadounidense Peyton Rous descubre el primer virus que causa cáncer.
- 1928: El científico escocés Alexander Fleming descubre la penicilina
- 1950: Se crea el primer antibiótico sintético.
- 1978: Se produce insulina humana recombinante por primera vez.
- 1981: Los científicos de la Universidad de Ohio producen los primeros animales transgénicos transfiriendo genes de otros animales a ratones.
- 1982: El primer fármaco biotecnológico, la insulina humana producida en las bacterias modificadas genéticamente, es aprobado por la FDA.
- 1995: La terapia génica, la modulación del sistema inmune y los anticuerpos producidos de forma recombinante entran en la clínica en la guerra contra el cáncer.

- 2003: El Proyecto Genoma Humano completa la secuenciación del genoma humano.
- 2006: La FDA aprueba la primera vacuna desarrollada contra el papilomavirus humano.

La biotecnología implicada en la medicina en los últimos diez años ha avanzado en la farmacogenómica, el diagnóstico genético, la terapia génica y fabricación de fármacos a bajos costos y en mayor cantidad, creando a través de la innovación y la creatividad un impulso considerable en la medicina moderna.

Ingeniería genética y terapia génica.

La ingeniería genética se ocupa de la manipulación de genes con el objetivo de adquirir nuevas propiedades o de reparar alguna inconsistente. Su aplicación abarca no solo la medicina, sino la agricultura, veterinaria y la industria. Su utilización en el hombre comenzó en 1989 donde profesores norteamericanos realizaron intercambios de genes en pacientes con neoplasias malignas. De esta manera al detectarse genes defectuosos, los que son responsables de la producción de enzimas, proteínas y otros elementos específicos para cada ser humano, permiten a través de su modificación o sustitución resolver problemas médicos inherentes a estos, dando lugar a la terapia génica.

Existen muchísimas enfermedades con defectos genéticos que pueden ser resueltas si se realiza el diagnóstico acertado, pues se logra la transcripción adecuada de una secuencia manipulada la síntesis de proteínas específicas a través de la tripleta o codón. El uso de la tecnología CRISPR / Cas para la edición de genomas sugiere muchas aplicaciones potenciales, incluyendo la alteración de la línea germinal de humanos, animales y cultivos alimentarios. La velocidad y eficiencia del sistema CRISPR / Cas lo convierten en un sistema potencialmente útil para la terapia génica⁴. Las diversas aplicaciones, los clasificamos en cuatro estrategias de terapia génica: (1) terapia de reemplazo genético para enfermedades monogénicas, (2) adición de genes para trastornos complejos y enfermedades infecciosas, (3) alteración de la expresión genética dirigida ARN, y (4) edición de genes para introducir cambios específicos en el genoma del huésped⁵.

La terapia de reemplazo genético para enfermedades para enfermedades genéticas puede aplicarse a la fibrosis quística que es una enfermedad monogénica, autosómica y recesiva, con expresión clínica muy variable y compleja que tuvo la identificación de su gen causal en 1989, el conocido gen CFTR en el cromosoma 7q31.2 (CFTR)⁶. En los últimos años la fibrosis quística ha sido modelo en las investigaciones genéticas y a partir de los conocimientos adquiridos en el estudio molecular, la implementación de la medicina personalizada se realizó principalmente para los nuevos fármacos de lectura, potenciadores, estabilizadores de proteína CFTR y compuestos amplificadores⁷. Medicina personalizada es “una forma de medicina que utiliza información sobre los genes de una persona, las proteínas y el medio ambiente para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad”⁸ está tomando auge como consecuencia de la terapia de reemplazo genético. Para la utilización de la terapia génica se debe establecer bajo dimensiones bioéticas independientemente de las regulaciones en diferentes países. Al igual que en otras áreas de investigación, la validación de nuevos métodos terapéuticos está estrechamente relacionada con el desarrollo de ensayos clínicos y, por lo tanto, se requiere la aprobación previa de los comités de ética locales, nacionales e internacionales⁹.

Terapia de reemplazo genético para enfermedades monogénicas.

