



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“INMUNOTERAPIA GUIADA POR VIRUS ONCOLÍTICOS
EN ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

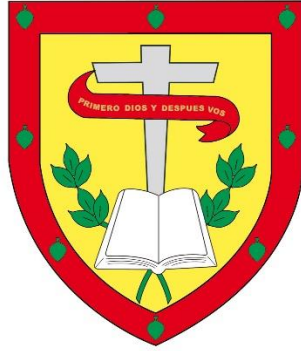
AUTOR: PAOLA FERNANDA YANZA BUELE

DIRECTOR: DR. CHRISTIAN GABRIEL VILLA CLAVIJO

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“INMUNOTERAPIA GUIADA POR VIRUS ONCOLÍTICOS
EN ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PAOLA FERNANDA YANZA BUELE

DIRECTOR: DR. CHRISTIAN GABRIEL VILLA CLAVIJO

CUENCA - ECUADOR

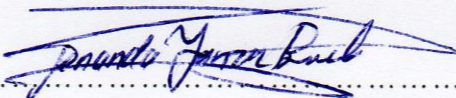
2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Paola Fernanda Yanza Buele portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106806938**. Declaro ser el autor de la obra: “**Inmunoterapia guiada por virus oncolíticos en enfermedades mieloproliferativas**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 15 de abril de 2023

F: 

Paola Fernanda Yanza Buele

C.I. 0106806938

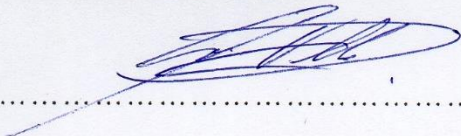
CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Inmunoterapia guiada por virus oncolíticos en enfermedades mieloproliferativas**" realizado por **Paola Fernanda Yanza Buele** con documento de identidad No. **0106806938**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 15 de abril de 2023

Dr. Christian Gabriel Villa Clavijo

MÉDICO ONCÓLOGO Y
CUIDADOS PALIATIVOS
REGISTRO SENESCYT: 6431198796

F: 

Dr. Christian Gabriel Villa Clavijo

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico de todo corazón a mis padres Luis y Teresa, a mi hermano Eduardo. Quienes son la mayor motivación de mi vida y quienes me han guiado en este largo proceso, brindándome continuo apoyo para poder llegar hasta este momento.

Y con el mayor respeto y amor dedico este trabajo a la memoria de mi querido hermano Jorge Alberto Yanza Buele.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, doy gracias a Dios por permitirme llegar hasta este momento, y haber culminado todo este proceso con grandiosas experiencias.

Gracias a mis padres y hermano por alentarme en mis sueños, acompañándome en cada momento y siempre anhelar y desear lo mejor para mí. Doy gracias a la universidad y docentes por brindarme los conocimientos necesarios para convertirme en una profesional competente. Agradezco también a mis amigos y compañeros que estuvieron en este largo recorrido compartiendo anécdotas y experiencias que siempre alegran mi vida.

Y un agradecimiento a cada persona que de una u otra forma me apoyaron en la realización de este trabajo.

1. RESUMEN

Introducción: La terapia viral oncolítica es una nueva opción terapéutica que utiliza las propiedades virales de un patógeno para destruir células tumorales. En el año 2013, se describió el primer ensayo de terapia viral oncolítica en España y a partir de esta fecha se ha empleado en otras enfermedades como las neoplasias mieloproliferativas. Que se caracterizan por la presencia de un síndrome constitucional con elevada morbimortalidad por las complicaciones asociadas. En la actualidad, se ha evidenciado con el avance de la tecnología ventajas terapéuticas para el manejo y diagnóstico de las enfermedades mieloproliferativas mediante el uso de vectores virales con características oncolíticas.

Metodología: Es un estudio de revisión bibliográfica tipo narrativa, una revisión amplia de la literatura, sobre inmunoterapia guiada por virus oncolíticos en enfermedades mieloproliferativas en bases de datos científicas, como Pubmed, Scielo, Biblioteca Cochrane, y Science Direct, mediante parte de la estrategia PRISMA.

Resultados: El uso de virus oncolíticos ofrece resultados prometedores en el manejo del cáncer y neoplasias mieloproliferativas, en la actualidad los adenovirus y el virus de sarampión han sido profundamente estudiados obteniendo resultados alentadores en cuanto a la remisión de la enfermedad y estabilización de la misma. Aunque los virus oncolíticos son seguros, se han descrito efectos adversos leves, en cuanto a las enfermedades mieloproliferativas los reovirus han tenido mayor efecto en la remisión de la enfermedad.

Conclusiones: La terapia viral oncolítica es el futuro del manejo contra el cáncer, al aumentar la reacción sistémica oncolítica. Se ha evidenciado remisión de la enfermedad y estabilización de ciertos tipos de cáncer. Además, se ha corroborado su efecto al sensibilizar las células tumorales a la radioterapia, permitiendo el uso de terapias combinadas. Tiene menos efectos adversos en comparación con la radioterapia y quimioterapia.

Palabras Clave:

Virus oncolíticos, Viroterapia, oncolítica, Neoplasias, Mieloproliferativa

2. ABSTRACT

Introduction: Oncolytic viral therapy is a novel therapeutic approach that uses the viral properties of a pathogen to eliminate tumor cells. The first oncolytic viral therapy trial was described in Spain in 2013. Since then, it has been used in other diseases, including myeloproliferative neoplasms, characterized by a constitutional syndrome with high morbidity and mortality due to associated complications. As technology has advanced, therapeutic advantages have become evident for managing and diagnosing myeloproliferative diseases by employing viral vectors with oncolytic characteristics.

Methodology: This study is a narrative literature review, a comprehensive bibliographic revision on oncolytic virus-guided immunotherapy in myeloproliferative diseases in scientific databases such as PubMed, Scielo, Cochrane Library, and ScienceDirect, following the PRISMA strategy.

Results: Using oncolytic viruses shows promising outcomes in managing cancer and myeloproliferative neoplasms. Adenoviruses and measles virus have been intensely studied, obtaining encouraging results regarding disease remission and stabilization. Although oncolytic viruses are safe, mild adverse effects have been reported. Regarding myeloproliferative diseases, reoviruses have had a more significant effect on disease remission.

