

VACUNAS, DESREGULACIÓN INMUNE Y CÁNCER

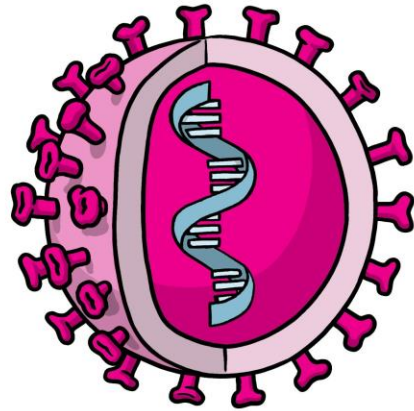
M^a José Martínez Albarracín

TIPOS DE VACUNAS

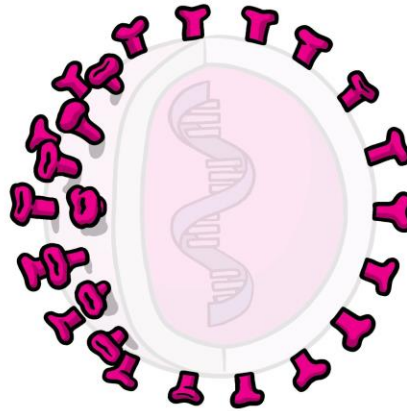
- Vacunas vivas atenuadas
- Vacunas inactivadas
- Vacunas de subunidades: recombinantes, polisacáridas y combinadas
- Vacunas con toxoides
- Vacunas génicas:
 - ADN vectorizado
 - ARNm
 - ARN autorreplicante

TIPOS DE VACUNAS

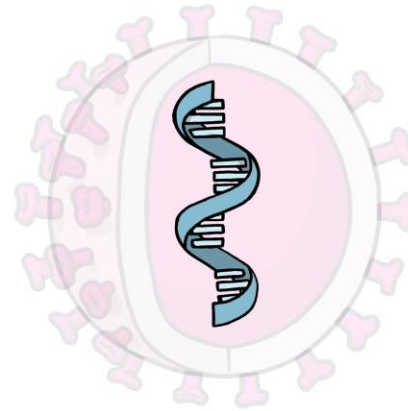
Existen tres métodos principales para fabricar una vacuna:



Utilizar un virus o una bacteria íntegros



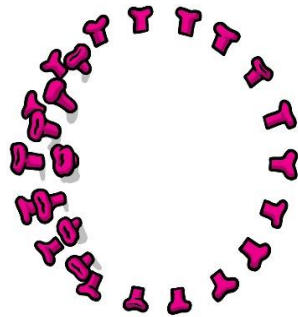
Utilizar fragmentos que induzcan una respuesta del sistema inmunitario



Utilizar solamente el material genético

VACUNAS DE SUBUNIDADES

Método en el que se utiliza una subunidad antigénica



Solamente se utilizan los fragmentos específicos (también llamados «subunidades antigénicas») del virus o la bacteria que es indispensable que el sistema inmunitario reconozca.

- Solamente se utilizan los fragmentos específicos (llamados «subunidades antigénicas») del virus o la bacteria de elección.
- Las subunidades antigénicas suelen ser proteínas o hidratos de carbono.
- La mayoría de las vacunas que figuran en los calendarios de vacunación infantil son del tipo de subunidades antigénicas.
- Precisan adyuvantes y dosis de recuerdo.
- Ejemplos: tos ferina, el tétanos, la difteria y la meningitis meningocócica.

VACUNAS AG.RECOMBINANTES

- las vacunas recombinantes se fabrican través de síntesis y su producción es rápida.
- Ejemplo: VRS y vacuna frente al herpes zóster de subunidades adyuvada (HZ/su), o la antigripal FLUBLOK:
- Obtienen el gen de los virus que contiene las instrucciones genéticas para producir el antígeno (HA).
- Este gen de la HA luego es combinado con un baculovirus, un virus que infecta a invertebrados. Esto da como resultado un baculovirus "recombinante".
- La función del baculovirus es ayudar a distribuir las instrucciones genéticas para convertir el antígeno HA de la influenza en una célula hospedadora (insecto).
- Una vez que el virus recombinante ingresa a la línea de células hospedadoras calificadas de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), le indica a las células que reproduzcan rápidamente el antígeno de la HA. (cels ovario hámster chino VRS y HZ.)
- Existen otros métodos de transfección como vectores de expresión especializados, pero necesitan **promotores fuertes como el CMV** (muy usado).
- Este **antígeno es reproducido a granel, recolectado, purificado** y posteriormente presentado y emulsionado (polisorbato 20) como la vacuna recombinante contra la influenza.
- Contiene residuos de ADN y proteínas del virus recombinante y de la célula hospedadora.

PECADO ORIGINAL ANTIGÉNICO

- El pecado original antigénico es un tipo especial de impronta inmunológica. En OAS, la memoria previa puede interferir e incluso impedir que se generen anticuerpos contra variantes nuevas.
- *El “entrenamiento” repetido del sistema inmune para luchar contra el virus original pudiera reducir la eficacia de una dosis de refuerzo específica para una variante. Este fenómeno, llamado “pecado original antigénico”, se ha observado con las vacunas de la gripe y del virus del papiloma humano, neumococo y meningococo.*

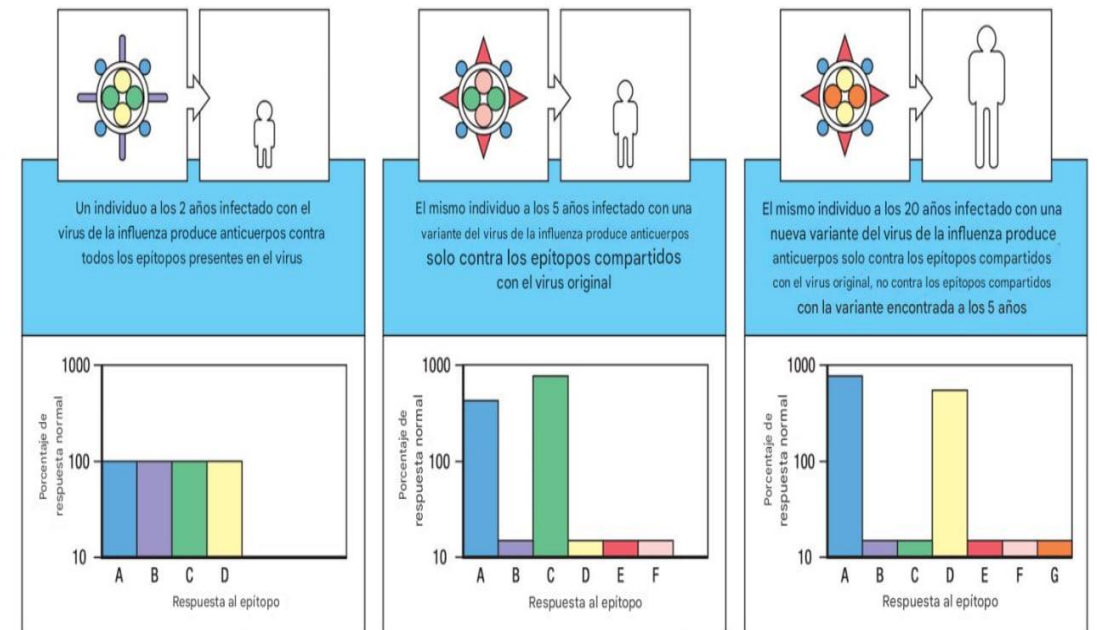


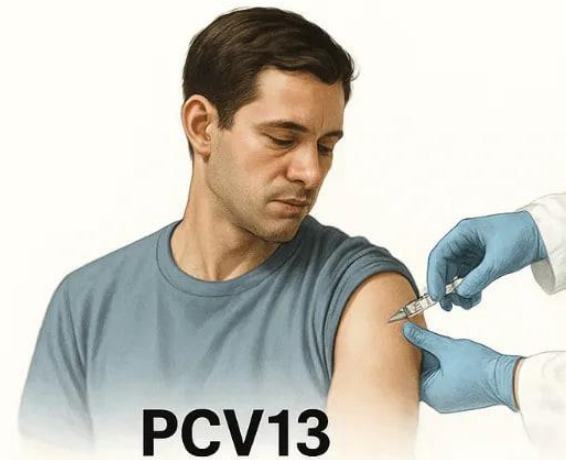
Fig. 11.34 Cuando los individuos que han sido infectados con una variante del virus de la influenza se infectan con una segunda o tercera variante, producen anticuerpos solo contra los epitopos que estaban presentes en el virus inicial. Un niño infectado por primera vez con un virus de la influenza a los 2 años de edad produce una respuesta a todos los epitopos (panel izquierdo). A los 5 años, el mismo niño expuesto a un virus diferente

El virus de la gripe responde preferentemente a los epitopos compartidos con el virus original y produce una respuesta menor de lo normal a los nuevos epitopos del virus (panel central). Incluso a los 20 años, este compromiso de responder a los epitopos compartidos con el virus original y la respuesta subnormal a los nuevos epitopos se conservan (panel derecho). Este fenómeno se denomina «pecado antigénico original».

Real world effectiveness of antipneumococcal vaccination against pneumonia in adults: a population-based cohort study, Catalonia, 2019

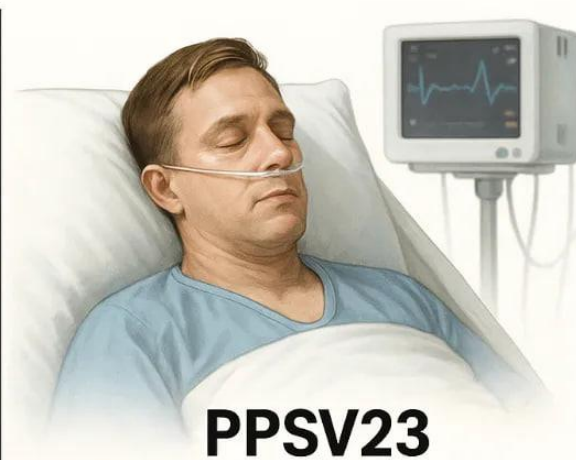
[Cinta de Diego-Cabanes](#) , [Verònica Torras-Vives](#), [Angel Vila-Córcoles](#), [Eva M. Satué-Gracia](#), [M. José Forcadell-Peris](#), [Frederic Gómez-Bertomeu](#), [Leonardo de Esteban-Júlvez](#), [Imma Hospital-Guardiola](#), [Cruz M. Fuentes-Bellido](#), [Anna Ribes-Alcover](#), [Clara Rodríguez-Casado](#) & [Olga Ochoa-Gondar](#)

2.23 Million-Person Study Finds Pneumococcal Vaccines Increase Risk of **Pneumonia and Death**



PCV13

- +83%** risk of pneumococcal pneumonia
- +55%** risk of all-cause pneumonia
- +91%** risk of death



PPSV23

- +21%** risk of pneumococcal pneumonia
- +24%** risk of all-cause pneumonia
- No reduction in mortality

VACUNAS TRANSGÉNICAS

- **NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Fluenz suspensión para pulverización nasal. Vacuna contra el virus influenza (**viva atenuada, nasal**): **la que se instila en la nariz en los colegios de primaria.**
- **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** **Virus influenza reagrupado (vivo atenuado) trivalente** multiplicado en huevos de gallina fertilizados.
- **Producido en células VERO por tecnología genética inversa.** Este producto **contiene organismos modificados genéticamente (OMG).**
- Combina información genética del virus tomado de casos reales con un virus de laboratorio modificado con diversos fines (ej mejor crecimiento en embriones de pollo).
- Debido a la complejidad de la regulación genética **no es posible anticipar todos los efectos que producirá la especie transgénica, en este caso efectos sobre sistema inmune.**
- Lista de excipientes Sacarosa, Hidrógenofosfato de potasio, Dihidrógenofosfato de potasio, Gelatina (porcina, Tipo A) Clorhidrato de arginina, Monohidrato de glutamato monosódico, Agua para inyección.

VACUNAS GRIPE

The Guillain-Barré Syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 Influenza Vaccines

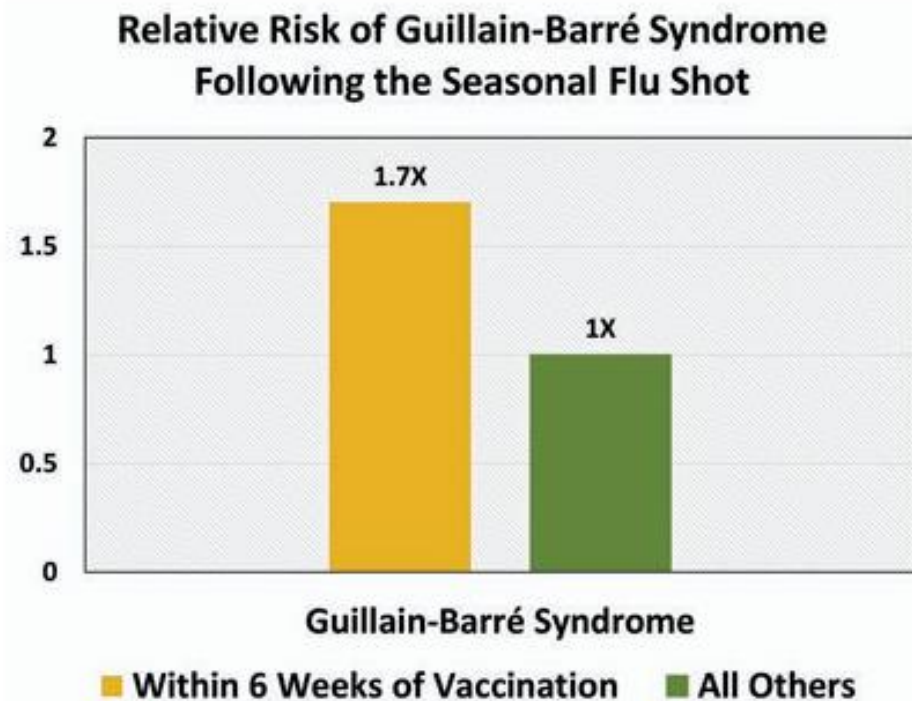


Figure 7.7—Relative risk of Guillain-Barré syndrome within six weeks after seasonal influenza vaccination compared to a control group of all others in the cohort (Lasky et al. 1998).

Assessment of Temporally Related Acute Respiratory Illness following Influenza Vaccination

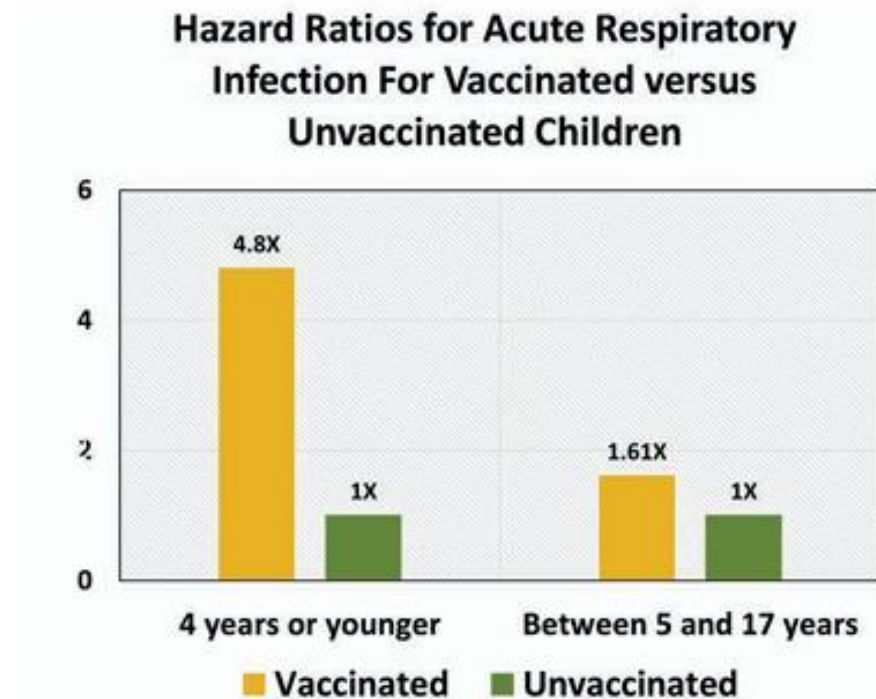
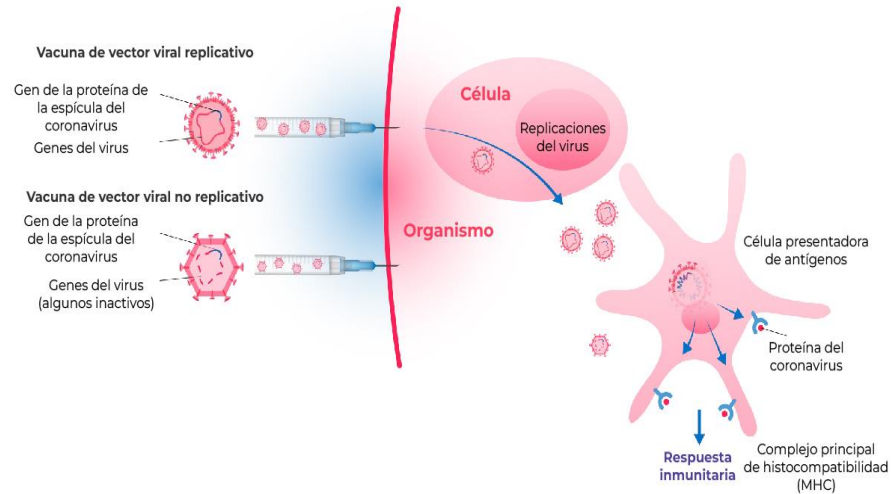


Figure 7.11—Hazard ratios for acute respiratory infection for children vaccinated for seasonal influenza versus unvaccinated children (Rikin et al. 2018).

