

Índice general

1. APROXIMACIÓN AL MUNDO DE LOS VIRUS	15
1.1. Introducción	15
1.2. Clasificación y nomenclatura de los virus	17
1.3. Infecciones víricas	20
1.4. Cultivo de virus	22
1.5. Multiplicación de los virus	23
1.6. Los virus y el ciclo celular	24
1.7. Respuesta inmunitaria frente a la infección vírica	28
1.7.1. <i>Respuesta innata</i>	29
1.7.1.1. Interferones	31
1.7.1.2. El sistema del complemento	32
1.7.1.3. Células NK	32
1.7.2. <i>Respuesta adaptativa</i>	33
1.7.2.1. Respuesta humoral	33
1.7.2.2. Respuesta celular.....	33

2. TERAPIA GÉNICA Y ONCOLÍTICA. INTRODUCCIÓN	37
2.1. Principios de terapia génica	37
2.2. Terapia génica <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i>	39
2.3. Vectores víricos para la terapia génica	41
2.3.1. <i>Manipulación genética de virus</i>	43
2.3.2. <i>Diseño y producción de vectores víricos no replicativos</i>	44
2.3.3. <i>Seudotipado del vector</i>	47
2.3.4. <i>Promotores</i>	48
2.4. Terapia antitumoral	48
2.4.1. <i>Activación de profármacos (PGT, Prodrug Gene Therapy)</i>	49
2.4.2. <i>Virus oncolíticos</i>	50
2.4.3. <i>Inmunoterapia antitumoral</i>	52
2.4. Edición génica	54
3. ADENOVIRUS	59
3.1. Introducción	59
3.2. Estructura de los adenovirus	60
3.3. Biología de los adenovirus	62
3.4. Vectores adenovíricos	65
3.4.1. <i>Uso clínico</i>	68
3.4.1.1. <i>Tratamiento de enfermedades monogénicas</i>	69
3.4.1.2. <i>Angiogénesis</i>	70
3.4.1.3. <i>Terapia antitumoral</i>	70
3.4.1.3.1. <i>Activación de profármacos</i>	71
3.4.1.4. <i>Terapia supresora e inmunomoduladora</i>	71
3.4.1.5. <i>Terapia antitumoral anti-angiogénica</i>	72
3.4.1.6. <i>Terapia oncolítica</i>	72

3.4.1.6.1. <i>Adenovirus oncolíticos basados en la delección E1AΔ24</i>	75
3.4.1.6.2. <i>Adenovirus oncolíticos basados en otras estrategias</i>	76
4. VIRUS ADENO-ASOCIADOS	79
4.1. Introducción	79
4.2. Genética de los AAV	80
4.3. Biología de los AAV	81
4.3.1. <i>Multiplicación</i>	83
4.3.2. <i>Latencia e integración</i>	86
4.4. Vectores basados en AVV	87
4.4.1. <i>Producción de vectores rAAV</i>	89
4.4.1.1. <i>Sistemas de producción basados en cotransfección</i>	90
4.4.1.2. <i>Sistemas de producción basados en herpesvirus</i>	92
4.4.1.3. <i>Sistemas de producción basados en baculovirus</i>	92
4.5. Ensayos clínicos	94
4.5.1. <i>Tratamiento de enfermedades hereditarias</i>	95
4.5.2. <i>Terapia antitumoral</i>	97
4.5.3. <i>Otras aplicaciones terapéuticas</i>	98
5. HERPESVIRUS	101
5.1. Introducción	101
5.2. Biología del virus herpes simple	102
5.2.1. <i>Infeción celular y multiplicación</i>	103
5.3. Vectores basados en HSV	105
5.4. Terapia oncolítica	106

6. POXVIRUS	111
6.1. Introducción	111
6.2. Estructura y genética de los poxvirus	112
6.1.1. <i>Biología del virus Vaccinia</i>	113
6.3. Vectores basados en virus <i>Vaccinia</i>	115
6.3.1. <i>Vacunas contra enfermedades infecciosas basadas en poxvirus</i>	117
6.3.2. <i>Vacunas contra el cáncer basadas en poxvirus</i>	117
6.3.3. <i>Poxvirus oncolíticos</i>	119
7. RETROVIRUS Y LENTIVIRUS	121
7.1. Biología de los retrovirus	123
7.1.1. <i>Infección y multiplicación</i>	124
7.2. Vectores derivados de MLV	126
7.3. Vectores lentivíricos	130
7.4. Ensayos clínicos con vectores γ -retrovíricos y lentivíricos	133
7.4.1. <i>Terapia génica de inmunodeficiencias</i>	135
7.4.1.1. ADA-SCID	135
7.4.1.2. SCID-X	136
7.4.1.3. Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	137
7.4.1.4. Enfermedad granulomatosa crónica (X-CGD)	137
7.4.2. <i>Hemoglobinopatías</i>	138
7.4.3. <i>Epidermolisis bullosa</i>	139
7.4.4. <i>Inmunoterapia antitumoral CAR</i>	139
7.4.5. <i>Modificación de linfocitos T para evitar el rechazo injerto versus huésped</i>	140
BIBLIOGRAFÍA	143
ÍNDICE DE TÉRMINOS	163