La terapia génica puede ser aplicada en células somáticas y germinales donde nuevos genes son introducidos para curar enfermedades en el propio cuerpo del individuo (terapia interna) o las células extraerse y manipularse fuera de él (terapia externa). La FDA ha aprobado el primer tratamiento con antígeno quimérico T (CAR-T), tisagenlecleucel (Kymriah), para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda precursora de células B en ciertos pacientes pediátricos y adultos jóvenes. La terapia representa una nueva frontera en el cuidado del cáncer. La Food and Drug Administration (FDA) autorizó también el uso de tocilizumab (ACTEMRA, Genen-

tech Inc.) para el tratamiento de pacientes de 2 años de edad o más con síndrome de liberación de citoquinas (SRC) que ocurre con la terapia de células T de CAR. En un análisis de datos de ensayos clínicos de células CAR-T, el 69% de los pacientes con CRS graves o con riesgo de muerte tenían resolución de SRC dentro de las 2 semanas siguientes a una o dos dosis de tocilizumab¹⁰. De esta manera se vislumbra un cambio paradigmático en el modelo de enfrentamiento a las enfermedades, tendiéndose a la personalización del tratamiento médico¹¹ como parte y contribución de la medicina traslacional¹².

Adición de genes para trastornos complejos y enfermedades infecciosas.

Durante las últimas dos décadas, se hicieron contribuciones importantes a nivel nacional, europeo e internacional para fomentar la colaboración en la investigación de enfermedades raras y la colaboración internacional ha mostrado una mejor comprensión de enfermedades raras, con un mejor registro e impulsos terapéuticos innovadores¹³. Así enfermedades como la insuficiencia coronaria que a pesar de los avances en las terapias de reperfusión miocárdica, la lesión aguda de isquemia miocárdica / reperfusión y la consecuente insuficiencia cardíaca isquémica representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en las sociedades industrializadas se puede beneficiar de plataformas como la proteómica y la metabolómica con la integración de datos epigenómicos y transcriptómicos con un enfoque ómico constituyen bases prometedoras en el diagnóstico y tratamiento futuro de esta entidad¹⁴.

La terapia de adición de genes ha comenzado a beneficiar a pacientes con afecciones neurológicas¹⁵ como en accidentes vasculares encefálicos¹⁶, en el tratamiento de glioblastomas¹⁷ y otras afecciones, donde más de 2200 investigaciones se encuentran en fase de ensayos clínicos^{18,19}.

Alteración de la expresión genética dirigida por ARN.

Existen estudios que involucran al RNA con la insuficiencia cardíaca. Estudios recientes han mostrado alteraciones en la expresión de transcripciones de ARNm en corazones humanos con insuficiencia cardíaca en comparación con los que no la padecen²⁰. Se ha podido identificar a un micro RNA como factor formador de la hipertrofia cardíaca pudiendo representar una meta terapéutica clave en seres humanos²¹.

Investigaciones dirigidas para considerar la relación entre la epilepsia y la expresión genética que involucra el RNA muestra nuevos adelantos donde los estudios funcionales han identificado nueve nuevos miRNAs que parecen influir en las convulsiones o la patología del hipocampo nuevas posibilidades para el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia y podría implementarse en la práctica clínica próximamente²². Por otra parte la importancia de las microglia y astrocytes en el desarrollo neural, en el mantenimiento de conexiones sinápticas y homeostasis en el cerebro sano está bien establecido. Algunos miARNs desregulados contribuyen a la inflamación microglial, lo que conduce a la progresión de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y accidente cerebrovascular²³. Como consecuencia del estudio en trastornos psiquiátricos de desregulaciones en micro ARN en líquidos periféricos, en tejidos cerebrales post mortem de enfermos psiquiátricos y en animales de experimentación han demostrado el potencial de realizar intervención farmacológica cuyo objetivo serían la regulación de los micro RNA²⁴.

La edición de genes para el tratamiento de enfermedades es prometedor para el campo de la terapia génica humana y desde las bacterias hasta los organismos modelo y las células humanas, las herramientas de edición del genoma como las nucleasas de zinc-dedo (ZNFs), TALENs y CRISPR / Cas9 se han utilizado con éxito para manipular los respectivos genomas con una precisión sin precedentes²⁵. Las células madres pluripotenciales obtenidas por remodelación epigenómica son muy similares a las células embrionarias pluripotenciales apoyando la investigación clínica y traslacional²⁶.

Hibridomas y anticuerpos monoclonales (murino, quimérico, humanizado y humano).