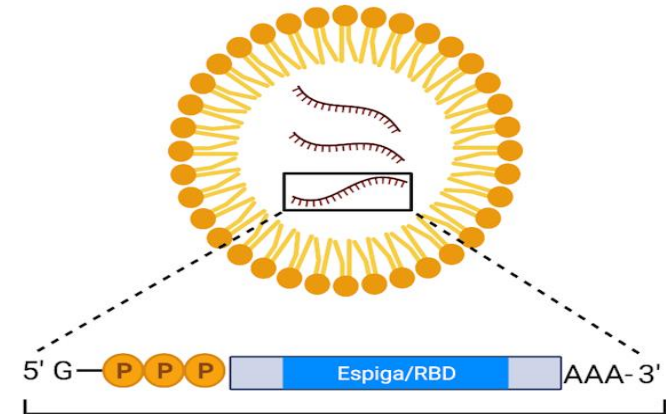
VACUNAS GÉNICAS

- ADN vectorizado



- ARN encapsulado en LNP

Nanopartícula lipídica



El ARNm que codifica para la proteína de espiga y el dominio de unión al ligando (RBD) del SARS-CoV-2, se encapsula en nanopartículas lipídicas que forman las vacunas contra el coronavirus.

VACUNAS DE ARN AUTOAMPLIFICABLE

- La parte resaltada en verde es el código de los genes nsP1-4 que, tras la traducción in situ, forman un complejo de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP) que da lugar a la acumulación de antígeno dentro de la célula.
- Las proteínas no estructurales 1, 2, 3 y 4 (nsP1-4) son esenciales para la actividad del replicón, ya que forman el complejo RdRP.
- El ARNm modificado "convencional" no es replicativo porque no incluye una RdRP (las RdRP toman fragmentos de ARN y hacen copias de él). Estas enzimas son muy específicas del ARN. Los UTR ayudan a mantener esta especificidad. Aparentemente, ninguna RdRP humana puede hacer esto con los ARN convencionales.
- Sin embargo, los saRNA sí se replican. Y la RdRP que viene con la vacuna es la única que permitirá que esto se perpetúe.

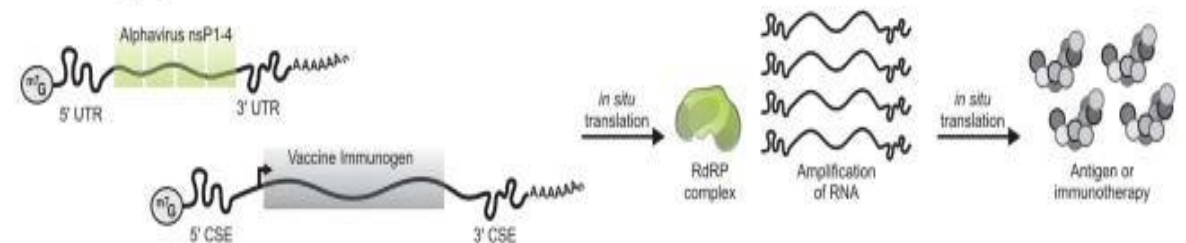
A) Conventional mRNA



B) Self-amplifying RNA



C) Trans-amplifying mRNA



LINGÜÍSTICA GENÉTICA DE ONDA

- Parece que los biólogos moleculares no se dan o no quieren darse cuenta de que, si bien el ADN está constituido de igual forma en todas las especies vivas (y en eso se basa la tecnología del ADN recombinante) hay algo que las diferencia fundamentalmente, podemos llamarlo con Sheldrake CAMPO MÓRFICO, pero ese campo hará que una quimera o un transgén siempre sea un engendro tóxico, ininteligible en su contexto según Gariaev.
- <https://science.solari.com/author/ulrike/>



¿CÓMO FUNCIONA EL SISTEMA INMUNE?

- BRAZO UNO: M1-Th1:
 - limpieza y homeostasis.
 - Eliminación de células degeneradas e infectadas.
 - Inmunidad celular.
 - Potencia y agresividad.
- BRAZO DOS: M2-Th2:
 - Reparación y cicatrización.
 - Neutralización de toxinas circulantes.
 - Inmunidad humoral.
 - Alergia e inflamación sostenida.
 - Protección del tumor.

ENTRENAMIENTO DEL S.I.

- INCORRECTO: VACUNAS
 - Artificial.
 - Excesivo.
 - PREMATURO.
- CORRECTO:
 - Natural.
 - Adecuado en el espacio y el tiempo.

SOBRECARGA VACUNAL INFANTIL

- En la década de 1960, los niños recibían cinco dosis de la vacuna en total.
- En 1986 se exime de responsabilidad legal a las farmacéuticas.
- Hoy, los CDC dicen que los niños deberían recibir 72 dosis, la mayoría de ellas antes de los 6 años.
- Los CDC son conocidos por promover de manera corrupta los intereses de las grandes farmacéuticas.
- Dra Simone Gold.

2019 CHILDHOOD VACCINE SCHEDULE

1962	1983	2019			
OPV	DTP (2 months)	Influenza (pregnancy)	Hep B (6 months)	Influenza (18 months)	Influenza (10 years)
Smallpox	OPV (2 months)	Tdap (pregnancy)	Rotavirus (6 months)	Hep A (18 months)	HPV (10 years)
DTP	DTP (4 months)	Hep B (birth)	DTaP (6 months)	Influenza (30 months)	Influenza (11 years)
5 Doses	OPV (4 months)	Hep B (2 months)	HIB (6 months)	Influenza (42 months)	HPV (11 years)
	DTP (6 months)	Rotavirus (2 months)	PCV (6 months)	DTaP (4 years)	Tdap (12 years)
	MMR (15 months)	DTaP (2 months)	IPV (6 months)	IPV (4 years)	Influenza (12 years)
	DTP (18 months)	HIB (2 months)	Influenza (6 months)	MMR (4 years)	Meningococcal (12 years)
	OPV (18 months)	PCV (2 months)	Influenza (7 months)	Varicella (4 years)	Influenza (13 years)
	DTP (4 years)	IPV (2 months)	HIB (12 months)	Influenza (5 years)	Influenza (14 years)
	OPV (4 years)	Rotavirus (4 months)	PCV (12 months)	Influenza (6 years)	Influenza (15 years)
	Td (15 years)	DTaP (4 months)	MMR (12 months)	Influenza (7 years)	Influenza (16 years)
	24 Doses	HIB (4 months)	Varicella (12 months)	Influenza (8 years)	Meningococcal (16 years)
		PCV (4 months)	Hep A (12 months)	Influenza (9 years)	Influenza (17 years)
		IPV (4 months)	DTaP (18 months)	HPV (9 years)	Influenza (18 years)
					72 Doses

WHAT HAPPENED IN 1986?

- In 1986, Reagan passed a law that gave legal immunity to vaccine manufacturers.
- They could no longer be sued for injuries or death caused by their products. Safe vaccines wouldn't need such protection.
- Once that law passed, we suddenly 'needed' 48 additional doses of vaccines. (Do you remember any outbreaks in 1989?)
- Also, since that law was passed, U.S. Federal Government has paid out more than \$4 Billion in vaccine injury compensation, and that's only a fraction of actual injuries.
- The U.S. gives more vaccines than most developed countries, yet we have the sickest kids

GUESS WHAT?

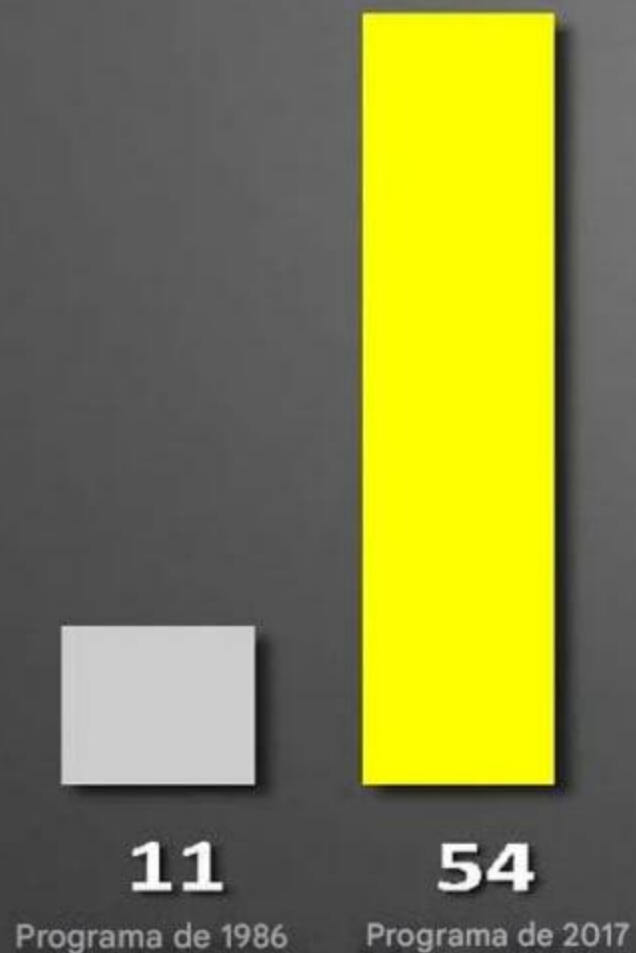
The CDC has only ever tested MMR and Thimerosal for a link to autism. The remaining 15 vaccines and 37 common ingredients remain untested for links to autism.



For more information and sources, please visit www.InformedChoiceUSA.org

THERE ARE RISKS | YOU HAVE CHOICES

Número de inyecciones de vacunas infantiles administradas



Prevalencia de enfermedades crónicas y discapacidades del desarrollo infantiles



* Cleave et. al, 2010, Dinámica de la obesidad y las condiciones crónicas de salud entre niños y jóvenes, JAMA.

+Bethel et. al, 2011, Un perfil nacional y estatal de los principales problemas de salud y la calidad de la atención médica para niños estadounidenses: Disparidades clave en los seguros y variaciones entre estados, Academic Pediatrics

ENFERMEDADES CRÓNICAS VERSUS AGUDAS

- ¿Cambiando enfermedades agudas por crónicas?
- Antes y después de 1989 en USA.
- Cuando las enfermedades agudas llamadas infantiles no producían ya mortalidad.
- Aumento de cáncer, defectos genéticos y enfermedades raras.
- ¿Cuál es la contribución a ello de las vacunas?

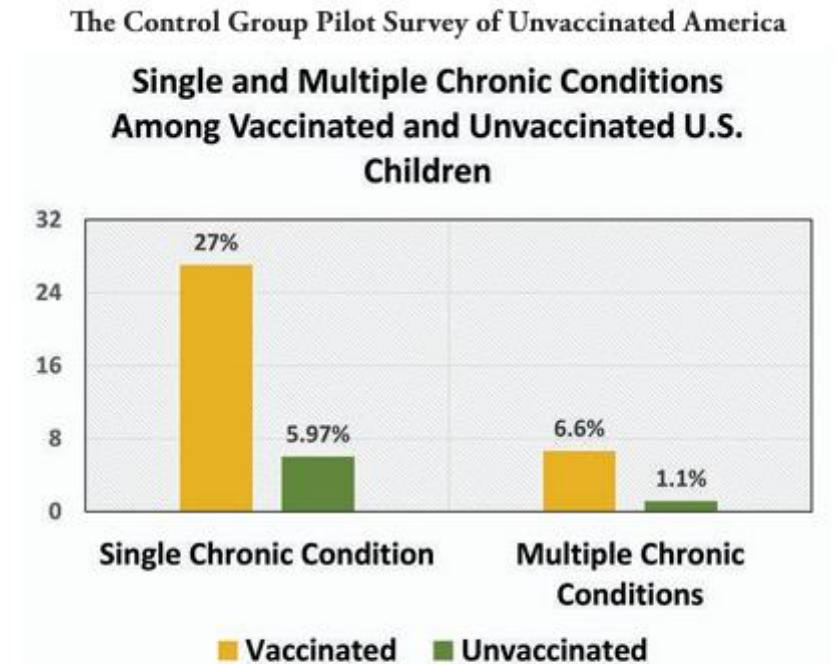


Figure 2.11—Comparison of percentage of US children with a single chronic condition or multiple chronic conditions among vaccinated versus unvaccinated (Statistical Evaluation of Health Outcomes of the Unvaccinated, Joy Garner, The Control Group, February 9, 2021, thecontrolgroup.org).

VACUNACIÓN EN PREMATUROS

- Mayor labilidad de sistema inmune.
- Respuesta ineficiente.
- Mayor susceptibilidad a efectos adversos.
- Especial predisposición a trastornos del desarrollo del sistema nervioso.

Preterm Birth, Vaccination and Neurodevelopmental Disorders:
A Cross-Sectional Study of 6- to 12-Year-Old Vaccinated and
Unvaccinated Children

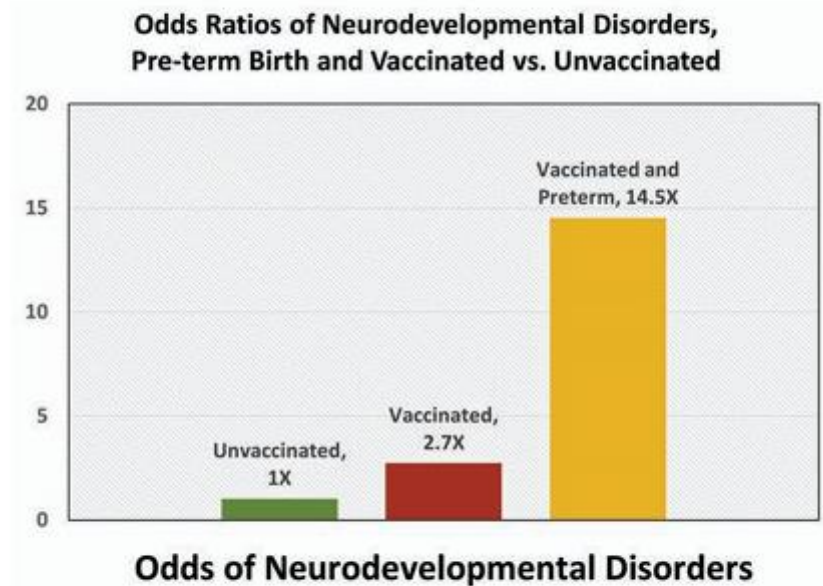


Figure 2.3—Odds ratios of a neurodevelopmental disorder diagnosis for unvaccinated, vaccinated, premature, and premature birth/vaccinated children (Mawson et al. 2017b).