Conclusions: Oncolytic viral therapy is the future of anticancer management by enhancing systemic oncolytic responsiveness. Disease remission and stabilization of certain types of cancer have been evidenced. Furthermore, its effect has been corroborated by sensitizing tumor cells to radiotherapy, facilitating the use of combined therapies. It has fewer adverse effects compared to radiotherapy and chemotherapy.

Keywords:

Oncolytic viruses, Virotherapy, oncolytic, Neoplasms, Myeloproliferative

ÍNDICE

CONTENIDO

1. RESUMEN	7
2. ABSTRACT.....	8
3. INTRODUCCIÓN	10
4. METODOLOGÍA	12
5. MARCO TEÓRICO.....	13
5.1. GENERALIDADES.....	13
5.2. DETERMINAR A TRAVÉS DE DISCUSIÓN CON ARTÍCULOS PUBLICADOS EL PROCESO FISIOLÓGICO DE LA INMUNOTERAPIA GUIADA POR VIRUS ONCOLÍTICOS DENTRO DE ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS.....	14
5.3. IDENTIFICAR, CON LA AYUDA DE DISCUSIÓN BIBLIOGRÁFICA LOS TIPOS DE VIRUS ONCOLÍTICOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS.....	15
5.3.1 HERPES VIRUS	15
5.3.2 ADENOVIRUS	16
5.3.3 VIRUS DEL SARAMPIÓN.....	16
5.3.4 REOVIRUS	17
5.3.5 OTROS VIRUS.....	18
5.4. ARGUMENTAR LOS CASOS DE REMISIÓN DE ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS MEDIANTE USO DE VIRUS ONCOLÍTICOS.....	18
5.4.1 Efectos secundarios tras empleo de virus oncolíticos	20
5.5. DISCUSIÓN.....	21
6. CONCLUSIONES	23
7. BIBLIOGRAFÍA	24
8. GLOSARIO	28

3. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mieloproliferativas constituyen un grupo de enfermedades por las que la médula ósea presenta trastornos clonales con uno o más cambios en el ADN, elaborando demasiados glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. (1) A nivel mundial, las estadísticas del cáncer se han elevado, al igual que su morbimortalidad. Según, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) atribuyó a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones (2). Dentro de las opciones terapéuticas se encuentra cirugía, quimioterapia, terapia hormonal, terapia biológica, radioterapia y de reciente investigación la inmunoterapia guiada por virus (3). Desde su descubrimiento los virus, han sido sujeto de interés en varios estudios, debido a la posibilidad de ser utilizados como terapia biológica para el cáncer (4).

Con los resultados obtenidos, de diversos estudios y avances clínicos, se dio el calificativo de virus oncolíticos, los cuales, al presentarse concomitantemente en neoplasias como leucemia, enfermedad de Hodgkin y linfoma de Burkitt han presentado remisión completa (5).

En el año de 1970 y 1980 la viruterapia oncolítica, ha sido sujeta de estudio. Sin embargo, dado los mecanismos regulatorios, se han desplazado los ensayos *in vivo* a virus con patogenicidad reducida (6). El mecanismo fisiológico, atribuido a la terapia con virus oncolíticos es mediante la expresión en las células tumorales de antígenos virales, con la consiguiente activación inmunogénica y activación de la lisis celular (7).

En la actualidad, se ha estudiado el uso de ingeniería biomédica, con la finalidad de atribuir a estos patógenos polímeros características bioquímicas para disminuir su potencial patógeno (8). Además, gracias a la ingeniería biomédica la patogenicidad viral también puede ser modificable, sobre todo en los procesos de replicabilidad y liberación viral correlacionándose con mayor actividad antitumoral dada por la apoptosis y necrosis celular (9).

Conocer las nuevas terapias oncológicas y su impacto en la morbimortalidad, es de suma importancia para poder implementar opciones terapéuticas en enfermedades mieloproliferativas. La terapia mediada por virus oncolíticos, nos abre nuevas opciones dentro del tratamiento del cáncer mediante la replicación y expresión de antígenos en las células tumorales (10). Con el fin de disminuir la dosis de quimioterapia o reducir la exposición de la radioterapia en el paciente (11). El presente estudio se encuentra enmarcado dentro de las

prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública MSP en la línea 4 de Neoplasias sublínea Hematológica. .

Para así poder brindar un aporte educativo a la sociedad y dar a conocer al personal de la salud, las nuevas opciones terapéuticas que se encuentran en estudio, esperando que en un futuro se puedan aplicar en nuestra realidad y así disminuir la morbimortalidad por enfermedades mieloproliferativas que afectan a una parte de nuestra población.

4. MÉTODOLÓGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa, que consiste en una revisión amplia de la literatura sobre inmunoterapia guiada por virus oncolíticos en enfermedades mieloproliferativas. Los artículos incluidos en la revisión bibliográfica se obtuvieron mediante las bases de datos científicas como Medline, Scopus, Lilacs, Scielo, Science Direct, PubMed, Cochrane. La estrategia de búsqueda se realizó a través del uso de palabras claves: “Virus oncolíticos”, “Viroterapia”, “oncolítica”, “Neoplasias”, “Mieloproliferativas”. Se empleó una búsqueda de datos usando los términos Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), simultáneamente con operadores lógicos como; and, not, or. Se realizó la selección de artículos y recopilación de la información y se utilizó el flujograma PRISMA. Sumando a la estrategia PICOS se añadió autor, país, año de publicación, diseño del estudio de los artículos. La métrica utilizada es la propuesta por el indicador Scimago Journal Rankings, donde el ranking de calidad de las revistas y estudios corresponden a los cuartiles del 1 al 4. La búsqueda primaria evidenció 70 Artículos, de estos 10, se suprimieron por encontrarse duplicados, 8 se eliminaron por cribado de título y/o resumen. Se visualizaron 54, de este grupo una publicación se excluyó por no ser de libre acceso y en total se utilizaron 53 investigaciones que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los artículos que cumplieron con los criterios propuestos en el protocolo de estudio fueron analizados y seleccionados empleando parte del método PRISMA. Luego de seleccionar los artículos de texto completo, se compararon los estudios revisados previamente con los objetivos propuestos.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. GENERALIDADES

Las neoplasias mieloproliferativas se originan por la mitosis aberrante de células mieloides en la médula ósea. Presentando uno o más cambios en el ADN de una sola célula madre en la médula ósea. Provocando un crecimiento anormal de células que se dividen más de lo que deben o no mueren cuando deben (12).