La producción de anticuerpos monoclonales requiere inmortalización de esplenocitos por fusión somática a un compañero de línea de mieloma (hibridomas)²⁷. Los anticuerpos terapéuticos están implicados en el área de fármacos muy prometedora y de rápido crecimiento. La tecnología del hibridoma humano, que permite la generación de anticuerpos humanos naturales en forma nativa, parece ser la forma más directa que no requiere modificaciones adicionales para la producción de anticuerpos terapéuticos²⁸. Nuevas terapias han aparecido en varias formas: factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos monoclonales y proteínas relacionadas que actúan como atraparoras. De esta manera se ha mejorado el manejo terapéutico de enfermedades inflamatorias y de carácter autoinmune, lo que trajo mejoras con la aparición de terapia anti factor de necrosis tumoral pues al bloquearse origina la reducción de otras citoquinas (Il-1, Il-6, Il-8, etc). Este aspecto es de utilidad actual en el manejo de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriasica, espondilitis anquilosante, y juvenil, siendo más efectivo que el metotrexate.

En relación a la terapia del cáncer se comenzó a trabajar con el factor de crecimiento epidérmico (Herb2), apareciendo el Trastuzumab como primer anticuerpo monoclonal corroborándose que existía una sobreexpresión de la tirosin quinasa del Herb 2 en el cáncer de mama y ovario, apareciendo la forma murina del Trastuzumab y posteriormente humanizado, caracterizándose no solo por tener sensibilidad al FNT, sino inhibiendo el crecimiento celular y la citotoxicidad mediada por células²⁹. El primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del cáncer fue considerado para el melanoma a través de un anti CLTA-4 (antígeno 4 del linfocito T) y las células de muerte programada 1 (PD-1). Otros anticuerpos monoclonales actúan modelando la acción de las células CD-20 y CD-52 necesarias para el crecimiento celular³⁰.

Las inmunoglobulinas pueden estimular mecanismos de defensa inmunitaria y aproximadamente el 80% de las aprobadas son IgG, que actúan a través de ADCC (fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento). Muchos anticuerpos terapéuticos utilizan ADCC como un mecanismo clave de acción, por ejemplo Trastuzumab y Rituximab³¹

Una nueva clase de terapias basadas en anticuerpos llamados 'quiméricos de las células T están emergiendo en el cáncer. Cuando las células T reconocen su objetivo sobre las células tumorales, la respuesta citotóxica de las células T se activa y ocurre la lisis de las células cancerosas. Utilizando CTL019, un receptor de antígeno quimérico de célula T dirigida a las células de cáncer se expresan en la proteína CD19 presente en las células de leucemia linfoblástica aguda, Sin embargo, este tratamiento aumenta la respuesta de las citoquinas inflamatorias, con la consiguiente toxicidad³².

Terapia genética en enfermedades multifactoriales.

Las enfermedades que tienen varios elementos que inciden en su aparición como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus podrían beneficiarse de la terapia genética. Así, El uso de oligonucleótidos antisentido en composición con varios nanoportadores abre nuevas oportunidades para el desarrollo de métodos alternativos de la lucha no sólo con hipertensión, sino también con otras patologías³³. Hasta la fecha 63 estudios experimentales que demuestran la dirección factible del sistema renina-angiotensina-aldosterona clásica, el receptor β 1-adrenérgico, el eje NO-GMPc, la endotelina, los péptidos natriuréticos, el sistema caliceína, la citocromo P-450 hidroxilasa, los oncogenes, interleucinas, angiopoyetina-1, adrenomedulina o Klotho en roedores pequeños³⁴ lo que vislumbra un cambio en los paradigmas del manejo terapéutico de la hipertensión arterial. Los avances en el diseño de vectores y construcciones dibujan el uso de la terapia génica en la hipertensión.

Desde hace varios años se ha observado los buenos resultados de los antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina, en relación a varios tipos de neoplasias malignas, así se ha podido mostrar que promueve la apoptosis e inhibe la angiogénesis en el cáncer de vejiga³⁵ y el carcinoma de mama³⁶.

Proyectos de vacunas para enfermedades emergentes.

A principios de los años 30, John Kolmer de Filadelfia y Maurice Brodie de La Universidad de Nueva York intentó fabricar vacunas contra la polio que lamentablemente se encontraron bastante inseguros y resultaron en algunas muertes y muchos casos de poliomielitis paralítica asociada a la vacuna³⁷. En 1955 las investigaciones de Jonas Salk fueron aprobadas para su aplicación con una efectividad increíble³⁸ pero su uso era parenteral, por lo más tarde fue aceptada la vacuna de Albert Sabin por vía oral la cual tenía la misma efectividad y se administraba por vía oral³⁹.