Un Estudio Inconveniente

- En 2016, el periodista Del Bigtree propuso a Marcus Zervos (<https://ceid.wayne.edu/profile/ab8188>) -Jefe de la División de Enfermedades Infecciosas (<https://ceid.wayne.edu/profile/ab8188>) Henry Ford Health, Profesor de Medicina y decano adjunto de Asuntos Globales de WSU en EEUU- (<https://ceid.wayne.edu/profile/ab8188>) realizar un estudio exhaustivo sobre personas vacunadas frente a no vacunadas con la promesa de publicar los resultados fueran cuales fueran.
- Zervos aceptó, pero jamás publicó los resultados. ¿Por qué?: No eran los esperados
- Esto es lo que reveló el estudio:
- Los niños vacunados tenían 4.29 veces más probabilidades de tener asma.
- Riesgo tres veces mayor de enfermedades atópicas (como eczema).
- Casi seis veces más riesgo de trastornos autoinmunes — una categoría que incluye más de 80 enfermedades diferentes.
- 5.5 veces más riesgo de trastornos del neurodesarrollo.
- 2.9 veces más discapacidades motoras.
- 4.5 veces más trastornos del habla.
- Tres veces más retrasos en el desarrollo.
- Seis veces más infecciones agudas y crónicas del oído.
- En casi 2,000 niños no vacunados, NO HUBO casos de TDAH, diabetes, problemas de comportamiento, discapacidades de aprendizaje, discapacidades intelectuales, tics u otros trastornos psicológicos.
- Después de 10 años, el 17% de los niños no vacunados tenía un problema de salud crónico, comparado con el 57% de los niños vacunados. En otras palabras, el estudio mostró que los niños vacunados tenían más de tres veces la tasa de enfermedad crónica que los no vacunados.

Bill Gates' Former Doctor Says Billionaire 'Refused To Vaccinate His Children'

FEBRUARY 7, 2018 AT 12:43 PM
Locks News Network



47.000 niños discapacitados en la India por la
vacuna de la polio

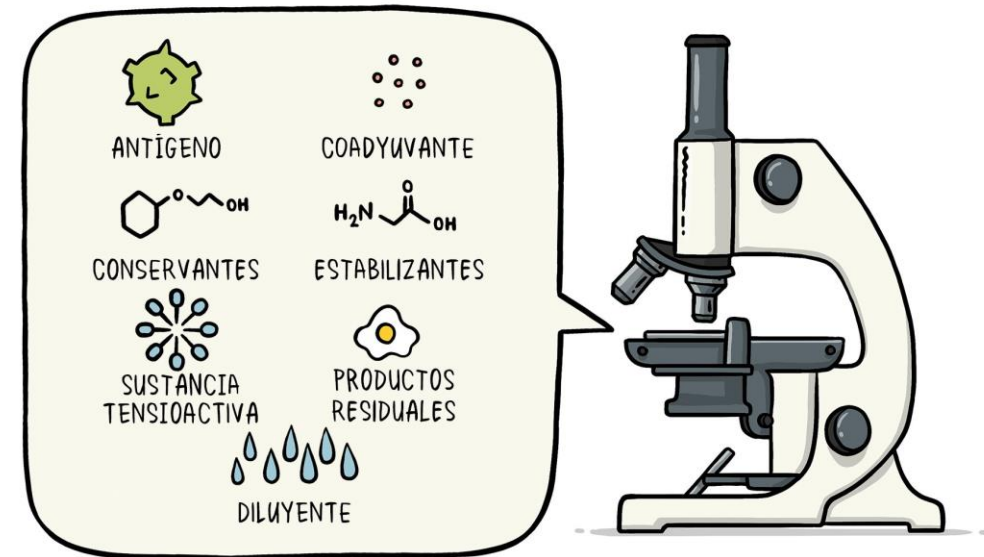


Vacunas y cáncer

- Papel de los adyuvantes.
- Cambio de perfil inmune.
- Inflamación crónica.
- Papel de la inducción genética: via c-gas- Sting y la inflamación crónica.
- Desregulación de HERVs (genómica)
- Supresión de virus oncolíticos.

COMPONENTES DE UNA VACUNA

- Antígeno: confiere la especificidad de reacción.
- Coadyuvante: potencia la reacción inmune aumentando la reacción inflamatoria.
- Tensioactivo: favorece la mezcla de los componentes, es disolvente de lípidos y daña membranas celulares.
- Productos residuales: restos de proteínas y ADN de cultivos, antibióticos, etc.



TOXICIDAD DE LOS ADYUVANTES

- Reacciones adversas locales:

- granulomas, quistes, abscesos, úlceras y necrosis (saponinas).
- La reacción de Arthus se caracteriza por la formación de complejos inmunes inflamatorios.
- Miofascitis macrofágica (aluminio).
- Parálisis de Bell (influenza intranasal) toxina termolábil de *Escherichia coli* (LTK63).

- Toxicidad sistémica:

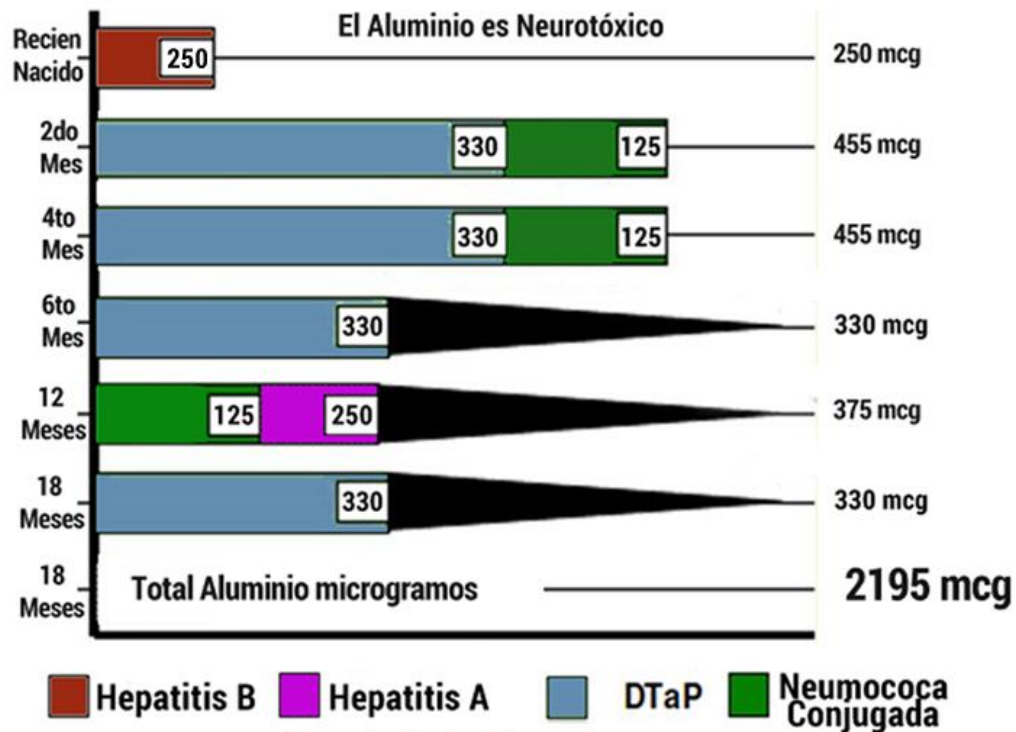
- **Respuesta de fase aguda:**(RFA). Esta reacción incluye fiebre, cefalea, artralgia, mialgia, escalofríos y malestar general que aparece en las primeras horas después de la vacunación.
- **Síndrome de escape vascular:** Se caracteriza por un incremento de la permeabilidad vascular con extravasación de fluidos y proteínas, edema intersticial, hipotensión arterial, congestión pulmonar, anasarca en casos severos y fallo cardiovascular. (IL2 y otras citocinas)
- **Inducción o agravamiento de e. autoinmunes (ASIA).**
- **Alergias** (aluminio, TH-2).
- **Modificación del metabolismo hepático:** inhibición CYP (P 450) por inflamación. Ej BCG

- **Toxicidad embriofetal:** El balance de la respuesta Th1/Th2 influye en el embarazo, ya que la respuesta inmune materna tiene un perfil preferencial Th2 y una disminución del perfil Th1

- Abortos y defectos genéticos.

SOBREDOSIS DE ALUMINIO Y POTENCIAL Z

Calendario de Vacunación - Sobredosis de Aluminio



CienciaySaludNatural.com

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.323>

Cantidad de aluminio inyectado por vacunas hasta los 18 años de edad

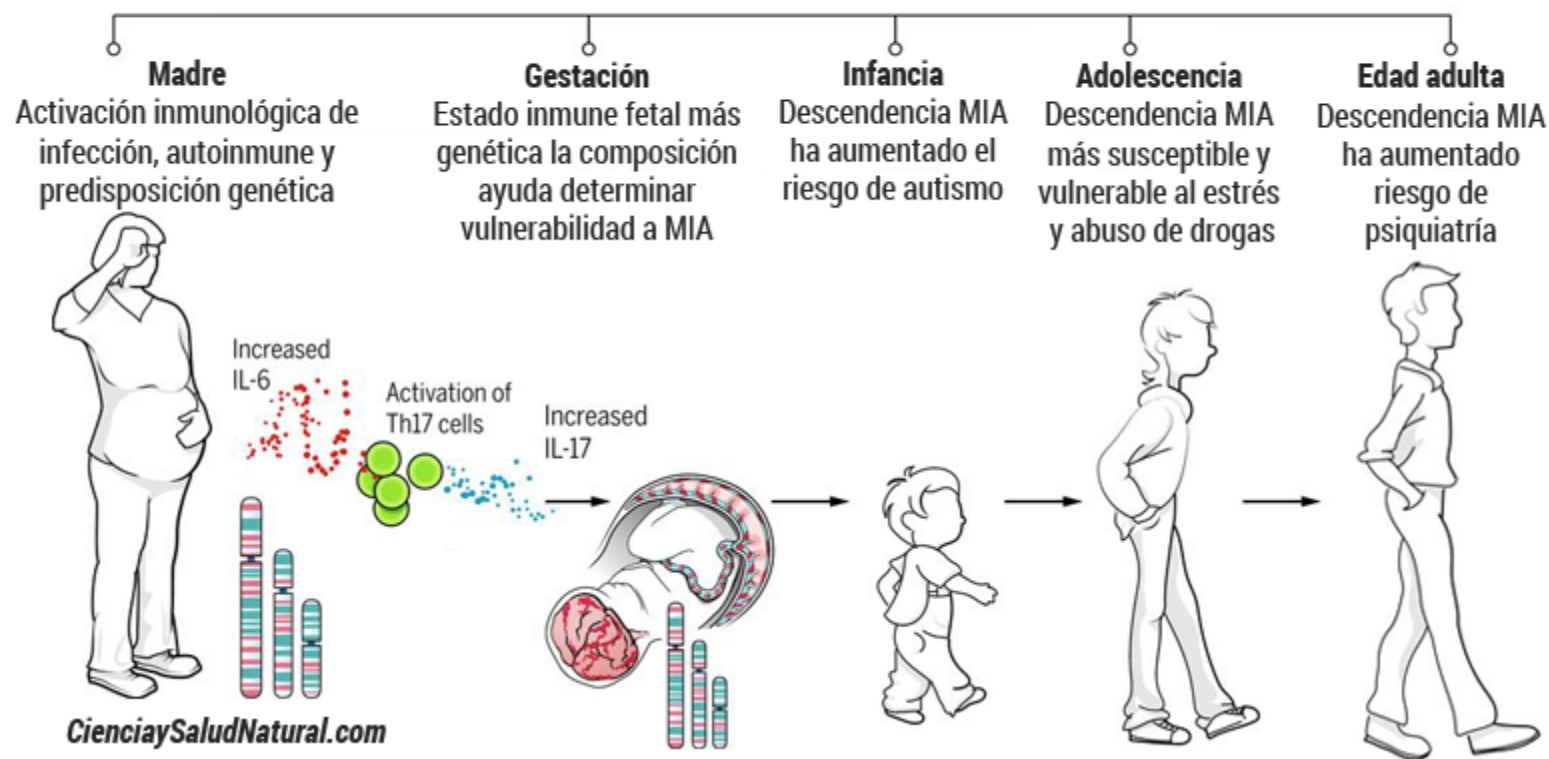
Producto	Cantidades de dosis	Aluminio por dosis	Aluminio total
Vitamin K	1	110	110
Hepatitis B	1	500	1500
Rotavirus	3		
Diphtheria, Tetanus, Pertussis	5	625	3125
H influenzae B (Hib)	4	225	900
Prevna 13	4	125	500
Polio	4		
Measles, Mumps, Rubella (MMR)	2		
Varicella (chickenpox)	2		
Hepatitis A	2	450	900
Influenza			
Meningitis A,C,Y,W135	2		
HPV - Gardasil 9	2	500	1000
Tdap	1	500	500
Meningitis B	3	519	1557
TOTAL			TOTAL 10,092 mcg

Created by Dr. Sherri Tenpenny - August 2017

CienciaySaludNatural.com

VACUNAS EN EL EMBARAZO

El Aluminio en las Vacunas, puede causar una Activación Inmunológica en el embarazo aumentando los Factores de Riesgo para desarrollar Desordenes en el Sistema Nervioso Central



ADN FETAL EN VACUNAS

- En lugar de realizar estudios de seguridad, la FDA reguló la cantidad de ADN humano que podría estar presente en una vacuna a no más de 10 ng.
- Desafortunadamente, el equipo de Sound Choice descubrió que los niveles de ADN fetal oscilaban entre 142 ng y 2000 ng por dosis, mucho más allá del llamado nivel "seguro".
- “En la actualidad, más de 23 vacunas están contaminadas por el uso de células fetales abortadas. No existe ninguna ley que obligue a informar a los consumidores de que algunas vacunas se elaboran a partir de células fetales abortadas y contienen ADN fetal abortado residual. Si bien las vacunas más nuevas producidas a partir de células fetales abortadas informan a los consumidores, en sus prospectos, de que las vacunas contienen ADN contaminante de las células utilizadas para producir la vacuna, no identifican las células como derivadas de fetos humanos abortados de forma electiva”.
- “No sólo las células humanas dañadas, sino también las células humanas sanas pueden absorber ADN extraño de forma espontánea. El ADN humano extraño absorbido por las células humanas será transportado a los núcleos y se integrará en el genoma del huésped, lo que provocará un cambio de fenotipo. Por lo tanto, los fragmentos de ADN fetal humano residuales en la vacuna pueden ser una de las causas del trastorno del espectro autista en los niños a través de la vacunación”.
- Integración espontánea de fragmentos de ADN humano en el huésped – Dr. Genome K. Koyama, Dra. Theresa A. Deisher, Ph.D.

Disease	Product Name	Manufacturer	Fetal Cell Line	Non-Fetal Version	Manufacturer	Cell Line
Adenovirus Type 4 and Type 7	Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral	Barr Labs	WI-38	None	—	—
Chickenpox	All Varivax, Varilrix	Merck, GSK	WI-38, MRC-5	None	—	—
Cystic Fibrosis	Pulmozyme	Genentech	HEK-293	N-acetylcysteine, Hyper-sal	Various	—
Anemia (Cancer Patients, severe kidney disease)	Procrit, Epoetin alfa, Aranesp, Darbepoetin alfa	Amgen	Human erythropoietin gene from fetal liver (amb da.hE1)	None	—	—
Ebola - Approved 2020	Advac, VSV-EBOV	J&J / Cruc; BioProt	PER C6, HEK-293	Enebo (rVSV-ZEBOV) GOVAX-EB01, E-302	Merck GeoVax, New Link	VeroEgg
Prevention of angioplasty thrombosis	Abciximab (Repro)	El Lilly	HEK-293	Integrilin, Angiomax	Merck, Medicine Co.	—
Hemophilia	rFVI, Nucig, Elocate	Octapharma, BioGen	HEK-293	Advate, Kogenate	Baxter	Hamster
Hepatitis A	Vagta, Havri, Avaxim, Epaxal	Merck, GSK, Sanofi, Bernal	MRC-5	Aimugen	Kaketsuken (Japan Only)	Vero (monkey)
Hepatitis A & B, Hepatitis A & Typhoid	Twinnix Vivaxim	GSK Sanofi	MRC-5	Engerix Hep-B Only, Recombivax Hep-B, TyphimVI	GSK Merck	Yeast
Variety (cancer/autoimmune, etc)	G-CSF	Assorted	HEK-293	Neupogen, Zarxio	Amgen, Sandoz	E-coli
Measles-Mumps-Rubella	MMR, Priorix	Merck, GSK	RA273, WI-38, MRC-5	MR+M (Japan only)	Mitsubishi, Kitasato	Egg, rabbit
Measles-Rubella	MR Vax, Eolarix	Merck, GSK	RA273, WI-38, MRC-5	Attenuvax (Measles Only) Aik-C + R, Tanabe + R (Japan)	Merck Kitasato, Mitsubishi	Egg, rabbit
Mumps-Rubella	Blavax II	Merck	RA273, WI-38	Mumpovax (Mumps only)	Merck	Egg
Rubella	Meruvax II	Merck	RA273, WI-38	Matsuura, Takahashi (Japan)	Mitsubishi, Kitasato	Egg, rabbit
MMR + Chickenpox	ProQuad/MMR-V, Priorix Tetra	Merck, GSK	RA273, WI-38, MRC-5	None	—	—
Polio	Poliovax, DT PolAds, Polio Sabin (oral)	Sanofi Pasteur, GSK	MRC-5	IPOL, IMOVAX® Polio	Sanofi Pasteur	Vero
Polio Combination (DTaP, Polio, Hib)	Polivax, DT PolAds, Polio Sabin (Oral)	Sanofi Pasteur, GSK	MRC-5	Pediacel, Pediarix, Infanrixhexa, InfanrixIPV/Hib, Vaxel is, Kinrix	Sanofi, GSK	Vero
Rabies	Imovax	Sanofi Pasteur	MRC-5	RabAvert	GSK	Egg
Rheumatoid Arthritis	Enbrel	Amgen	WI-26, VA4 - rDNA	Humira, Cimzia, Orencia	Abbott, UCB, BMS	Hamster
Shingles	Zostavax	Merck	WI-38, MRC-5	Shingrix	GSK	Hamster
Smallpox	Acambis 1000	Acambis	MRC-5	ACAM2000, MVA3000	KAcambis/Baxter	Egg, rabbit

PELIGROS ADN FETAL

- Mutagénesis insercional
- Cáncer
- Autoinmunidad
- Autismo y TEA.