Las neoplasias mieloproliferativas son:

- Policitemia vera
- Mielofibrosis primaria
- Trombocitemia esencial (primaria)
- Leucemia mieloide crónica

Policitemia vera. - La policitemia Vera también conocida como la enfermedad de Vaquez-Osler, se caracteriza por proliferación clonal de los progenitores hematopoyéticos independiente de la eritropoyetina, produciendo leucocitosis, trombocitosis y esplenomegalia en más del 70 % de los casos (12).

Mielofibrosis Primaria. - La mielofibrosis primaria se caracteriza por la proliferación aberrante tipo clonal de la célula reticular desencadenando fibrosis de la médula ósea por la hiperactividad no clonal de los fibroblastos (13).

Trombocitopenia esencial. - La trombocitopenia esencial se caracteriza por trombocitosis mantenida en sangre periférica e hiperplasia de megacariocitos maduros en médula ósea y clínicamente por una tendencia a complicaciones trombóticas, tiene riesgo a largo plazo de la transformación a una mielofibrosis o a una leucemia mieloide aguda (14).

Leucemia Mieloide Crónica. - La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, originada en la célula madre, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración se produce por 2 nuevos genes híbridos: el BCR-ABL en el cromosoma 22q- o cromosoma pH y el gen recíproco ABL-BCR en el cromosoma derivado 9q+ (15).

5.2. DETERMINAR A TRAVÉS DE DISCUSIÓN CON ARTÍCULOS PUBLICADOS EL PROCESO FISIOLÓGICO DE LA INMUNOTERAPIA GUIADA POR VIRUS ONCOLÍTICOS DENTRO DE ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS.

El proceso fisiológico para la respuesta oncolítica depende de dos procesos: primero la replicación selectiva con lisis celular y segundo la inmunoterapia tras la estimulación inmune a través de la producción de antígenos e inflamación (4).

Existen virus con actividad antitumoral natural como los Reovirus y el Virus de Newcastle al observarse in vitro mayor tropismo a células tumorales mediado por la expresión de oncogenes a nivel de la pared celular a pesar que, la predilección por ciertos tumores es natural en algunos virus, en la actualidad se ha utilizado modificación química, ingeniería genética y modificación de la cápside viral como procesos de inhibición, supresión o adición genética de marcadores para potenciar la actividad oncolítica (16).

Al modificar las propiedades genéticas del virus se modifica la diana celular del virus. El primer virus modificado es el Herpes Virus Tipo 1 mediante la delección del gen CP34.5 logrando así propiedades de oncolisis mejorada, estimulación inmunológica y actividad antitumoral (17).

Hay tres tipos principales de transgenes, incluidas las citoquinas para mejorar la destrucción inmunitaria, la apoptosis y genes suicidas que matan las células tumorales infectadas mediante la transformación de pro-fármacos no tóxicos en fármacos tóxicos (5).

A continuación, se describe en el siguiente gráfico el proceso de marcaje y efecto del virus oncolítico genéticamente modificado en las células tumorales (5).

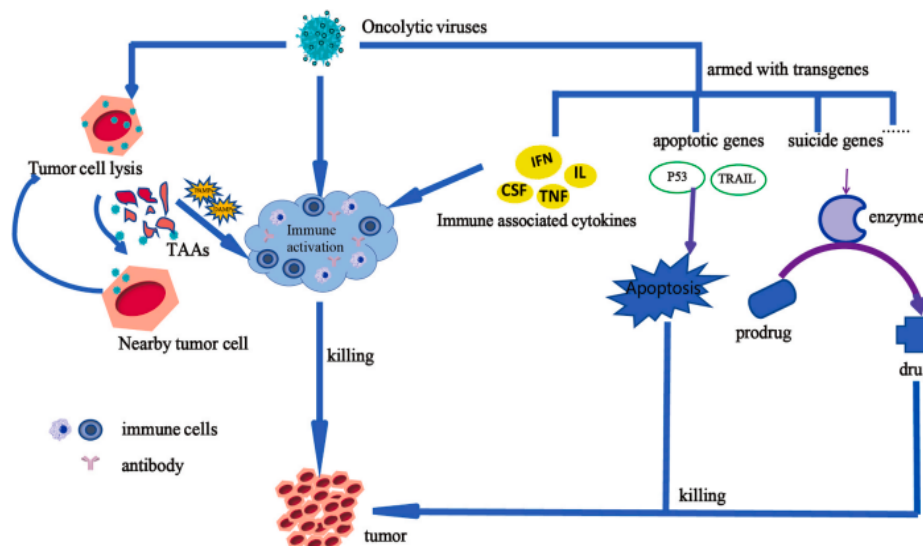


Imagen 1. Proceso de marcaje y efecto del virus oncolítica genéticamente modificado en las células tumorales. Tomado de: *Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. J Immunother Cancer. 2018*

5.3. IDENTIFICAR, CON LA AYUDA DE DISCUSIÓN BIBLIOGRÁFICA LOS TIPOS DE VIRUS ONCOLÍTICOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS.

5.3.1 HERPES VIRUS

La familia del Virus Herpes (HVS) ha sido utilizado para la terapia del cáncer, tras ser descubiertas sus características oncolíticas, existen siete variedades de virus del herpes simple con características oncolíticas. Sin embargo, la Federación de Administración de Drogas (FDA), ha aprobado el T-VEC (HVS 1) (18).

Características del Virus

El VSH Tipo 1 o T-VEC es un virus de doble cadena de ADN, que por su genoma de 152 Kb permite las modificaciones genéticas para orientarlo contra distintos tipos de células tumorales (19).

Mecanismo de acción del Virus

El T-VEC, es el resultado de la eliminación de genes $\gamma 34.5$, UL39 e ICP47 y transcripción de proteínas estimulantes de granulocitos y macrófagos. Estos genes son los responsables de la replicación viral, virulencia y patogenicidad (20). Normalmente cuando ocurre la infección por el VHS Tipo 1, a nivel celular el gen $\gamma 34.5$ estimula la desfosforilación y síntesis proteica descontrolada favoreciendo la replicación viral (21). Por lo tanto, al eliminar el gen $\gamma 34.5$, se logra establecer la infección guiada a células cancerosas. Además, al eliminar el gen ICP47

las células cancerosas son marcadas como antígenos. Así, al sumar los beneficios de la supresión del gen γ 34.5 y ICP47, se favorece la apoptosis mediada por la replicación viral y destrucción inmunitaria de las células cancerosas (22).