En estos momentos la comunidad científica avanza en investigaciones relacionadas con enfermedades virales transmisibles como el Zika⁴⁰, Chikungunya⁴¹ y el Dengue⁴², así como el cáncer⁴³ y enfermedades crónicas no infecciosas⁴⁴. El hecho de provocar el virus de Zika alteraciones en el feto durante el embarazo, entre ellos microcefalia así como el síndrome de Guillain Barre y la gran población hasta el momento afectada ha originado una carrera en diferentes centros de biotecnología por alcanzar una vacuna eficaz. Varias universidades Norteamericanas y de Alemania desarrollaron la primera vacuna que eludiendo la inmunidad innata del huésped y la inestabilidad de ARN⁴⁵, mediante la síntesis química de una modificación de la tapa 1-metilpseudouridina en el extremo 5' y la inclusión de 5' y 3' secuencias adicionales UTR (regiones no traducidas de genes) y una cola poliA (poliadenilación)⁴⁶. Se ha afirmado que la terapia antiviral también está avanzando, de modo que el Fenretinide un fármaco utilizado en el manejo del Dengue tipo 2 que inhibe la multiplicación de los flavivirus y del RNA en el Zika⁴⁷, abriendo posibilidades para una mejor efectividad

en la terapéutica. Sin embargo la proteína envolvente (E) de ZIKV y las proteínas no estructurales (principalmente NS1 y NS5) manipulan la célula huésped para apoyar el escape inmune viral mediante la modulación de la ruta del interferón y el antagonismo del complemento⁴⁸. Se ha identificado los epítomos de la envoltura de los virus del Zika donde anticuerpos monoclonales humanos se acoplan al dominio III de la proteína de envoltura y donde anticuerpos monoclonales m301 y 302 han logrado erradicar el virus en ratas de experimentación⁴⁹. De este modo existen actualmente tres formas de actuación sobre el virus del Zika: utilización de modelos para crear una vacuna utilizando como base el RNAm, la farmacología antiviral sobre proteínas de la pared del virus y la utilización de anticuerpos monoclonales que acoplados a la pared del virus impidan su metabolismo.

Referencia bibliográfica

1. Mahboudi F, Hamedifar H, Aghajani, H . Medical Biotechnology Trends and Achievements in Iran. Avicenna Journal of Medical Biotechnology .2012; 4(4): 200–205.
2. Handbook of the Convention on Biological Diversity. By the Secretariat of the Convention on Biological Diversity: The Quarterly Review of Biology: Vol 77, No 3 [Internet]. Doi.org. 2017 [cited 4 November 2017]. Available from: <https://doi.org/10.1086/345243>
3. Pillai D R. Biotecnología Médica, Enfermedades Infecciosas Clínicas .2014; 59(8): 1201-1202. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu510>
4. Khatodia S, Bhatotia K, Passricha N, Khurana S M P, Tuteja, N. The CRISPR/Cas Genome-Editing Tool: Application in Improvement of Crops. Frontiers in Plant Science.2016; 7: 506. <http://doi.org/10.3389/fpls.2016.00506>
5. Wang D, Gao G. State-of-the-art human gene therapy: Part II. Gene therapy strategies and applications. Discovery Medicine.2014; 18 (98): 151 - 161.
6. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD . Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis. Front Pharmacol. 2017; 8:390. doi: 10.3389/fphar.2017.00390. eCollection 2017. <http://doi.org/10.3389/fphar.2017.00390>
7. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. Journal of Translational Medicine.2017; 15(84). <http://doi.org/10.1186/s12967-017-1193-9>
8. National Cancer Institute. Personalized medicine. In: NCI Dictionary of Cancer Terms 2012. Available from: <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=561717> .[Accessed September 8, 2017]
9. Freire José Ednésio da Cruz, Medeiros Suelen Carneiro de, Lopes Neto Antônio Viana, Monteiro Júnior José Edvar, Sousa Antônio Juscelino Sudário, Rocha Antônio José et al . Bioethical conflicts of gene therapy: a brief critical review. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Oct 23] ; 60(6): 520-524. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000600520&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.06.008>.