- Vacuna antipoliomielítica (inactivada/IPV) y gotas antipoliomielíticas orales (virus vivo): Sanofi Pasteur anunció recientemente que dejará de utilizar células fetales abortadas en la fabricación de las vacunas antipoliomielíticas Poliovax, Pentacel y Quadracel. Pregunte antes de recibir estas vacunas, ya que pasará algún tiempo hasta que las opciones éticamente disponibles estén ampliamente disponibles.
- Vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola/MMR (componente de la rubéola)
- Vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis (DTaP/TdP)
- Vacuna contra la varicela y contra el herpes zóster
- Vacunas contra la hepatitis A y las hepatitis A y B
- Vacuna contra la rabia
- Hepatitis
- Algunas vacunas contra el coronavirus

ADN VACUNAL E INFLAMACIÓN

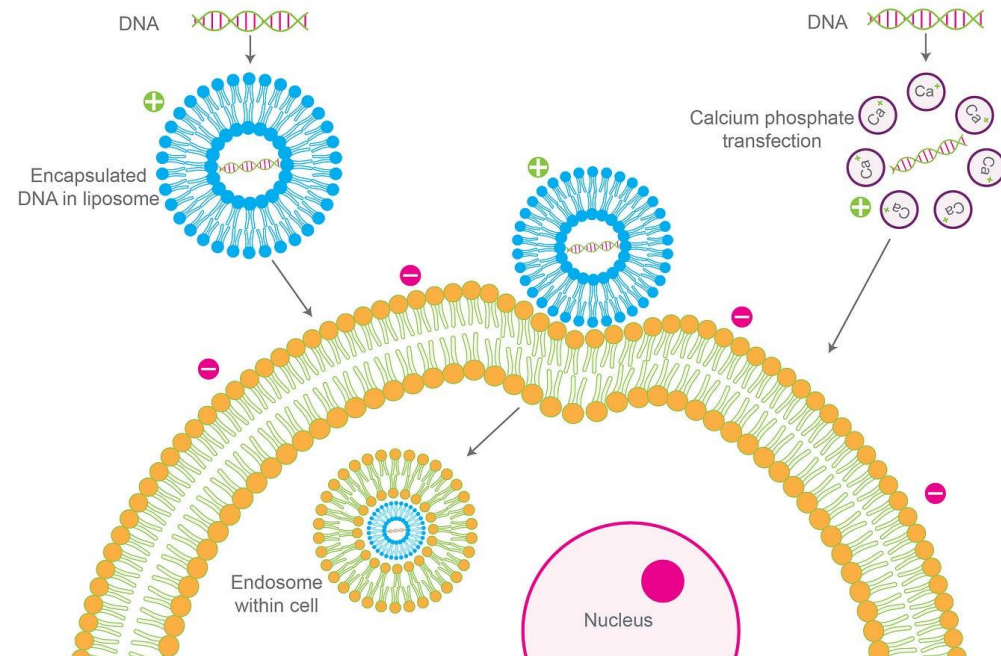
- La **vía cGAS-STING** (sintasa de GMP-AMP cíclico, estimuladora de genes de interferón) es un componente del sistema inmunitario innato que detecta la presencia de ADN citosólico y, en respuesta, desencadena la expresión de genes inflamatorios que pueden provocar senescencia o la activación de mecanismos de de defensa.
- La localización del ADN en el citosol se asocia con la tumorigénesis, la infección viral y la invasión de algunas bacterias intracelulares.

CONTAMINACIÓN CON HERV-K

- El retrovirus endógeno humano K (HERVK), un contaminante en algunas de las vacunas contra la varicela y el sarampión/parotiditis/rubéola
- El HERVK activo se integra preferentemente en unidades de transcripción, en regiones ricas en genes y características cercanas asociadas con unidades de transcripción activas y regiones reguladoras asociadas.
- Las transcripciones de HERVK son elevadas en los cerebros de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar y en los leucocitos mononucleares de sangre periférica de pacientes con trastornos del espectro autista.
- Este retrovirus también se ha asociado con varias enfermedades autoinmunes (ELA).
- HERVK pertenece a la misma familia de retrovirus que el virus MMLV75 utilizado en un ensayo de terapia génica, en el que la inserción inadecuada de genes condujo a mutaciones somáticas adicionales posteriores y cáncer en 4 de 9 niños pequeños.

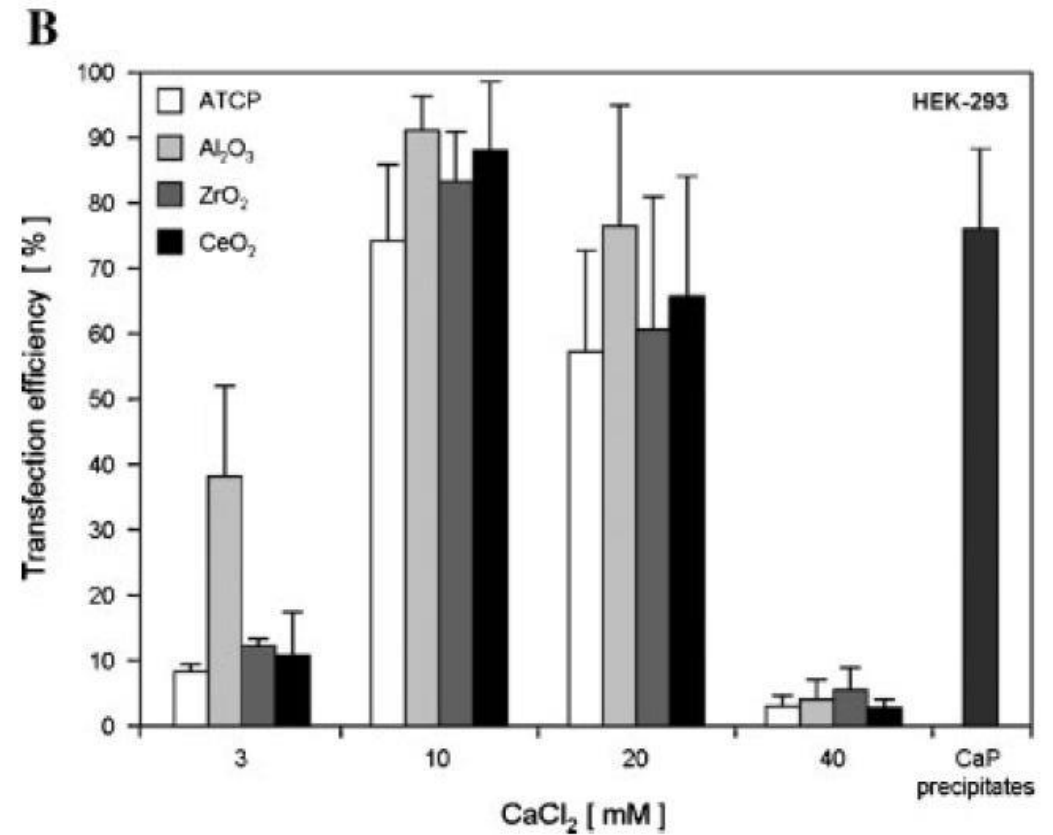
Agentes transfectantes o potenciadores

1. **Polisorbato (Tween), que es un surfactante/emulsionante** ([referencia](#))
2. **Cationes metálicos, incluidos aluminio, circonio y cerio** ([referencia](#))
3. **Jabones como las saponinas utilizadas como el “novedoso” adyuvante en Novavax** ([referencia](#))
4. **Histidina, un aminoácido con carga positiva** ([referencia](#))



Tasa de transfección

- Y aquí está el impresionante gráfico de las tasas de transfección de nanopartículas de aluminio en células HEK293, las mismas células que Pfizer utilizó para demostrar que sus nanopartículas lipídicas podrían transfectar células a la misma tasa del 90%.
- ***En otras palabras, las nanopartículas de aluminio fueron tan efectivas para la transfección y la unión del ADN como las nanopartículas lipídicas.***



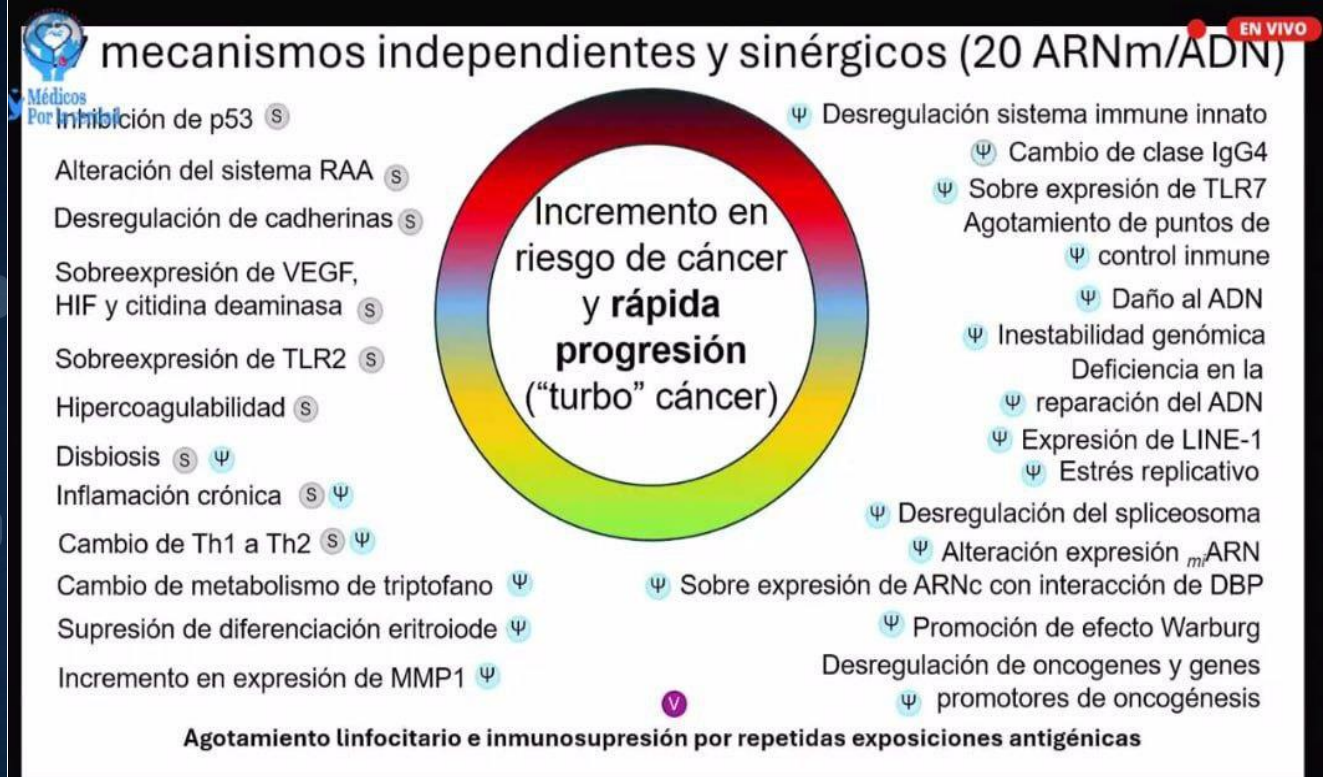
CONSECUENCIAS

- Un hallazgo sorprendente en las vacunas covid, implica a TODAS las vacunas recombinantes en el escándalo de la contaminación del ADN y requiere una investigación urgente
- Una de las formas de introducir ADN en las células es mediante un agente químico que facilite el proceso. El más común de ellos son las partículas “catiónicas”, es decir, las formadas por componentes con carga positiva. (al+++)
- Otra opción son los **detergentes o jabones**, que literalmente perforan las células y, siempre que sobrevivan a ese proceso, se conseguirá la transfección.
- Ahora bien, nada de esto importará a menos que...
 1. La vacuna se crea mediante tecnología recombinante (es decir, una vacuna de proteína o ARN derivada de un plásmido que codifica el antígeno viral o bacteriano de interés).
 2. Hay ADN residual de ese plásmido en la vacuna.
- **Toda vacuna recombinante que:**
 - utiliza un plásmido para su producción y
 - contiene un adyuvante**tiene el riesgo de transfectar permanentemente (transferir ADN plasmídico a) las células del receptor de esa vacuna**
- Entre las vacunas recombinantes que contienen ADN se encuentran:
- Las vacunas contra el VPH que le dijeron que eran seguras cuando la escuela de su hija envió folletos que simplemente **olvidaron mencionar el ADN plasmídico residual** que la FDA sabe que es un contaminante en la vacuna Gardasil y Cervarix.
- La vacuna recombinante contra la hepatitis B.
- La vacuna recombinante Bexero contra la meningitis B.
- Las vacunas antigripales recombinantes (Fluenz, Flublok y Supemtek)
- La vacuna recombinante Shingrix contra herpes zóster.
- La vacuna recombinante contra el VRS.
- **Otros vectores de transfección que no utilizan plásmidos, contienen otro ADN peligroso. Muy utilizado es el CMV que es un promotor fuerte e impulsa altos niveles de transcripción.**

Vacuna covid y turbocáncer

POSIBLES MECANISMOS DE CÁNCER DE LAS VACUNAS DE ARNm

1. Inhibición de genes supresores de tumores (p. ej., p53, BRCA1/2)
2. Supresión de la reparación del ADN por la proteína de pico
3. Inducción de inflamación crónica
4. Estrés celular oxidativo causado por nanopartículas lipídicas (LNP)
5. Inhibición de las células asesinas naturales (células NK)
6. Agotamiento de las células T
7. Bloqueo de las vías de señalización del interferón
8. Expresión persistente de la proteína de pico
9. 
10. Interferencia no intencionada de microARN
11. Reacciones autoinmunes contra las propias células
12. Aumento de la incidencia de linfomas después de la vacunación.
13. Regulación negativa de la citocina supresora de tumores
14. Promoción de la angiogénesis por la proteína de pico
15. Posible integración de fragmentos de ARNm en el genoma
16. Estrés celular a través de la respuesta a proteínas desplegadas (UPR)
17. Activación epigenética de oncogenes
18. Inestabilidad cromosómica y aneuploidía



DETERIORO DEL SISTEMA INMUNE

- Un mal entrenamiento desde nacimiento:
 - Nacimiento por cesárea.
 - Vacunas antes de dos años.
 - Guarderías.
- Abuso de antibióticos y antiinflamatorios (1ºs años de la vida)
- Alimentación inadecuada.
- Desincronización ritmos naturales.
- Mal funcionamiento emuntorios naturales (piel, intestino-hígado, riñón, pulmón).

PAPEL DE LA MICROBIOTA

- La microbiota intestinal no solo es indispensable para mantener la estructura y funciones de la mucosa, también interactúa con algunas células inmunes, como células Th17, células Treg y células dendríticas (CD).
- Algunos comensales intestinales están profundamente involucrados en el metabolismo de ciertos nutrientes o actúan como facilitadores de nutrientes como los ácidos biliares para modular la señalización inflamatoria en las células inmunes y las proporciones de algunos subtipos de células T.
- Por lo tanto, la disbiosis está profundamente asociada con los efectos y la toxicidad de la inmunoterapia y otras terapias anticáncer.
- Algunos tratamientos antibióticos tb pueden ser muy desfavorables.
- **La microbiota puede influir en la inmunidad sistémica y mucosa, afectando la respuesta del organismo a diferentes tipos de vacunas.**
- La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la configuración de la respuesta inmunitaria a las vacunas en niños. Factores como la composición de la microbiota, la vía de administración y la exposición a antibióticos pueden influir significativamente en la eficacia de las vacunas.