5.3.2 ADENOVIRUS

La familia Adenoviridae, se ha empleado con fines oncolíticas por su virulencia y patogenicidad limitada, se han descrito 5 géneros de adenovirus: Aviadenovirus, Ichtadenovirus, Matadenovirus, Siadenovirus, Testadenovirus y Mastadenovirus (23). El género Mastadenovirus contiene siete formas virales humanas diferentes denominadas desde la letra A a la G. El subtipo viral empleado y aprobado por la FDA con fines oncolíticos es el Adenovirus humano tipo C (H101) también conocido como Oncorine (24).

Características del Virus

Los adenovirus se caracterizan por la presencia de doble cadena de ADN, no envuelto y cápside con peso de 36 kb, tiene estructura paralela con repeticiones invertidas en los extremos de la cadena del genoma, favoreciendo el empaquetamiento, replicación viral. E1B y la delección parcial de E3 (6).

Mecanismo de acción del Virus

Los adenovirus se caracterizan por tener genes de transcripción tempranos E1A-E4 y genes de transcripción tardíos L1-L5 (25). Para lograr las características oncolíticas se implementan en los extremos de las cadenas inversas transgenes, produciendo 2 efectos: primero aumento del peso de 36 kb a 38 kb, segundo la delección del gen de transcripción temprana E1 y E3 E1B (26). El efecto de la transcripción y delección de los genes desencadena disminución de la replicación en las células normales mientras que en las células cancerosas el defecto de P53 favorece la replicación viral y apoptosis celular (27). A diferencia de los HVS, los adenovirus expresan antígenos en su cápside razón por la que se han registrado títulos elevados de anticuerpos neutralizantes, disminuyendo las características oncolíticas del virus (28).

5.3.3 VIRUS DEL SARAMPIÓN

El virus del sarampión es un virus tipo ARN perteneciente a la familia paramyxoviridae del género Morbillivirus. Inicialmente al administrar la vacuna contra el sarampión, se evidenció remisión de lesiones tumorales a distancia (29). En la actualidad se ha modificado genéticamente incluyendo dentro del genoma humano antígeno carcinoembrionario y simportador de yoduro de sodio humano observándose efecto oncolítico dirigido (30).

Características del Virus

El virus del sarampión es un virus ARN monocatenario de 100 a 300 nanómetros, con peso de 16 kb, contiene 6 genes que codifican las proteínas de nucleocápside (N), fosfoproteína (P), polimerasa (L), matriz (M), hemaglutinina (H) y fusión (f) (31)

Mecanismo de acción del Virus

Para la obtención de las características oncolíticas del virus de sarampión, primero se procesa un clon inactivo del sarampión (32). Las características proteínas del virus del sarampión permiten la incorporación de trazadores terapéuticos que modifican el tropismo del virus, favoreciendo la citopatogenicidad selectiva (4). Los trazadores implementados en la actualidad son el antígeno carcinoembrionario y simportador de yoduro de sodio humano, los cuales reemplazan las glicoproteínas H y F, por lo tanto, la hemaglutinina favorece la fusión viral en la membrana celular de las células cancerosas, con la consiguiente apoptosis celular (33). Es importante destacar que los efectos del virus de sarampión no modificado se han observado en enfermedades mieloproliferativas, la principal limitante es la existencia de anticuerpos contra el sarampión que son desarrollados tras la administración preventiva de la enfermedad, por lo tanto, se están desarrollando genes vehículo para reemplazar las proteínas de hemaglutinación y fusión (34).

5.3.4 REOVIRUS

Los reovirus pertenecen a la familia de los rotavirus, son virus ARN segmentario bicatenario. Se han descrito tres tipos de reovirus: Tipo 1 Lang, Tipo 2 Jones, Tipo 3 Abey y Darling. Se ha determinado que el subtipo 3 Abney de los reovirus tiene capacidades oncolíticas (35).

Características del Virus

El reovirus tipo 3 Abney o Darling consta una estructura de 10 segmentos de ARN bicatenario de 60 a 80 nanómetros, no contienen cápside viral. Los reovirus tipo 3 expresan un receptor para ácido siálico, lo que les permite la fusión con células que expresan el Kras (36).

Mecanismo de acción del Virus

El mecanismo de acción oncolítica de los reovirus depende de su tropismo hacia células con expresión a nivel de la membrana celular del receptor de crecimiento epidérmico. A nivel de membrana celular tumoral se expresa en el 40% la proteína Ras, que promueve la fosforilación del trifosfato de guanósina (37). Por lo tanto, al emplear el reovirus tipo 3 Darling, este produce

la replicación viral en las células tumorales favoreciendo la oncolisis mediante la apoptosis combinada con la autofagia (38).

5.3.5 OTROS VIRUS

Otros virus utilizados en la terapia del cáncer se encuentra el virus de la enfermedad de Newcastle, el cual en ensayos in vitro ha demostrado efectividad en enfermedades mieloproliferativas como la leucemia, linfoma y otros tipos de cáncer como el neuroblastoma, carcinoma de colon y fibrosarcoma (39). El virus de Newcastle funciona mediante su tropismo natural para células con defectos en la expresión de membrana tipo IFN y defectos apoptosis. Al ser reforzados con la expresión genética de marcadores de pro-apoptosis que aumenta su capacidad oncolítica (40).

5.4. ARGUMENTAR LOS CASOS DE REMISIÓN DE ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS MEDIANTE USO DE VIRUS ONCOLÍTICOS.

Entre los virus oncolíticos, el herpes virus tiene baja predilección por las enfermedades mieloproliferativas, sin embargo, en un estudio de mutación del VHS, se observó que al suprimir al gen G47, los VHS Tipo 1 tienen potencial oncolítico sobre enfermedades mieloproliferativas tipo T, B y mieloide. Además, se reportó que mientras las células tumorales expresaban nectina -1 más agresiva era la respuesta oncolítica además de la activación de TCD8. Es importante destacar que cuando el HSV tipo 1 es inactivado por radiación UV, favorece la activación de los natural Killer, esto podría favorecer la activación monoclonal durante el alotrasplante de células madre (21).