10. Navarro RP. Changing the Way We Pay for Health Care: Is Value the New Plastic? . *J Manag Care Spec Pharm*, 2017 Oct;23(10):998-1002. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.10.998>
11. Hamburg, M. A., & Collins, F. S. The path to personalized medicine. *N Engl J Med*. 2010;363: 301-304.
12. Barile, S., Polese, F., Saviano, M., & Carrubbo, L. Service Innovation in Translational Medicine. In *Innovating in Practice*. 2017: 417-438. Springer International Publishing.
13. Julkowska D, et al. The importance of international collaboration for rare diseases research: a European perspective. *Gene Ther*. 2017 Jul 27. doi: 10.1038/gt.2017.29. [Epub ahead of print].
14. Perrino C, Barabási AL, Condorelli G, Davidson SM, De Windt L, Dimmeler S, et al. Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2017 ;113(7):725-736. doi: 10.1093/cvr/cvx070.
15. McMahon MA, Cleveland DW. Gene therapy: Gene-editing therapy for neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 ;1:7-9. doi: 10.1038/hrneurol.2016.190. Epub 2016 Dec 16
16. Søndergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;155:45-57. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.02.015. Epub 2017 Feb 22.
17. Zhao N, Liu CC, Qiao W, Bu G. Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2017 Mar 14. pii: S0006-3223(17)31358-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.03.003. [Epub ahead of print] .
18. Gene Therapy and Clinical Trials Worldwide. *The Journal of Gene Medicine*. [Internet]. [Citado abril 2017]. Recuperado de: <http://www.wiley.com//legacy/wileychi/genmed/clinical/>
19. Chandran JS, Scarrott JM, Shaw PJ, Azzouz M. Gene Therapy in the Nervous System: Failures and Successes. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1007:241-257. doi: 10.1007/978-3-319-60733-7_13.

20. Devaux, Y., Creemers, E. E., Boon, R. A., Werfel, S., Thum, T., Engelhardt, S., Dimmeler, S., Squire, I. and on behalf of the Cardioline network . Circular RNAs in heart failure. *Eur J Heart Fail.*2017; 19: 701–709. doi:10.1002/ejhf.801
21. Wang, K. et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489. *Circ. Res.*2014; 114: 1377–1388 .
22. Henshall, D. C., Hamer, H. M., Pasterkamp, R. J., Goldstein, D. B., Kjems, J., Prehn, J. H., ... & Rosenow, F. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *The Lancet Neurology.*2016; 15(13): 1368-1376.
23. Karthikeyan A, Patnala R, Jadhav SP, Eng-Ang L, Dheen ST. MicroRNAs: Key Players in Microglia and Astrocyte Mediated Inflammation in CNS Pathologies. *Curr Med Chem.* 2016; 23(30):3528-3546.
24. Luoni A, Riva MA. MicroRNAs and psychiatric disorders: From aetiology to treatment.. *Pharmacol Ther.* 2016;167:13-27. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.006. Epub 2016 Jul 22.
25. Meissner, T. B., Mandal, P. K., Ferreira, L. M., Rossi, D. J., & Cowan, C. A. Genome editing for human gene therapy. *Methods Enzymol.*2014; 546: 273-295.
26. Kehler, J., Greco, M., Martino, V., Pachiappan, M., Yokoe, H., Chen, A., Yang, M., Auerbach, J., Jessee, J., Gotte, M., Milanesi, L., Albertini, A., Bellipanni, G., Zucchi, I., Reinbold, RA y Giordano, A. RNA-Generated and Gene-Edited Induced Pluripotent Stem Cells for Disease Modeling and Therapy. *J. Cell. Physiol.*2017; 232: 1262 - 1269. doi: 10.1002 / jcp.25597
27. Pasqualini, R., y Arap, W. Generación libre de hibridomas de anticuerpos monoclonales. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* .2004; 101 (1): 257-259. <http://doi.org/10.1073/pnas.0305834101>
28. Glukhova XA, Prusakova OV, Trizna JA, Zaripov MM, Afanas'eva GV, Glukhov AS, et al. Updates on the Production of Therapeutic Antibodies Using Human Hybridoma Technique. *Curr Pharm Des.* 2016;22(7):870-8.