PAPEL DE LA IgA

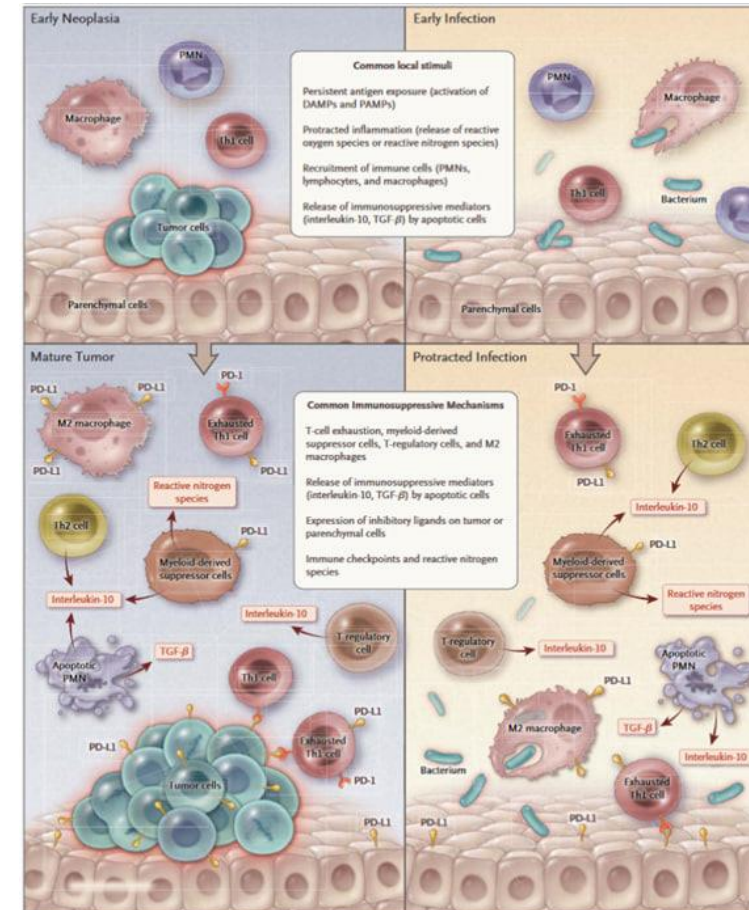
- La IgA comprende del 7 al 15 % de la inmunoglobulina sérica total y es la inmunoglobulina predominante en las secreciones corporales, como las secreciones del tracto gastrointestinal, la saliva, las lágrimas, las secreciones nasales y la leche materna.
- **Los anticuerpos IgA y anti-IgA son útiles en el diagnóstico y pronóstico de algunas neoplasias.**
- Una inmunodeficiencia relativa está asociada con trastornos linfoproliferativos, plasmocitoma, mieloma múltiple, linfoma gástrico primario, cáncer gastrointestinal, de intestino delgado y otras neoplasias.
- Calostro y perfil TH1.
- Kéfir y yogur natural.

Muestran la relación entre la microbiota intestinal, la inmunoglobulina A y la eficacia de las vacunas

- *Un estudio encabezado por el Instituto de Investigación del Hospital del Mar ha establecido la importancia de la inmunoglobulina A, un anticuerpo que forma parte del sistema inmunitario, en la generación de respuesta a las vacunas contra la neumonía*
- *Los investigadores han comprobado como la falta de este anticuerpo provoca una proliferación de la microbiota intestinal que produce una respuesta excesiva y continuada del sistema inmunitario, que queda agotado y no es capaz de responder de forma eficaz ante las vacunas*
- *El trabajo, que publica la revista Science Advance, abre la puerta a estudiar la posibilidad de administrar terapia con inmunoglobulinas de forma precoz para evitar este proceso y evitar potenciales infecciones peligrosas, también en personas de colectivos de riesgo sin inmunodeficiencia diagnosticada*

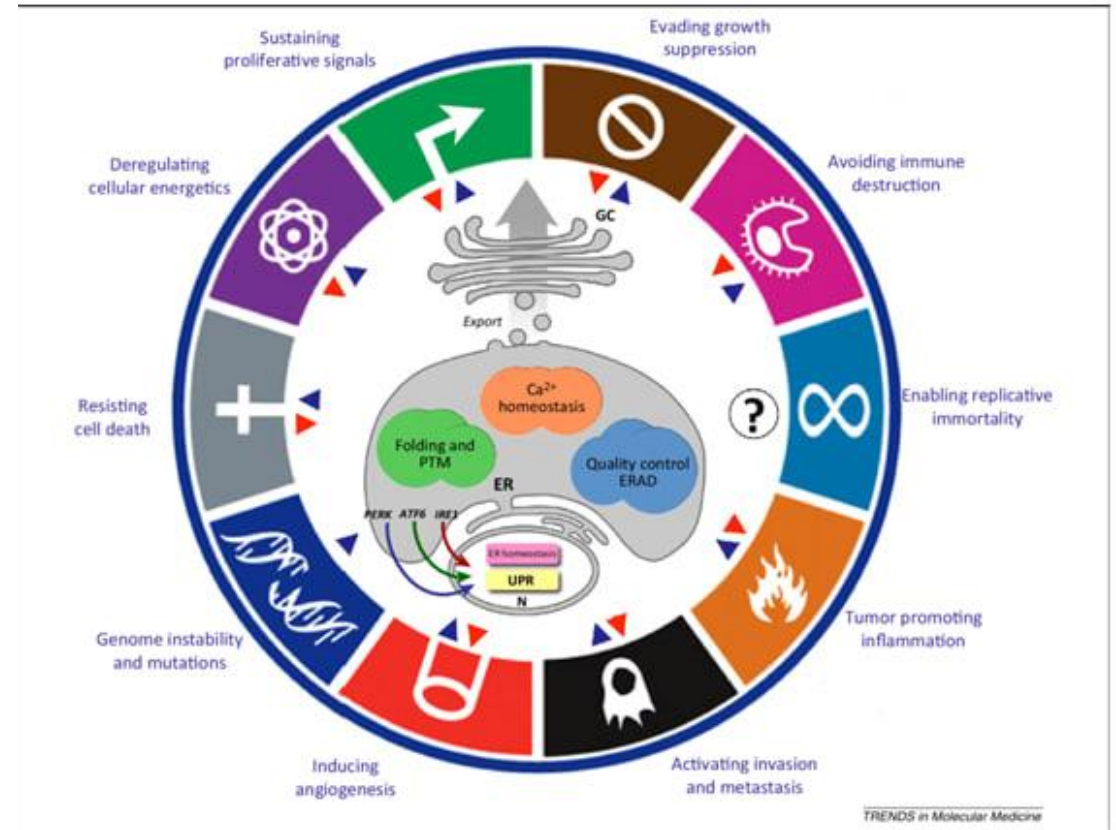
Paralelismos en los mecanismos de evasión inmunitaria entre infecciones y neoplasias

- Agotamiento de las células T
- Sobreexpresión de células supresoras derivadas mieloides (MDSC), células T reguladoras y macrófagos de fenotipo M2
- Liberación de mediadores inmunosupresores (interleukina-10, TGF- β) por células apoptóticas.
- Expresión de ligandos inhibidores en células tumorales o parenquimatosas.
- Puntos de control inmunológico y especies reactivas de nitrógeno.
- Todo esto nos conduce, de nuevo, a conceptos básicos de inmunometabolismo : si el entorno metabólico es abundante en ciertos metabolitos, el sistema inmune “cree” que debe ayudar al tejido a crecer o repararse en vez de a atacarlo.
- Si el microambiente en infección y neoplasia comparten características metabólicas, similares a las que suceden dentro de una herida y un embrión, es lógico comprender que el sistema inmune actúa de manera parecida.



CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER

- 1- Señales de proliferación constantes
- 2- Insensibilidad a las señales de freno de crecimiento
- 3- Evasión de los mecanismos de vigilancia inmune
- 4- Potencial de replicación infinita
- 5- Inflamación tumoral
- 6- Invasión de tejidos y metástasis
- 7- Angiogénesis constante
- 8- Inestabilidad del genoma y mutación
- 9- Evasión de apoptosis y resistencia a las señales de muerte
- 10- Desregulación de los procesos energéticos celulares.

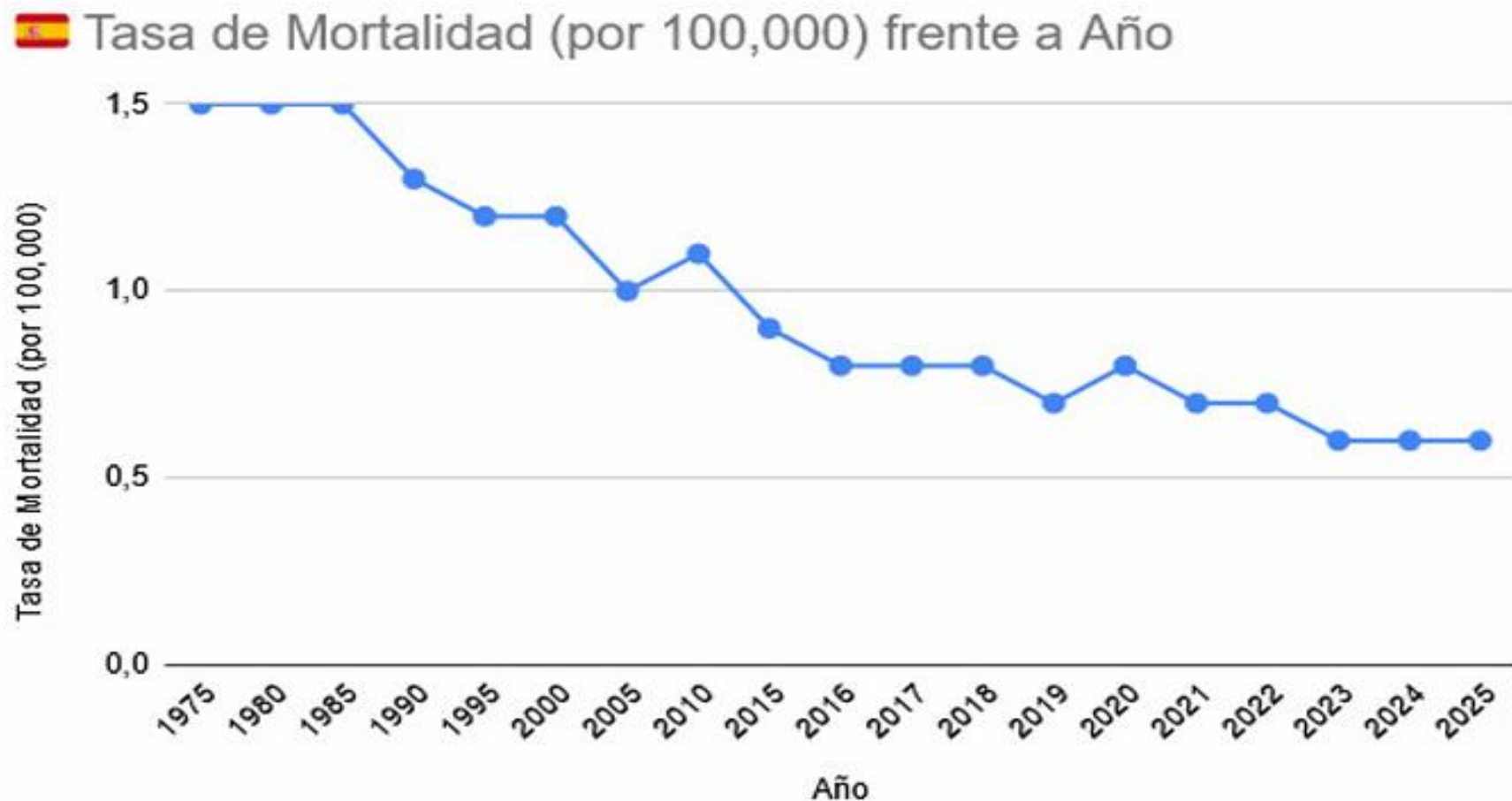


Las marcas del cáncer. [Fuente](#)

La incidencia de cáncer infantil aumenta 10 veces más que disminuye la mortalidad



La incidencia de cáncer infantil aumenta 10 veces más que disminuye la mortalidad



Principales tumores por grupo de edad

- Se puede observar que la mayor incidencia de cáncer infantil se produce en los primeros años de la vida:
- Antes de cumplir el primer año destacan de forma espectacular los tumores del SNC y SNS, seguidos de leucemias, cáncer renal y retinoblastoma.
- En los primeros cinco años se disparan las leucemias seguidos de los tumores de SNC y SNS.
- Siendo las leucemias, linfomas y tumores óseos los más frecuentes en niños mayores.

Tabla B- Tasas de incidencia de referencia utilizadas, por grupo edad y grupo tumoral

Grupos diagnósticos	Grupos de edad			
	0	1-4	5-9	10-14
I Leucemias	45,2	83,1	40,2	29,1
II Linfomas	11,1	15,6	18,2	29,1
III SNC	32,6	42,6	35,8	29,5
IV SNS	89,3	22,2	3,5	0,8
V Retinoblastomas	16,5	9,0	0,7	0,1
VI Renales	25,5	16,4	3,9	0,9
VII Hepáticos	10,0	3,1	0,6	0,8
VIII Óseos	1,1	2,6	7,9	18,7
IX STB	14,3	12,7	8,8	9,1
X Cél. Germinales	12,9	3,0	2,6	5,4
XI Otros epiteliales	3,2	2,1	3,9	12,0
XII Otros y no especific	1,1	0,3	0,1	0,5
TOTAL TUMORES	262,9	212,8	126,2	136,0

Tabla C- Poblaciones utilizadas

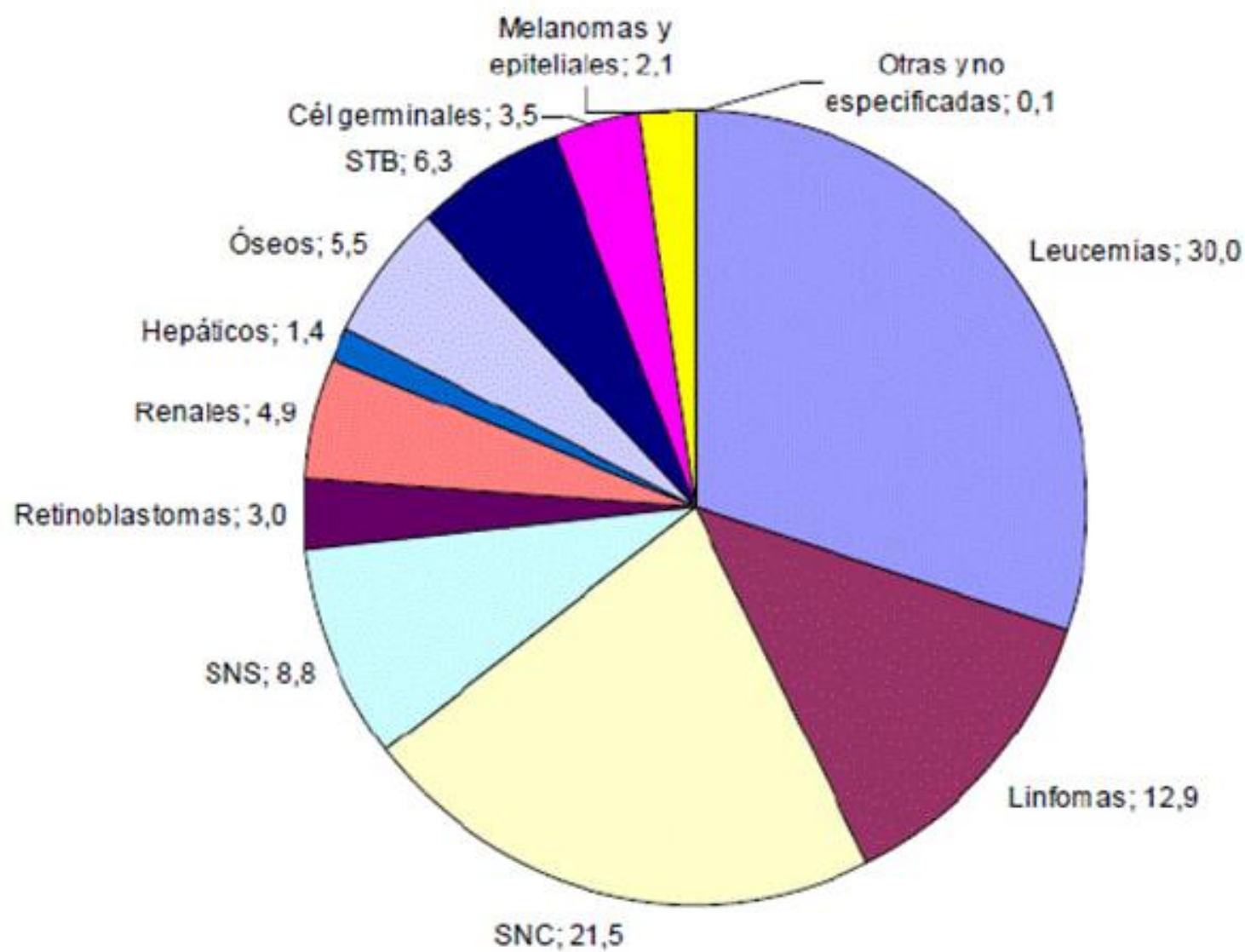
Población infantil (0-14 años) de España

Fuente: Estadística Continua de Población (ECP) del INE, serie a 1 de julio de cada año. Descarga realizada en abril de 2024

Periodo 1990-2022, poblaciones definitivas según el último censo

Año 2023, poblaciones estimadas

Figura 2.- Distribución por grupo diagnóstico de los tumores infantiles en España, 0-14 años, 2000-2011. Elaboración RETI-SEHOP.