En la actualidad se está estudiando el impacto de los virus oncolíticos en las enfermedades mieloproliferativas, todavía no se reportan resultados concluyentes. Sin embargo, en el siguiente cuadro se enumeran los ensayos clínicos donde se describe el tipo de virus, su indicación en enfermedades mieloproliferativas junto con los resultados obtenidos (41).

Tabla 1. Ensayos clínicos en desarrollo actuales y su indicación en Enfermedades Mieloproliferativas

AUTOR	Estudio	Año	Neoplasia	Virus Oncolítico	Resultados
Jazowiecka et al	La leucemia mieloide aguda dirigida por el virus del mixoma in vivo depende de la unión celular pero no de la permisividad a la infección in vitro	2020	Leucemia Mieloide Aguda	Virus del Mixoma	Remisión parcial de la enfermedad 5%

Lei et al	Mejora de la eficacia terapéutica del virus oncolítico Vaccinia armado con Beclin-1, un gen autofágico en la leucemia y el mieloma	2020	Mieloma Múltiple	Virus Vacuna (Vaccinia virus)	Remisión parcial de la enfermedad 2%
Müller et al.	Las células dendríticas plasmocitoides orquestan la inmunidad antitumoral innata y adaptativa inducida por el virus coxsackie oncolítico A21	2019	Leucemia Mieloide Aguda	Virus Coxsackie	Remisión y estabilización de la enfermedad 8%
Mauret et al	Virus de la vacuna contra el sarampión armado con genes suicidas para el tratamiento de la LMA	2019	Leucemia Mieloide Aguda	Virus del Sarampión (Measles virus)	Remisión parcial de la enfermedad 1%
Li et al	La combinación de adenovirus oncolíticos que expresan Beclin-1 con el agente quimioterapéutico doxorubicina mejora sinérgicamente la citotoxicidad en células de LMC humana in vitro	2018	Leucemia Mieloide Crónica	Adenovirus	Remisión y estabilización de la enfermedad 5%
Sanchez et al	Virus de la enfermedad de Newcastle: posible aplicación terapéutica para el linfoma humano y canino	2016	Human and canine lymphomas	Virus Newcastle	Remisión y estabilización de la enfermedad 2%
Traylen et al	Multiplicación de virus en células de linfoma de Burkitt	2015	Linfoma de Burkitt	Virus del Sarampión (Measles virus)	Estabilización de la enfermedad 1%
Koldehoff et al	El citomegalovirus induce la apoptosis en células de leucemia aguda como una función de virus versus leucemia	2015	Leucemia Mieloide Aguda	Citomegalovirus	Estabilización de la enfermedad 3%
Zhang et al	La combinación del virus sarampión y las paperas de la cepa de la vacuna elimina sinérgicamente una amplia gama de células cancerosas hematológicas humanas	2014	Leucemia Mieloide Aguda	Virus del Sarampión (Measles virus)	Estabilización de la enfermedad del 8%
Batenchuk et al	Las partículas derivadas de rabdovirus no replicantes (NRRP) erradican la leucemia aguda mediante citólisis directa e inducción de inmunidad antitumoral	2013	Leucemia Mieloide Aguda	Virus de la Estomatitis vesicular	Estabilización de la enfermedad 1%
Hall et al	Citotoxicidad mediada por reovirus y mejora de las respuestas inmunitarias innatas contra la leucemia mieloide aguda	2012	Leucemia Mieloide Aguda	Reovirus	Estabilización de la enfermedad 6%

Thirukkumaran	Viroterapia oncolítica para el mieloma múltiple: pasado, presente y futuro	2011	Mieloma Múltiple	Reovirus	Remisión parcial de la enfermedad 5%
Meng et al	La homoharringtonina actúa sinérgicamente con SG235-TRAIL, un adenovirus de replicación condicional, en el tratamiento de leucemia	2009	Leucemia Mieloide Aguda	Adenovirus	Remisión parcial de la enfermedad 2%
Dingli et al	Radioviroterapia guiada por imágenes para mieloma múltiple utilizando un virus del sarampión recombinante que expresa el simporte de yoduro de sodio tiroideo	2004	Mieloma Múltiple	Virus del Sarampión (Measles virus)	Remisión parcial de la enfermedad 3%
Medina et al	Citotoxicidad mediada por adenovirus de células de leucemia linfocítica crónica	1999	Leucemia linfocítica Crónica	Adenovirus	Estabilización de la enfermedad 1.5%
Teoh et al	Purga basada en vectores de adenovirus de células de mieloma múltiple	1998	Mieloma Múltiple	Adenovirus	Estabilización de la enfermedad 5%
Chen et al	Expresión transgénica selectiva para la detección y eliminación de células de carcinoma contaminantes en células madre hematopoyéticas	1996	Mieloma Múltiple y cáncer de mama.	Adenovirus	Estabilización de la enfermedad 10%
Levi et al	Efecto del reovirus tipo 3 en células tumorales de Burkitt cultivadas	1968	Burkitt, Leucemia linfocítica Crónica	Reovirus tipo 3	Estabilización de la enfermedad 6%

Nota: Los ensayos al momento siguen en estudio, se reportan resultados preliminares obtenidos.

5.4.1 Efectos secundarios tras empleo de virus oncolíticos

Los virus oncolíticos generalmente se consideran seguros los principales síntomas adversos tras inoculación de virus oncolíticos fue: fiebre en el 48,90 %, neutropenia 63,01%, neutropenia febril 25,18%, leucopenia 71,23%, diarrea 28,78%, náuseas 45,24%, disminución del apetito/anorexia 25,9%, artralgia 19,01%, mialgia 18,42%, dolor extremo 20,98%, cefalea 24,11%, tos 21,66 % y trombocitopenia 54,79% (42).

5.5. DISCUSIÓN

Para empezar la viroterapia proporciona una nueva estrategia para tratar el cáncer, ya que puede eliminar directamente las células cancerosas mediante la oncólisis. Presentando un éxito terapéutico en diversas entidades tumorales, incluidas las neoplasias malignas hematológicas. Con referencia al estudio de virus oncolíticos existe una gran variedad de virus que se han mantenido bajo estudio para saber si se logra remisiones o estabilización de la enfermedad mediante el uso de los mismos (43).