29. H Michael Shepard , A Gail Lewis Phillips, B Christopher D Thanos C and Marc Feldmann D. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical Medicine*. 2017;17(3): 220–232.
30. Fuenmayor J, Gamez Hoyos M, Montañó RF. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. *Terapia dirigida para tumores sólidos. Revista Venezolana de Oncología*.2013;25(4):236-254.
31. Langjahr PI, Sotelo P . Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2016;14(2):110-21
32. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología* 2011;26:301-6 - DOI: 10.1016/j.nrl.2010.10.005
33. Repkova, M. N., Levina, A. S., Seryapina, A. A., Shikina, N. V., Besudnova, E. V., Zarytova, V. F., & Markel, A. L. Toward gene therapy of hypertension: Experimental study on hypertensive ISIAH rats. *Biochemistry (Moscow)*.2017; 82(4): 454-457.
34. Paulis L, Franke H, Simko F. Gene therapy for hypertension. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017; 17:1-17.
35. Pei, N., Mao, Y., Wan, P., Chen, X., Li, A., Chen, Chen, B. Angiotensin II type 2 receptor promotes apoptosis and inhibits angiogenesis in bladder cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*.2017; 36(1): 77.
36. Coulson, R., Liew, S. H., Connelly, A. A., Yee, N. S., Deb, S., Kumar, B., ... & Putoczki, T. The angiotensin receptor blocker, Losartan, inhibits mammary tumor development and progression to invasive carcinoma. *Oncotarget*.2017; 8(12): 18640-18656.
37. Vashishtha VM. , Kamath S A Brief History of Vaccines Against Polio. *Indian pediatrics*. 2016 ; 53(S1): 20-27.
38. Solanki RS, Mehendale AM. A tribute to Jonas Salk: A journey towards polio free world. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci [serial online]* 2016 [cited 2017 Oct 22];21:89-91. Available from: <http://www.jmgims.co.in/text.asp?2016/21/2/89/189536>

39. Madan S, Singhal T, Soman R, Jenner E. Pioneers in Vaccinology. *The Journal of the Association of Physicians of India*.2016; 64(4): 100-102.
40. Larocca RA, Abbink P, Peron JP, et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature* 2016; 536:474-8. [Crossref] [PubMed]
41. Schwameis M, Buchtele N, Wadowski P P, Schoergenhofer, C, Jilma, B. Chikungunya vaccines in development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*.2016;12(3): 716–731. <http://doi.org/10.1080/21645515.2015.1101197>
42. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue Vaccines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015; 46 (Suppl 1):138-45.
43. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang X-Y. Therapeutic Cancer Vaccines: Past, Present and Future. *Advances in cancer research*. 2013; 119:421-475. doi:10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
44. Chackerian B , Frietze KM. Moving towards a new class of vaccines for non-infectious chronic diseases. *Expert Review of Vaccines*. 2016; 15(5):561-563. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2016.1159136>
45. Ding S, Greenberg HB. La vacuna de mRNA de Zika induce inmunidad protectora a largo plazo. *AME Med J*. 2017; 2: 86.
46. Pardi N, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. 2017; 543(7644):. 248-251.
47. Pitts JD, Pi-Chun Lib, de Wispelaerea M, Yanga PL. Antiviral activity of fenretinide against Zika virus. *Antiviral Research*. In Press. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354217306137#MMCVFirst> . <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.10.014>

48. Lustig Y, Zelena H, Venturi G, Van Esbroeck M, Rothe C, Perret C, Koren R, Katz-Likvornik S, Mendelson E, Schwartz E. 2017. Sensitivity and kinetics of an NS1-based Zika virus enzyme-linked immunosorbent assay in Zika virus-infected travelers from Israel, the Czech Republic, Italy, Belgium, Germany, and Chile. *J Clin Microbiol* 55:1894–1901. <https://doi.org/10.1128/JCM.00346-17>
49. Wu Y , Li S , Du L , Wang C , Zou P , Hong B , Yuan M , Ren X , Tai W , Kong Y , Zhou C , Lu L , Zhou X , Jiang S , Ying T . Neutralization of Zika virus by germline-like human monoclonal antibodies targeting cryptic epitopes on envelope domain III. *Emerg Microbes Infect.* 2017 Oct 11;6(10):e89. doi: 10.1038/emi.2017.79.

Temas selectos en la inmunología actual

Edición digital 2017 - 2018.

www.utmachala.edu.ec

Redes

Redes es la materialización del diálogo académico y propositivo entre investigadores de la UTMACH y de otras universidades iberoamericanas, que busca ofrecer respuestas glocalizadas a los requerimientos sociales y científicos. Los diversos textos de esta colección, tienen un espíritu crítico, constructivo y colaborativo. Ellos plasman alternativas novedosas para resignificar la pertinencia de nuestra investigación. Desde las ciencias experimentales hasta las artes y humanidades, Redes sintetiza policromías conceptuales que nos recuerdan, de forma empeñosa, la complejidad de los objetos construidos y la creatividad de sus autores para tratar temas de acalorada actualidad y de demanda creciente; por ello, cada interrogante y respuesta que se encierra en estas líneas, forman una trama que, sin lugar a dudas, inervará su sistema cognitivo, convirtiéndolo en un nodo de esta urdimbre de saberes.



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
Editorial UTMACH
Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.investigacion.utmachala.edu.ec / www.utmachala.edu.ec

ISBN: 978-9942-24-121-4