PRINCIPALES TUMORES INFANTILES

- NEUROLOGICOS (importancia del S.I. en neurodesarrollo: TEA)
 - La activación del protooncogen Myc en glioblastoma y neuroblastoma, lo transforma en un oncogén que se expresa mediante un mecanismo de amplificación que determina su sobreexpresión.
- LEUCEMIA (linfomas)
- OSTEOSARCOMA (médula ósea)
- Todos relacionados con modulación proinflamatoria del SI. Ej LIF factor inhibidor de la leucemia y otras citokinas proinflamatorias.

Cáncer y autismo

- El trastorno del espectro autista (TEA) es un aspecto fenotípico de muchos síndromes oncológicos monogénicos y hereditarios
- Los efectos pleiotrópicos de los genes del cáncer sobre el fenotipo autista podrían llevar a la reutilización de medicamentos oncológicos para tratar esta afección del neurodesarrollo, cada vez más prevalente y para la cual actualmente no existe tratamiento. Para explorar esta hipótesis, buscamos descubrir si los pacientes autistas presentan con mayor frecuencia variantes codificantes raras de un solo nucleótido en genes supresores de tumores y oncogenes, y si se les diagnostican neoplasias con mayor frecuencia.
- Los datos de secuenciación del exoma de la Colaboración de Secuenciación del Autismo ARRA se compararon con los de una cohorte de control de la base de datos del Servidor de Variantes del Exoma, **revelando que las variantes codificantes raras en oncogenes se enriquecieron en la cohorte ARRAASD ($p < 1,0 \times 10^{-5}$)**. Por el contrario, las variantes no se enriquecieron significativamente en los genes supresores de tumores.
- Fenotípicamente, los niños y adultos con TEA mostraron un efecto protector contra el cáncer, con una frecuencia del 1,3 % frente al 3,9 % ($p < 0,001$), **pero este efecto protector disminuyó con la edad**. La razón de probabilidades de neoplasia para aquellos con TEA en relación con los controles fue de 0,06 (IC del 95 %: 0,02, 0,19; $p < 0,0001$) en el grupo de edad de 0 a 14 años; de 0,35 (IC del 95 %: 0,14, 0,87; $p = 0,024$) en el grupo de edad de 15 a 29 años; de 0,41 (IC del 95 %: 0,15, 1,17; $p = 0,095$) en el grupo de edad de 30 a 54 años; y 0,49 (IC del 95 %: 0,14, 1,74; $p = 0,267$) en personas de 55 años o más. Tanto hombres como mujeres demostraron el efecto protector.
- Estos hallazgos sugieren que los defectos en la proliferación celular, y potencialmente la senescencia, podrían influir tanto en el autismo como en las neoplasias, y que los fármacos ya aprobados que actúan sobre las vías oncogénicas también podrían tener valor terapéutico para el tratamiento del autismo.



RESEARCH ARTICLE

Autism Linked to Increased Oncogene Mutations but Decreased Cancer Rate

Benjamin W. Darbro^{1,2,3,4,*}, Rohini Singh^{1,5,*}, M. Bridget Zimmerman⁶, Vinit B. Mahajan^{7,8}, Alexander G. Bassuk^{2,3,9,10,11,12,*}

1 Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **2** Interdisciplinary Program in Genetics, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **3** Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **4** The Holden Comprehensive Cancer Center, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **5** Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology/Oncology/BMT, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **6** Department of Biostatistics, University of Iowa College of Public Health, Iowa City, Iowa, United States of America, **7** Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **8** Department of Biology, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **9** Department of Pediatrics, Division of Neurology, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **10** Interdisciplinary Graduate Program in Molecular and Cellular Biology, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **11** Interdisciplinary Graduate Program in Neuroscience, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **12** University of Iowa eHealth and eInnovation Center, University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America



EL MICROAMBIENTE TUMORAL

- Sorprendentemente, un gran número de las células inmunes no juegan un papel positivo en el TME en cambio, participan activamente en la evasión inmunológica del cáncer.
- Relación complicada entre el cáncer y las células inmunes (puntos de control).
- Además, la heterogeneidad de los individuos La carga mutacional tumoral (TMB), el estado metabólico, el microbioma y otras características específicas también ejercen una influencia crucial.
- Las células TAM (macrófagos M2)
- Acidosis láctica.
- Hipoxia.

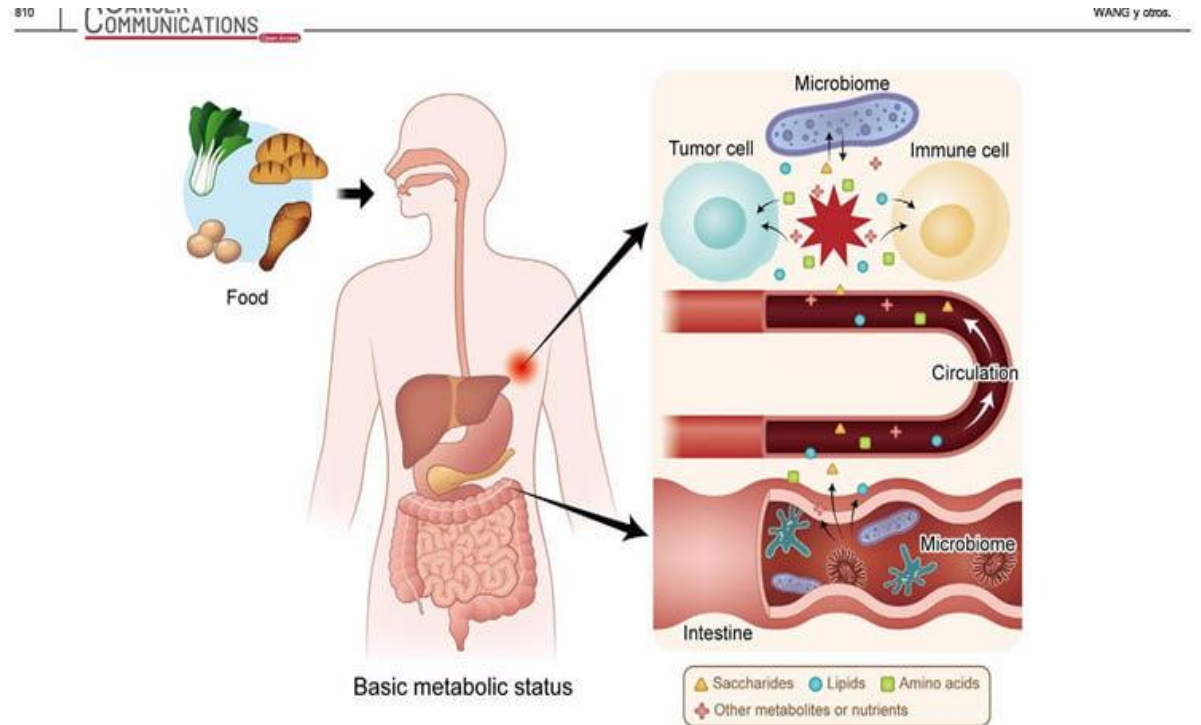
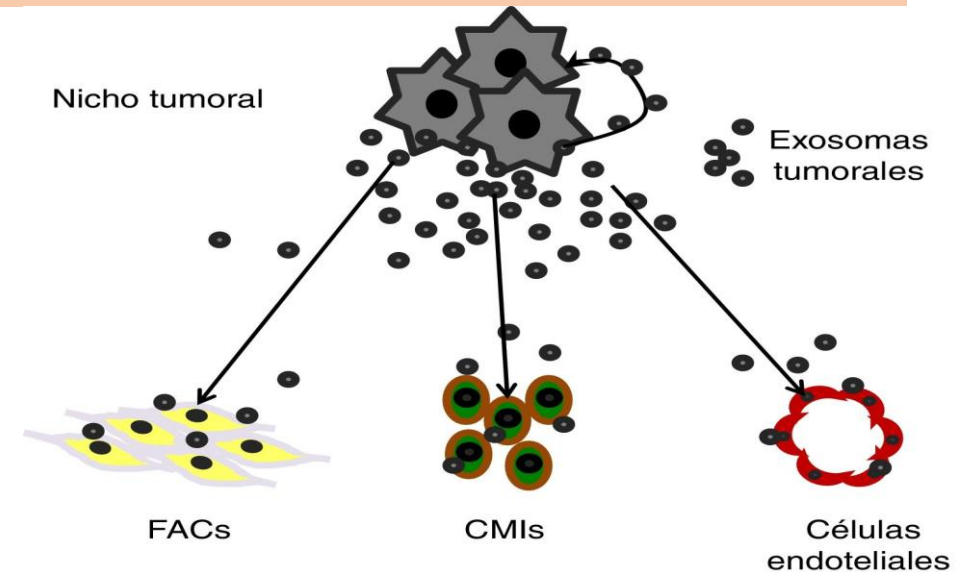


FIGURA 2 Las interacciones metabólicas en el TME se basan en el estado básico del paciente. Los alimentos se digieren y se descomponen en metabolitos y nutrientes según el estado metabólico básico del cuerpo humano. El microbioma intestinal participa en el metabolismo de estas pequeñas moléculas influyen en sus niveles en la sangre. Luego, los metabolitos y nutrientes se envían al sitio del tumor, formando un... Competencia por nutrientes entre células tumorales y células inmunitarias en el tejido tumoral, que también se ve afectada por el microbioma local. Abreviaturas: TME: microambiente tumoral

El estroma tumoral

- El cáncer no es solo una transformación maligna de las células epiteliales y su progresión meramente autónoma.
- Existen datos que apoyan el concepto del cáncer como un ecosistema basado en una sociología de diferentes tipos celulares, con sus interacciones complejas.
- Entre los diversos tipos de células que conforman el estroma tumoral (fenotipo tumoral), y que tienen un papel relevante en la progresión del cáncer, se encuentran los fibroblastos asociados al cáncer, las células inflamatorias y las células endoteliales.
- Existen diferentes factores moleculares expresados por esas células que se asocian con el desarrollo de metástasis, tales como las metaloproteasas de matriz y sus inhibidores tisulares, citoquinas o receptores tipo toll.



Comunicación paracrina mediante exosomas tumorales entre las propias células cancerosas y los diferentes tipos celulares del microambiente tumoral: fibroblastos asociados a cáncer (FACs), células mononucleares inflamatorias (CMIs) y células endoteliales.

INTERACCIONES CELULARES (puntos de control inmunes)

- Consisten e moléculas de superficie señalizadoras que suprimen la función fagocitaria de los macrófagos o la función citotóxica de los linfocitos T, por lo que suprimen la respuesta inmune y ayudan al crecimiento del tumor.
- Actualmente hay varios fármacos en estudio (Mabs) pero se suele desarrollar resistencia.
- Efectos secundarios diversos.

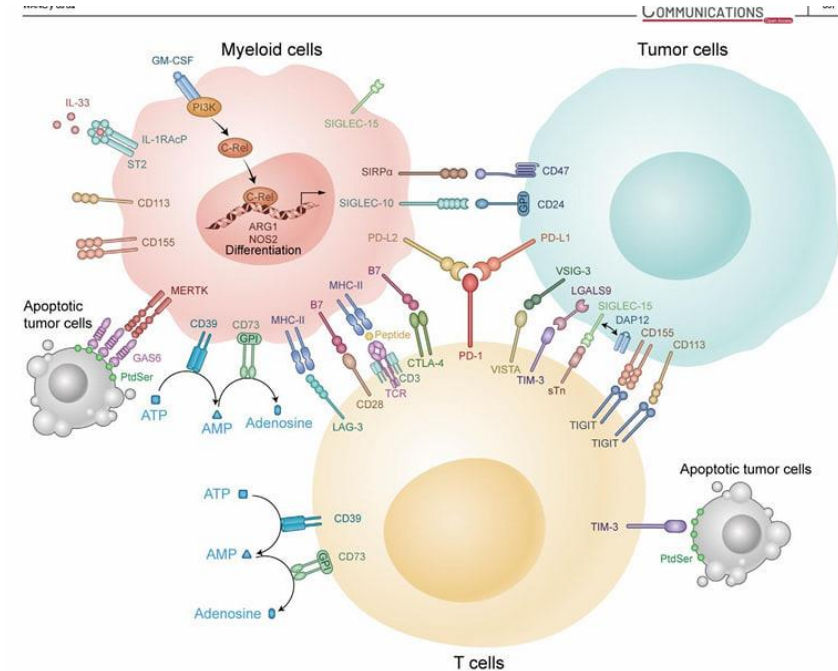
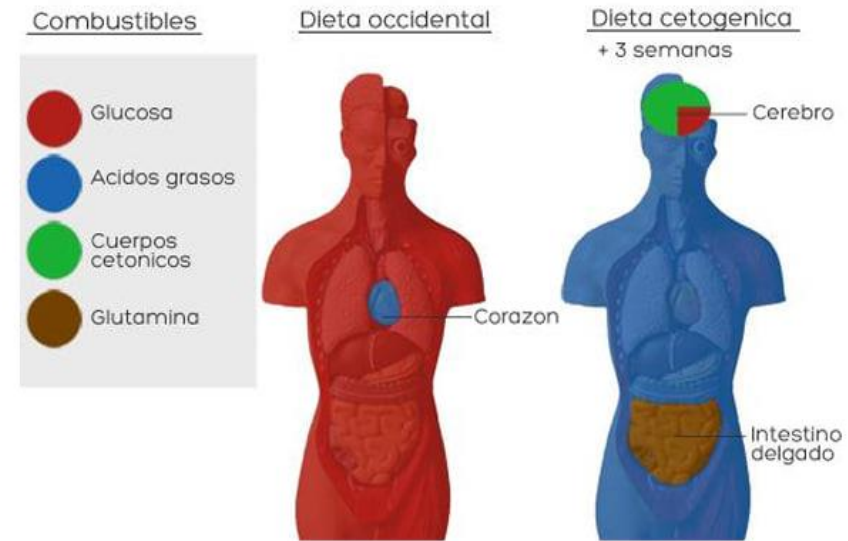


FIGURA 1 | Interacciones variables entre los puntos de control inmunitario en el TME. Existen numerosos puntos de control inmunitario en el TME. Algunos de Se expresan principalmente en células T, incluyendo PD-1, CTLA-4 y LAG-3, lo que podría suprimir la función de los CTL. Los demás son principalmente... Se expresan en células mieloideas, como c-Rel y MERTK, lo que podría potenciar la función inhibidora de las MDSC sobre las células tumorales. Abreviaturas: TME: microambiente tumoral; CTL: linfocitos T citotóxicos; IL: interleucina; CD: grupo de diferenciación; MHC: principal complejo de histocompatibilidad; PD-1: muerte celular programada-1; PD-L1: muerte celular programada-Ligando 1; PD-L2: muerte celular programada-Ligando 2; CTLA-4: antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; VISTA: inmunoglobulina de dominio V supresora de la activación de células T; TIGIT: célula T inmunoglobulina y dominio TIM; TIM-3: inmunoglobulina de células T y proteína 3 que contiene el dominio de mucina; LAG-3: activación de linfocitos gen-3; ATP: trifosfato de adenosina; AMP: monofosfato de adenosina; GPI: glicosilfosfatidilinositol; SIRPα: proteína reguladora de señales α; SIGLEC-15: lectina tipo Ig que se une al ácido siálico 15; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL-1RAcP: interleucina-1 proteína accesoria del receptor; ST2: supresión de la tumorigenicidad 2; MERTK: protooncogén tirosina quinasa c-met; GAS6: específico de detención del crecimiento 6; PtdSer: fosfatidilserina; TCR: receptor de células T; SIGLEC-10: lectina tipo Ig que se une al ácido siálico 10; VSIG-3: V-set e inmunoglobulina proteína que contiene dominio 3; LGALS9: galectina-9; DAP12: proteína de activación de DNAX 12; sTn: sialil-Tn; PI3K: fosfoinositol 3-quinasa; ARG1: arginasa-1; NOS2: óxido nítrico sintasa 2

COMBUSTIBLES TISULARES

- La dieta occidental favorece cáncer.
- La dieta cetogénica lo combate.
- Más de mil millones de adultos y niños viven con desregulación epigenética y silenciamiento génico, factores subyacentes del cáncer, la neurodegeneración, las enfermedades autoinmunes, el autismo y los trastornos cognitivos.
- Mientras tanto, unos 400 millones de pacientes con cáncer buscan desesperadamente innovación para encontrar opciones de tratamiento inmediato que les salven la vida e inhiban la causa de la metástasis (carga génica mutante y renovación de células madre cancerosas).