En relación al mecanismo acción de virus oncolíticos en el estudio de *Song Et al* (2022), se corroboró que al insertar un gen recombinante se estimula la molécula apoptina que promueve las células tumorales y disminuye el crecimiento del tumor (43). En contraposición a la activación de la apoptina *Mistarz Et al* (2021), ha descrito que al dotar al virus oncolítico de doxorubicina existe sinergia y disrupción de las células tumorales, en estudios in vitro se ha visto resolución de células tumorales ováricas (44). En contraposición con estos dos métodos en el estudio de *Chen Et al* (2021), se observó que al combinar el efecto pro apoptótico del virus oncolítico y la radioterapia existe aumento de la concentración de linfocitos TCD4 peri tumoral al igual que el número de macrófagos, demostrando que la terapia combinada puede tener efectos positivos en la remisión tumoral (45).

De acuerdo a la información obtenida el empleo de monoterapias se ven limitadas por el sistema inmunitario debido a la propia evolución del huésped para superar la infección del virus administrado, así como la aplicación de vacunas previas. En el estudio de *Dingli et al*, el cual se realizó en el 2004 se indicó que el uso del Adenovirus en el mieloma múltiple poseía una baja infectividad en las células linfoides, de igual manera años después *Chen et al* (2021) destacó que en su estudio el uso de adenovirus en el mieloma múltiple y cáncer de mama presentó un bajo efecto de transducción evitando así purgar las células hematopoyéticas alteradas. (46)

Con relación al futuro de la viruterapia en el 2011 *Thirukkumaran et al*, en su estudio indicó que el futuro de la viruterapia es realizar terapias combinadas, para una mayor eficacia. Así mismo *Mauret et al* (2019) indicó en su estudio que la combinación de agentes quimioterapéuticos o inmunoterapéuticos pueden llevar a la inducción de la apoptosis de manera eficiente, provocando a su vez efectos potentes y sinérgicos in vitro a comparación con virus individuales (47). Como ejemplo está el estudio de *Zhang et al* del año 2014, el cual demostró una estabilización de la leucemia mieloide un 8% ante la combinación del virus del

sarampión y de las paperas (48). Por lo que en base a los estudios y el desarrollo de la microtecnología se ha evidenciado en el estudio de *Tong Et al* (2022) que la combinación de ingeniería nanotecnológica con los virus oncolíticos puede dotar al virus de liposomas para crear un efecto dirigido contra una estirpe tumoral previamente marcado (49).

De igual importancia, los adenovirus presentaron remisión parcial de la enfermedad en el 2% y se estabilizó la progresión del tumor en el 80% de los pacientes ante un glioma maligno, según el estudio de *Jawad Et al* (2022), el cual empleó el adenovirus oncolítico durante un seguimiento de 36 meses. A su vez, se evidencio un aumento de las concentraciones de linfocitos T CD8 y T CD4 en tumores gliales (50).

En el estudio de *Yasuhiro Et al* (2021) en el que se buscaba evaluar el efecto del adenovirus en el cáncer de esófago en pacientes no candidatos para otros tratamientos, se observó aumento de la sensibilización a la radioterapia, por lo tanto, se estableció que la terapia viral oncolítica puede ayudar a mejorar el efecto de la radioterapia, en el estudio también se observó el aumento e infiltración peritumoral de linfocitos TCD8 (51).

En relación al virus de sarampión, se ha corroborado en el estudio de *Nandakumar Et al*, que la preparación de virus de la familia de sarampión en enfermedades mieloproliferativas como el mieloma múltiple, aumentan la expresión de linfocitos T CD3 y T CD8, se observó in vitro el aumento de la replicación en las células tumorales y aumento de la respuesta sistémica antitumoral (7).

Otro virus es el reovirus, el cual ha demostrado tener efecto directo en células tumorales hematológicas. Se ha descrito un ensayo clínico del año 2015 en el que se evidenció que tras la inoculación durante 6 semanas de reovirus en formas avanzadas de la enfermedad hematológica, el 30% presentó remisión parcial y 60% estabilización de la enfermedad (52).

Para concluir el virus de Newcastle, en el estudio de *Xiaoyan Et al* (2019), se corroboró que al ser combinados con ingeniería genética para modificar el codón VEN, tiene efectos en el cáncer colorrectal, esto se evidencio en estudios de fase 3 en el que de 14 pacientes 2 presentaron remisión completa de la enfermedad (53).

6. CONCLUSIONES

- El empleo de virus con características oncolíticas, permite brindar a los pacientes nuevas opciones de tratamiento dirigido hacia estirpes tumorales específicas, se ha evidenciado resultados satisfactorios a través del uso de las propiedades de virulencia al favorecer la apoptosis de las células tumorales, logrando así la remisión y estabilización de la enfermedad.
- Se ha evidenciado remisión de la enfermedad y estabilización de ciertos tipos de cáncer, mediante el uso de reovirus, virus del Sarampión, adenovirus y virus Newcastle, los cuales, a más de favorecer la apoptosis tumoral, sensibilizan a las neoplasias mieloproliferativas a la radioterapia, el uso de microtecnologías permitiendo el uso de terapias combinadas.
- Debido a la diversidad de los virus oncolíticos y las enfermedades a las cuales se intenta tratar se debe tomar en cuenta que los efectos secundarios podrían variar. Además, debido a su potencial para estimular la actividad inmunitaria puede llevar a la alteración en partes sanas del sistema inmunitario. Presentando así ventajas como desventajas ante los tratamientos convencionales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional del Cáncer NIH. NIH Instituto Nacional del Cáncer. 2023. Tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas crónicas - NCI. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloproliferativas/paciente/tratamiento-cronicas-pdq>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M. World Health Organization. 2020 [citado 15 de mayo de 2023]. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Guerrero-Fonseca CA, López-Baquero MA, Bedoya-Rodríguez AA. Virus oncolíticos: un arma contra el cáncer. *Rev Fac Med.* 1 de abril de 2019;67(2):331-324.
4. Mondal M, Guo J, He P, Zhou D. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Hum Vaccines Immunother.* 2 de octubre de 2020;16(10):2389-402.
5. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer.* diciembre de 2018;6(1):140.
6. Mantwill K, Klein FG, Wang D, Hindupur SV, Ehrenfeld M, Holm PS, et al. Concepts in Oncolytic Adenovirus Therapy. *Int J Mol Sci.* 29 de septiembre de 2021;22(19):10522.
7. Packiriswamy N, Upreti D, Zhou Y, Khan R, Miller A, Diaz RM, et al. Oncolytic measles virus therapy enhances tumor antigen-specific T-cell responses in patients with multiple myeloma. *Leukemia.* diciembre de 2020;34(12):3310-22.
8. Lei W, Wang S, Xu N, Chen Y, Wu G, Zhang A, et al. Enhancing therapeutic efficacy of oncolytic vaccinia virus armed with Beclin-1, an autophagic Gene in leukemia and myeloma. *Biomed Pharmacother.* mayo de 2020;125:110030.
9. Andretta E, Costa C, Longobardi C, Damiano S, Giordano A, Pagnini F, et al. Potential Approaches Versus Approved or Developing Chronic Myeloid Leukemia Therapy. *Front Oncol.* 15 de diciembre de 2021;11:801779.
10. Yang C, Hua N, Xie S, Wu Y, Zhu L, Wang S, et al. Oncolytic viruses as a promising therapeutic strategy for hematological malignancies. *Biomed Pharmacother.* julio de 2021;139:111573.
11. Wang Z, Liu W, Wang L, Gao P, Li Z, Wu J, et al. Enhancing the antitumor activity of an engineered TRAIL-coated oncolytic adenovirus for treating acute myeloid leukemia. *Signal Transduct Target Ther.* 24 de abril de 2020;5(1):40.
12. Lakhwani S, Pardina Echevarría M, Arcas-Vega R, Díaz-Sánchez O, Hernández-García MT, Raya J. ScienceDirect. 2022 [citado 10 de julio de 2023]. Importancia del diagnóstico precoz en policitemia vera y trombocitemia esencial. Experiencia de un centro - ScienceDirect. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256521001570?via%3Dihub>

13. Mendoza-Álvarez SA, Moranchel-García L, Rodríguez-Corchado BG. Mielofibrosis primaria manifestada como fiebre de origen desconocido. *Med Interna México*. 2018;
14. Muñoz-Ríos M. Trombocitemia esencial, una rara causa de compromiso cerebrovascular. 2022;
15. Villén Higuera SJ, Cabrera Corres M. baokuan film sobre la leucemia mieloide crónica como impulsor de reformas en el sistema sanitario chino: el caso de Dying to Survive (2018). *Rev Med Cine*. 2022;18(3):237-47.
16. Evgin L, Kottke T, Tonne J, Thompson J, Huff AL, Van Vloten J, et al. Oncolytic virus-mediated expansion of dual-specific CAR T cells improves efficacy against solid tumors in mice. *Sci Transl Med*. 13 de abril de 2022;14(640):eabn2231.
17. Ma W, He H, Wang H. Oncolytic herpes simplex virus and immunotherapy. *BMC Immunol*. diciembre de 2018;19(1):40.
18. Macedo N, Miller DM, Haq R, Kaufman HL. Clinical landscape of oncolytic virus research in 2020. *J Immunother Cancer*. octubre de 2020;8(2):e001486.
19. Martin NT, Bell JC. Oncolytic Virus Combination Therapy: Killing One Bird with Two Stones. *Mol Ther*. junio de 2018;26(6):1414-22.
20. Rui M, Zhenlong L, E. Antonio C, Michael A. C, Jianhua Y. Trends in Cancer-Science Direct. 2023 [citado 31 de mayo de 2023]. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy - ScienceDirect. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2405803322002230>
21. Ishino R, Kawase Y, Kitawaki T, Sugimoto N, Oku M, Uchida S, et al. Oncolytic Virus Therapy with HSV-1 for Hematological Malignancies. *Mol Ther*. febrero de 2021;29(2):762-74.
22. Goradel NH, Baker AT, Arashkia A, Ebrahimi N, Ghorghanlu S, Negahdari B. Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions. *Curr Probl Cancer*. febrero de 2021;45(1):100639.
23. Zhu Z, McGray AJR, Jiang W, Lu B, Kalinski P, Guo ZS. Improving cancer immunotherapy by rationally combining oncolytic virus with modulators targeting key signaling pathways. *Mol Cancer*. 12 de octubre de 2022;21(1):196.
24. Rasa A, Alberts P. National Library of Medicine. 2023 [citado 10 de julio de 2023]. Oncolytic virus preclinical toxicology studies - PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36299168/>
25. Oncolytic virus delivery modulated immune responses toward cancer therapy: Challenges and perspectives - ScienceDirect [Internet]. [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576922003666?via%3Dihub>
26. Hemminki O, Dos Santos JM, Hemminki A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. diciembre de 2020;13(1):84.
27. Bommareddy PK, Shettigar M, Kaufman HL. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. agosto de 2018;18(8):498-513.

28. Taguchi S, Fukuhara H, Todo T. Oncolytic virus therapy in Japan: progress in clinical trials and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol*. 1 de marzo de 2019;49(3):201-9.
29. Menotti L, Avitabile E. Herpes Simplex Virus Oncolytic Immunovirotherapy: The Blossoming Branch of Multimodal Therapy. *Int J Mol Sci*. 5 de noviembre de 2020;21(21):8310.
30. Pidelaserra-Martí G, Engeland CE. Mechanisms of measles virus oncolytic immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. diciembre de 2020;56:28-38.
31. Bai Y, Hui P, Du X, Su X. Updates to the antitumor mechanism of oncolytic virus. *Thorac Cancer*. mayo de 2019;10(5):1031-5.
32. Watanabe M, Nishikawaji Y, Kawakami H, Kosai K ichiro. Adenovirus Biology, Recombinant Adenovirus, and Adenovirus Usage in Gene Therapy. *Viruses*. 14 de diciembre de 2021;13(12):2502.
33. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic Viruses and Their Application to Cancer Immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 1 de abril de 2014;2(4):295-300.
34. Shalhout SZ, Miller DM, Emerick KS, Kaufman HL. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. marzo de 2023;20(3):160-77.
35. Kalyanasundram J, Hamid A, Yusoff K, Chia SL. Newcastle disease virus strain AF2240 as an oncolytic virus: A review. *Acta Trop*. julio de 2018;183:126-33.
36. Hu PY, Fan XM, Zhang YN, Wang SB, Wan WJ, Pan HY, et al. The limiting factors of oncolytic virus immunotherapy and the approaches to overcome them. *Appl Microbiol Biotechnol*. octubre de 2020;104(19):8231-42.
37. Kaufman HL. Can Biomarkers Guide Oncolytic Virus Immunotherapy? *Clin Cancer Res*. 15 de junio de 2021;27(12):3278-9.
38. Mozaffari Nejad AS, Noor T, Munim ZH, Alikhani MY, Ghaemi A. A bibliometric review of oncolytic virus research as a novel approach for cancer therapy. *Viol J*. 12 de mayo de 2021;18(1):98.
39. Uche IK, Kousoulas KG, Rider PJF. The Effect of Herpes Simplex Virus-Type-1 (HSV-1) Oncolytic Immunotherapy on the Tumor Microenvironment. *Viruses*. 22 de junio de 2021;13(7):1200.
40. Groeneldt C, Jasper van den Ende, Montfoort N van. National Library of Medicine National Center For Biotechnology Information. 2023 [citado 10 de julio de 2023]. Preexisting immunity: Barrier or bridge to effective oncolytic virus therapy? - PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36732155/>
41. Calton C, Kelly K, Anwer F, Carew J, Nawrocki S. Oncolytic Viruses for Multiple Myeloma Therapy. *Cancers*. 14 de junio de 2018;10(6):198.
42. Li Z, Jiang Z, Zhang Y, Huang X, Liu Q. Efficacy and Safety of Oncolytic Viruses in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 30 de mayo de 2020;12(6):1416.