Comparativa de preferencias básicas de combustibles metabólicos según el órgano.

NOTA: algunas otras células, como los eritrocitos, sólo pueden utilizar glucosa como combustible metabólico, pero no están representadas en el dibujo. Fuente: elaboración propia.

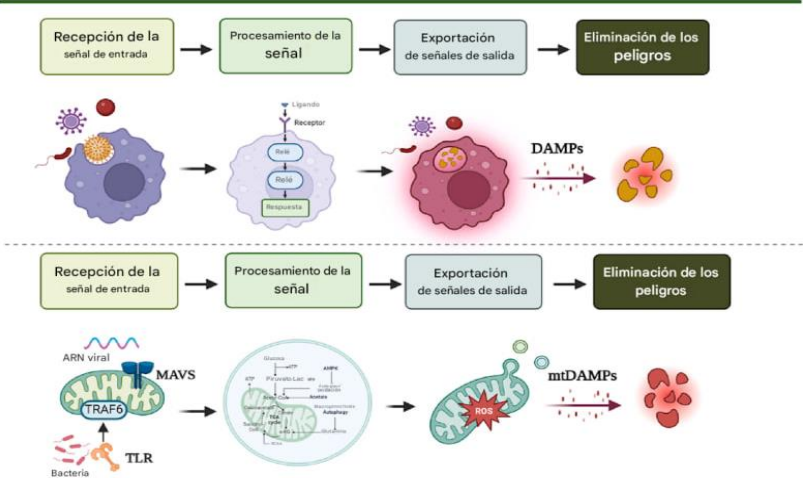
ENSAYO DE Thomas Seyfried

- Eligieron un grupo de células sanas y otro de células tumorales e intercambiaron los núcleos entre ellas:
- Núcleos tumorales trasplantados a citoplasmas sanos y núcleos de células sanas trasplantados a citoplasmas tumorales, para ver cuáles seguían siendo sanas y cuáles tumorales.
- El resultado: - Los núcleos tumorales trasplantados a citoplasmas sanos daban como resultado células sanas. - Los núcleos sanos trasplantados a citoplasmas tumorales daban como resultado células tumorales.
- Por lo tanto, el problema no radicaba en el núcleo, sino en el citoplasma, lugar de residencia de las mitocondrias, de las membranas celulares y de otros sistemas y organelas involucrados en el metabolismo celular.

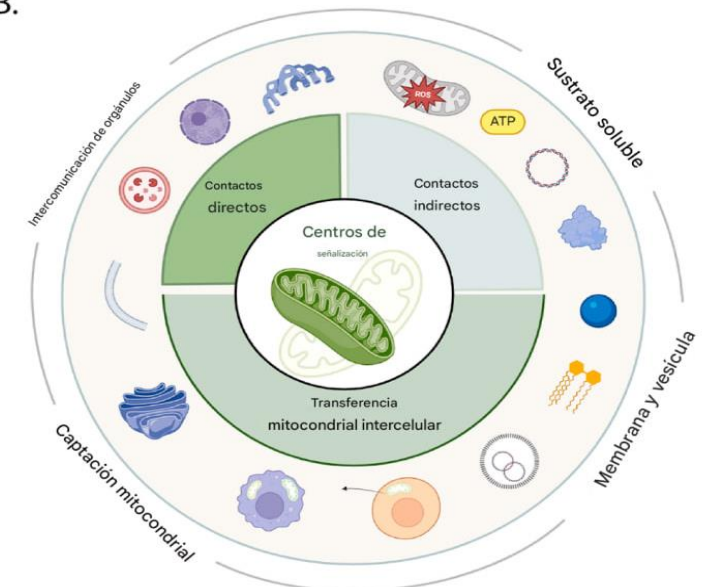
Mitocondria y función inmune

- **Las mitocondrias comparten una estructura similar a la inmunidad innata.** Esta similitud subraya un proceso complejo: recibir señales de entrada, procesarlas, generar respuestas y señales de salida, y finalmente neutralizar las amenazas.
- Las mitocondrias son centros de señalización y facilitan la transducción de señales mediante contactos indirectos, contactos directos y transferencia intercelular entre mitocondrias.
- La señalización indirecta implica la recepción o liberación de sustratos solubles, así las mitocondrias pueden detectar o modular remotamente la señal, que puede ser intracelular o intercelular. Con sustratos como mtROS, metabolitos, ADNmt, cardiolipina y péptidos, respuesta a la proteína desplegada mitocondrial (mtUPR), ATP, factor de transcripción A mitocondrial (TFAM), citocromo c, Ca_2 y hierro mitocondriales.
- En cambio, la señalización directa regulada por las mitocondrias es más específica e implica una regulación a corto plazo.
- Esta se caracteriza principalmente por seis tipos de comunicación interorgánular, incluyendo la comunicación mitocondria-RE, que media la respuesta inmunitaria innata, así como la comunicación mitocondria-retículo sarcoplásmico, la comunicación mitocondria-núcleo, la comunicación mitocondria-Golgi, la comunicación mitocondria-membrana plasmática y la comunicación mitocondria-lisosoma.
- Esta capacidad multifacética de señalización destaca el **papel crucial de las mitocondrias en la comunicación celular y los mecanismos de respuesta, así como sus funciones integrales dentro de la inmunidad intracelular.**

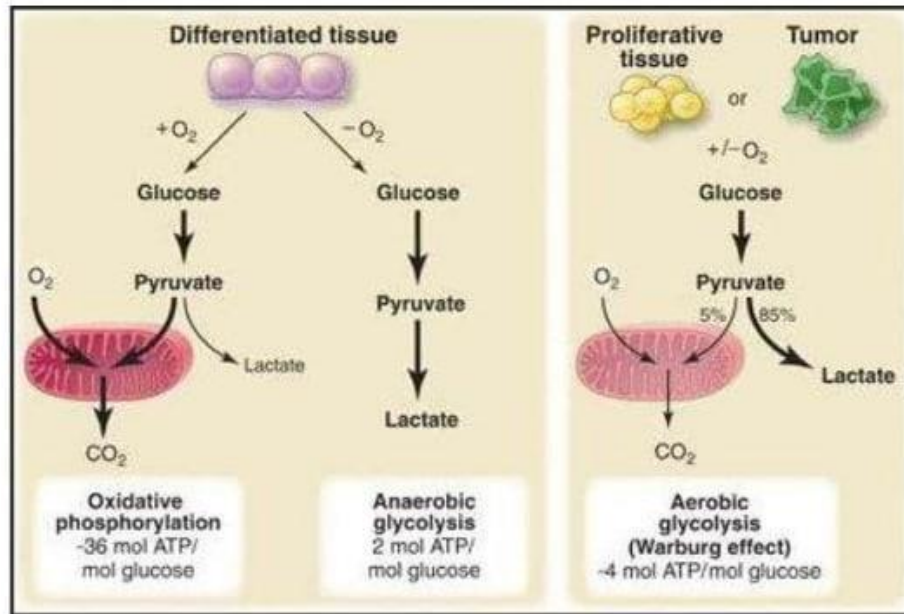
Estructura similar entre las células inmunitarias y los órganos inmunitarios



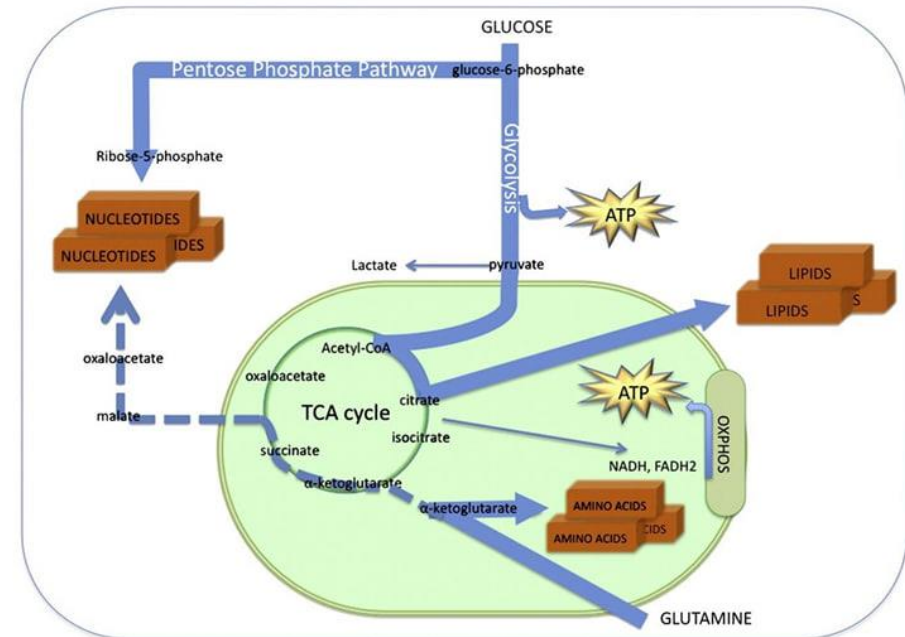
B.



EL EFECTO WARBURG



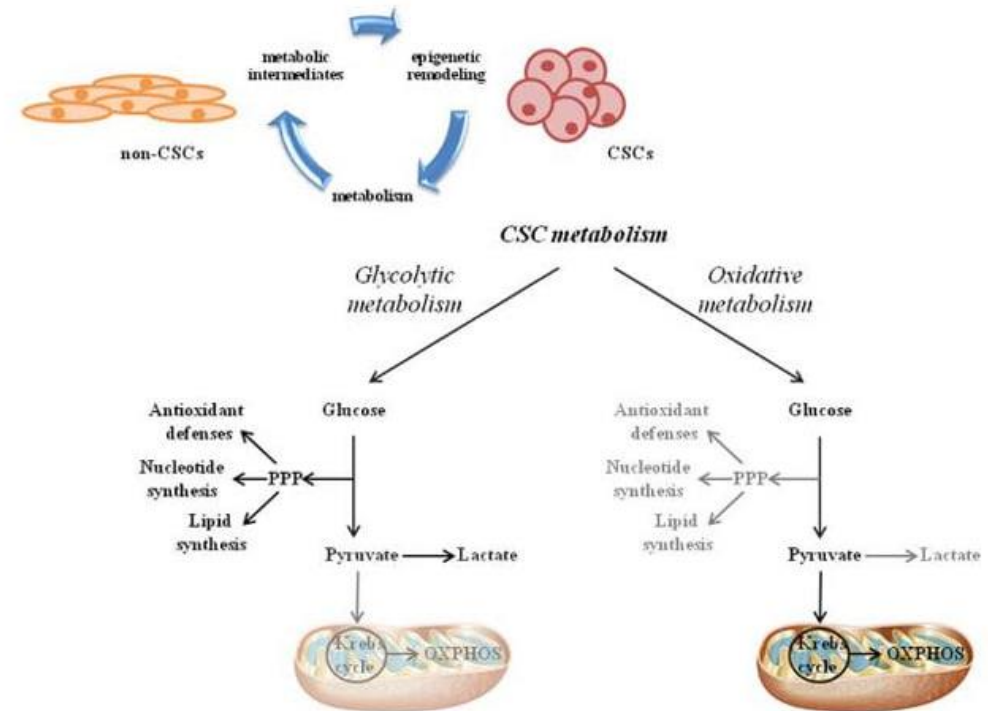
Comparación entre metabolismo de la glucosa en células diferenciadas y en tejidos proliferativos/neoplasias. [Fuente](#)



Esquema de funcionamiento metabólico de una célula tumoral (muy similar a la de otras células que necesitan proliferar, como del sistema inmune activado o embrionarias): exacerbación de vía de las pentosas fosfato, ciclo de Krebs truncado (que explicaremos más adelante), enfocado en el anabolismo y no en la obtención de energía, que reside sobre todo en la fermentación del piruvato en el citosol. [Fuente](#).

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

- La mitocondrias tumorales están dañadas de diversas formas:
- Unas aparentes y demostrables que impiden la utilización del oxígeno en la cadena de transporte.
- Otras sutiles como el daño a la cardiolipina de la membrana mitocondrial por peroxidación. En este caso sigue consumiendo O₂ pero no puede utilizarse para producir energía y precisa de la fermentación.
- Sin embargo, las células madre tumorales (CSC) tienen un metabolismo pulsátil.

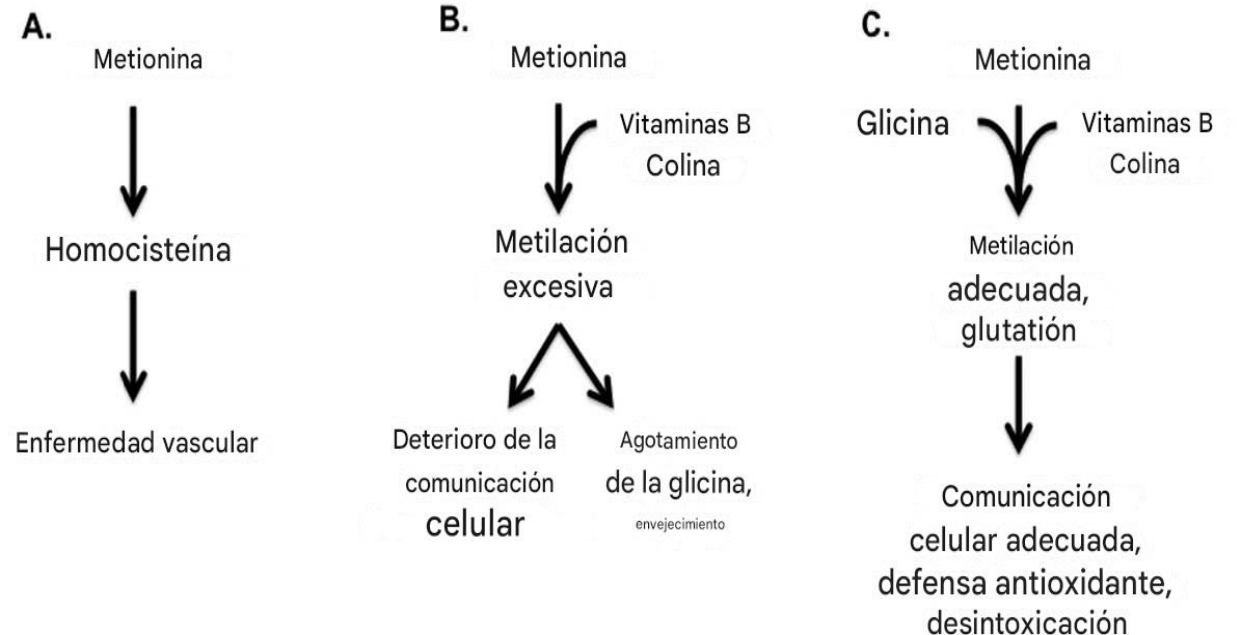


Potencial metabolismo 'pulsátil' de las CSC, que varía entre fermentación y oxidación, lo cual implicaría mitocondrias y cadena de transporte de electrones hasta cierto punto sanas.