43. Song G, Shang C, Sun L, Li Y, Zhu Y, Xiu Z, et al. Ad-VT enhances the sensitivity of chemotherapy-resistant lung adenocarcinoma cells to gemcitabine and paclitaxel in vitro and in vivo. *Invest New Drugs*. abril de 2022;40(2):274-89.
44. Mistarz A, Graczyk M, Winkler M, Singh PK, Cortes E, Miliotto A, et al. Induction of cell death in ovarian cancer cells by doxorubicin and oncolytic vaccinia virus is associated with CREB3L1 activation. *Mol Ther - Oncolytics*. diciembre de 2021;23:38-50.
45. Wan-Yu C, Yu-Li C, Han-Wei L, Chi-Fang C, Bing-Shen H, Wei-Zen S, et al. Cancer Letters. 2021 [citado 10 de julio de 2023]. Stereotactic body radiation combined with oncolytic vaccinia virus induces potent anti-tumor effect by triggering tumor cell necroptosis and DAMPs - ScienceDirect. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383521005012>
46. Chen L, Pulsipher M, Chen D, Sieff C, Elias A, Fine HA, et al. Selective transgene expression for detection and elimination of contaminating carcinoma cells in hematopoietic stem cell sources. *J Clin Invest*. 1 de diciembre de 1996;98(11):2539-48.
47. Maurer S, Salih HR, Smirnow I, Lauer UM, Berchtold S. *International Journal of Oncology*. 2019 [citado 10 de julio de 2023]. Suicide gene-armed measles vaccine virus for the treatment of AML - PMC. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615925/>
48. Zhang LF, Tan DQC, Jeyasekharan AD, Hsieh WS, Ho AS, Ichiyama K, et al. Combination of vaccine-strain measles and mumps virus synergistically kills a wide range of human hematological cancer cells: Special focus on acute myeloid leukemia. *Cancer Lett*. noviembre de 2014;354(2):272-80.
49. Mo Tong, Liu X, Zhong L, Zhang Z, Li T, Gan L, et al. National Library of Medicine National Center For Biotechnology Information. 2022 [citado 10 de julio de 2023]. Aptamer-based biosensors and application in tumor theranostics - PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34747552/>
50. Fares J, Ahmed AU, Ulasov IV, Sonabend AM, Miska J, Lee-Chang C, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. agosto de 2021;22(8):1103-14.
51. Shirakawa Y, Tazawa H, Tanabe S, Kanaya N, Noma K, Koujima T, et al. Phase I dose-escalation study of endoscopic intratumoral injection of OBP-301 (Telomelysin) with radiotherapy in oesophageal cancer patients unfit for standard treatments. *Eur J Cancer*. agosto de 2021;153:98-108.
52. Kolb E. A, Sampson V, Stabley D, Walter A, Sol-Church K, Cripe T, et al. A phase I trial and viral clearance study of reovirus (Reolysin) in children with relapsed or refractory extra-cranial solid tumors: A Children's Oncology Group Phase I Consortium report: A Phase I Trial of Reovirus in Children. *Pediatr Blood Cancer*. mayo de 2015;62(5):751-8.
53. Shao X, Wang X, Guo X, Jiang K, Ye T, Chen J, et al. STAT3 Contributes To Oncolytic Newcastle Disease Virus-Induced Immunogenic Cell Death in Melanoma Cells. *Front Oncol*. 29 de mayo de 2019;9:436.

8. GLOSARIO

A

Antitumoral: relacionado con lo que impide el crecimiento anormal de las células.

Autofagia: Proceso por el que la célula descompone y destruye viejas, dañadas o anormales y otras sustancias en su citoplasma (líquido en el interior de la célula).

I

Inmunoterapia: Tipo de terapia para la que se usan sustancias a fin de estimular o inhibir el sistema inmunitario y de esta manera ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones y otras enfermedades.

N

Neoplasia Mieloproliferativa: Tipo de enfermedad por la que la médula ósea produce demasiadas células de glóbulos rojos, plaquetas o ciertos glóbulos blancos.

R

Remisión: Disminución o desaparición de los signos y síntomas de cáncer.

T

Transcripción: Es el proceso mediante el cual una célula elabora una copia de ARN de una pieza de ADN.

Transgenes: Organismo o célula cuyo genoma ha sido alterado mediante la introducción por medios artificiales de una o más secuencias de ADN ajeno proveniente de otra especie.

V

Viroterapia Oncolítica: Tratamiento en el que se usa un virus oncolítico (un virus que infecta y descompone las células cancerosas, pero no las células normales).

Virus: Microorganismo muy simple que infecta células y puede causar enfermedades.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Paola Fernanda Yanza Buele portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106806938**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Inmunoterapia guiada por virus oncolíticos en enfermedades mieloproliferativas”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **15 de abril de 2023**

F: 

Paola Fernanda Yanza Buele
C.I. **0106806938**