[Fuente](#)

El efecto Hoffman

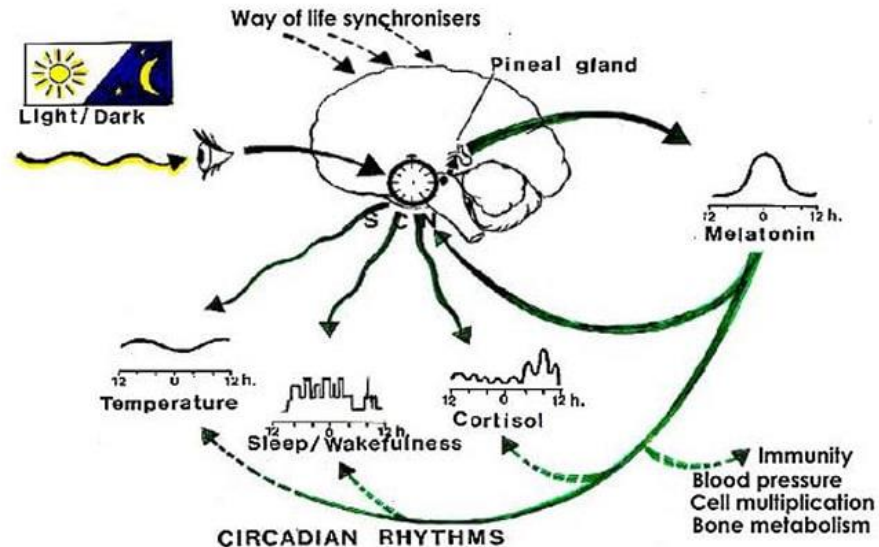
- Consiste en la utilización de grandes cantidades de metionina por el tumor (procesos de transmetilación)
- Mayor importancia que el efecto Warburg (comprobado en PET)
- Los reguladores de una correcta dieta cetogénica serían la metionina y la colina:
doi: [10.1016/j.molmet.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.07.003)
- **La metionina y la colina regulan el fenotipo metabólico de una dieta cetogénica**
- Nuestros resultados indican que la restricción de colina y metionina en lugar de la restricción de carbohidratos subyace a muchos de los efectos metabólicos de la dieta cetogénica.
- Control proteico de la dieta.
- Suplementación con Gly.



Importancia de la dieta

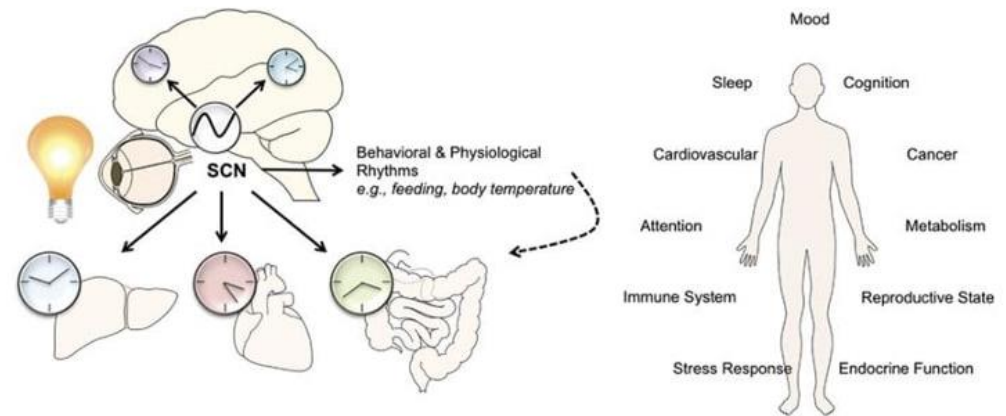
- Glucolisis y glutaminolisis.
- El ayuno presenta ventajas específicas: AUTOFAGIA
- Restricción de glucosa (dieta cetogénica).
- Otras dietas que imitan al ayuno: Valter Longo se basa en restricción proteica, especialmente favorable en inmunoterapia y reprogramación de TAM.
- Restricción de metionina - homocisteína
- Ratio gly/met:
 - Sistema inmune
 - Matriz extracelular
- AA beneficiosos, gly, Arg, Tau, lys.
- La dieta y el peso saludable son medios establecidos para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer.
- Sin embargo, el impacto de las modificaciones de la dieta en el microambiente tumoral (TME) y la inmunidad antitumoral no está bien definido.
- Los macrófagos inmunosupresores asociados a tumores (TAM) se asocian con malos resultados clínicos y son potencialmente modificables mediante intervenciones dietéticas.
- Probamos la hipótesis de que la restricción de proteínas en la dieta modifica la función de los macrófagos hacia los fenotipos antitumorales.
- doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0980](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0980)
- **La restricción de proteínas en la dieta reprograma los macrófagos asociados a tumores y mejora la inmunoterapia**

PAPEL DE LA MELATONINA versus cortisol



Regulación circadiana de la melatonina, que interviene a su vez en la regulación de otras hormonas y sistemas. [Fuente](#).

La melatonina es un potente regulador inmunitario: modula la producción de determinadas citoquinas y el fenotipo de las especies que las sintetizan, aunque la influencia es recíproca y determinadas citoquinas también modifican la secreción de melatonina ([estudio](#)).

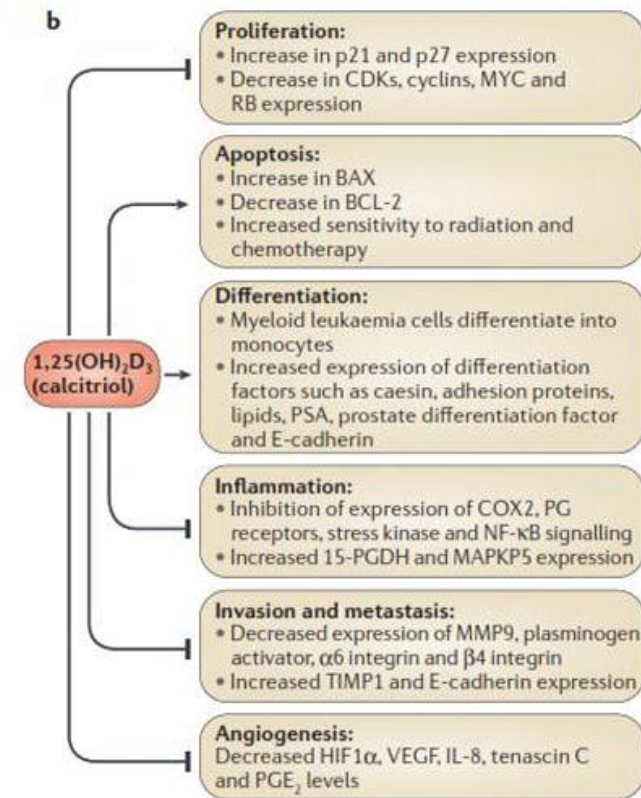


Consecuencias para la salud de una exposición aberrante a la luz. [Fuente](#).

Las luces intensas suprimen la producción de melatonina, pero también aquellas con rangos de colores típicas de la luz diurna, tendentes al espectro de frecuencias del color azul (y también verde). Las luces tenues de color anaranjado son las adecuadas. Por eso el uso en cuanto oscurece en el exterior de gafas blue-blockers, que filtran las frecuencias azules de la luz, podría ayudar de forma sencilla a mejorar la normalización endocrina que impacta en tantas dolencias ([estudio](#), [estudio](#)).

Cáncer y vitamina D

- Imprescindible para activación inmunitaria.
- Niveles sanguíneos entre 60 100ng/ml (80ng/ml media óptima)
- Acción múltiple del calcitriol intratumoral.
- Afecta a todas las fases de avance tumoral: Apoptosis, proliferación, diferenciación, inflamación, invasión, metástasis y angiogénesis.
- Sinergia con Vit A, K2, y Mg.



Potenciales mecanismos de acción antineoplásica del calcitriol. [Fuente](#)

Macrófagos y su fenotipo. GC-MAF

- La Vitamin D-binding protein (DBP o proteína unida a vitamina D), también conocida como globulina gc, es una proteína naturalmente promovida por los linfocitos T y B, perteneciente a la familia de las albúminas, que se asocia a la vitamina D y se encarga de llevarla a los tejidos.
- Una de estas globulinas gc podía transformarse, tras desglicosilación, en una MAF, o proteína activadora de macrófagos. Dicha activación consistía en exacerbar las cualidades antitumorales de los macrófagos, que se encargaría así de fagocitar las células neoplásicas.
- Yamamoto proponía que una de las formas mediante las cuales el tumor escapaba de la acción antitumoral del sistema inmune era mediante la síntesis en abundancia de la enzima Nagalasa (α -N-acetylgalactosaminidasa).
- Esta enzima desglicosilaba la proteína gc (DBP), que no podía convertirse en un factor activador de macrófagos (MAF) e inducía una potente inmunosupresión. Adicionalmente, parece estar involucrada en los procesos de degradación de la matriz extracelular que acompañan la invasión de las neoplasias malignas.
- La clave según su hipótesis consistía por tanto en reducir los niveles de Nagalasa y reactivar la faceta antitumoral de los macrófagos.
- Marco Ruggiero: **Mezcla de vitamina D3, ácido oleico y condroitina, más el fermentado de leche con calostro es, por tanto, una forma casera de reproducir los resultados del GC-MAF.**
- **Fotos: Dres Ruggiero y Bradstreet.**

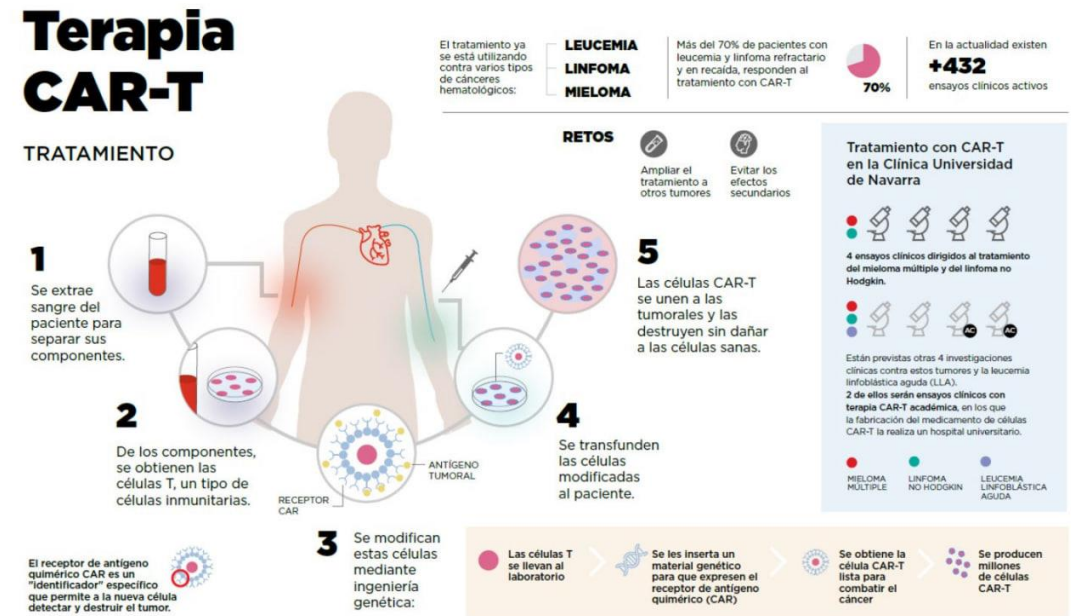


TIPOS DE TRATAMIENTO

- QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA
- ANTIMETABOLITOS
- INHIBIDORES ENZIMÁTICOS
- TRATAMIENTO HORMONAL
- INMUNOTERAPIA
- TERAPIA METABÓLICA
- TERAPIA DIETÉTICA
- SUPLEMENTACIÓN
- ESTILO DE VIDA
- ANTIPARASITARIOS
- OXIDANTES
- QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA

Terapia CART-T

- Linfocitos T del paciente modificados genéticamente en laboratorio.
- Pueden reconocer específicamente antígenos tumorales.
- Eficaz en algunas leucemias, linfomas y mielomas.
- Se suele combinar con quimioterapia ya que la modificación linfocitaria requiere varias semanas.
- No está exenta de complicaciones.



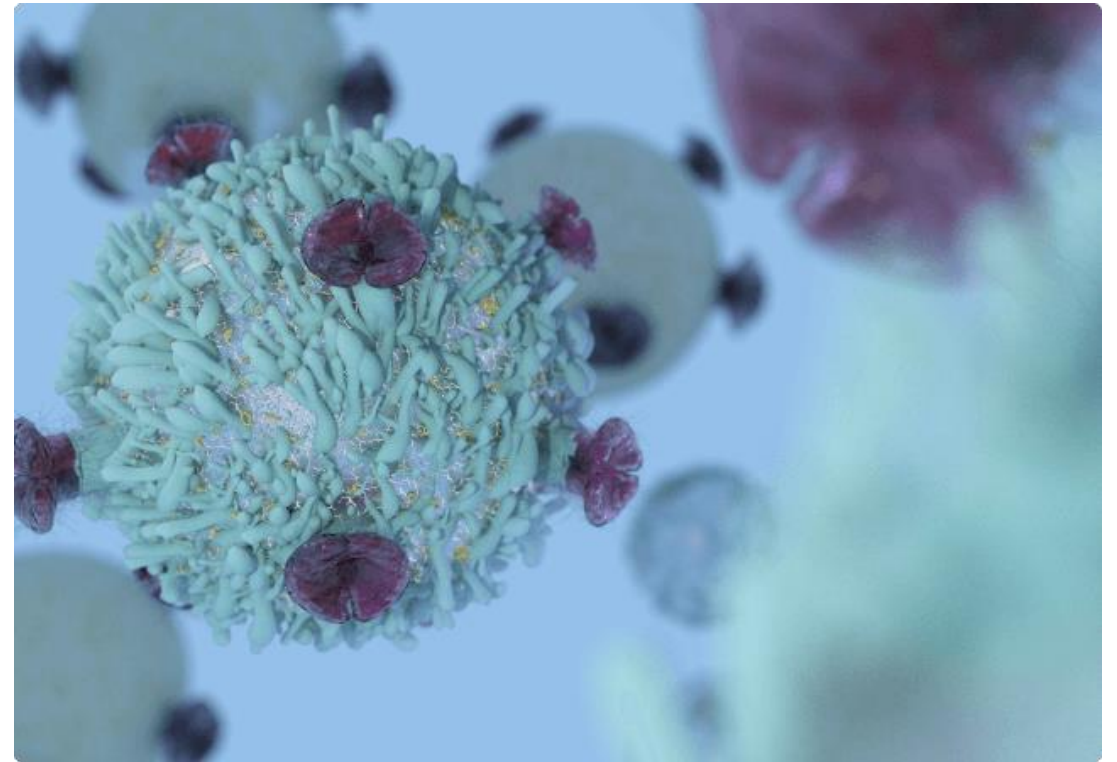
VIRUS ONCOLÍTICOS Y LA FIEBRE

- Los virus oncolíticos son virus (naturales o modificados en laboratorio) que atacan y destruyen células cancerosas sin dañar a las células sanas. Se replican dentro de las células tumorales hasta que las hacen estallar, liberando más virus y activando una respuesta inmunitaria contra el tumor. Esta terapia, también llamada viroterapia oncolítica, es un tipo de tratamiento dirigido que puede potenciar la efectividad de la quimioterapia y la radioterapia.
- ¿Cómo funcionan?
- Infección selectiva: El virus se dirige y entra en las células cancerosas.
- Replicación viral: Una vez dentro de la célula tumoral, el virus se multiplica.
- Oncólisis (ruptura de la célula): La célula cancerosa se rompe, liberando más virus para infectar otras células tumorales.
- Estimulación inmune: La ruptura de la célula y la liberación de su contenido alertan al sistema inmunitario, generando una respuesta que ayuda a combatir el cáncer.
- Tipos de virus oncolíticos:
 - Se utilizan tanto virus que se encuentran naturalmente en la naturaleza como aquellos modificados genéticamente en el laboratorio. Algunos ejemplos de virus probados o en estudio incluyen:
 - Adenovirus
 - Reovirus
 - Virus del herpes simple (con uno de estos, T-VEC, se aprobó el primer tratamiento de virus oncolíticos para el melanoma, llamado Imlygic®)
 - Virus vaccinia
 - **Virus del sarampión y otras enf. Infantiles.**



Virus oncolíticos

- Son virus que tienen afinidad por células cancerosas (sarampión, polio, herpes, adenovirus...)
- Acción: (ej. RIGVIR: ECHO-7)
<https://youtu.be/QL3exomaMUg>
 - Primero, producen citotoxicidad anticancerígena directa.
 - Segundo, generan una respuesta inmunitaria mediada por el propio sistema inmunológico del paciente contra las células cancerosas que expresan antígenos virales, convirtiendo la infección viral en terapéutica.
- Los virus oncolíticos pueden combinarse con tejido tumoral criopreservado y luego utilizarse para producir autovacunas.
- El virus oncolítico puede inyectarse vía I.V. o directamente en el tejido tumoral.



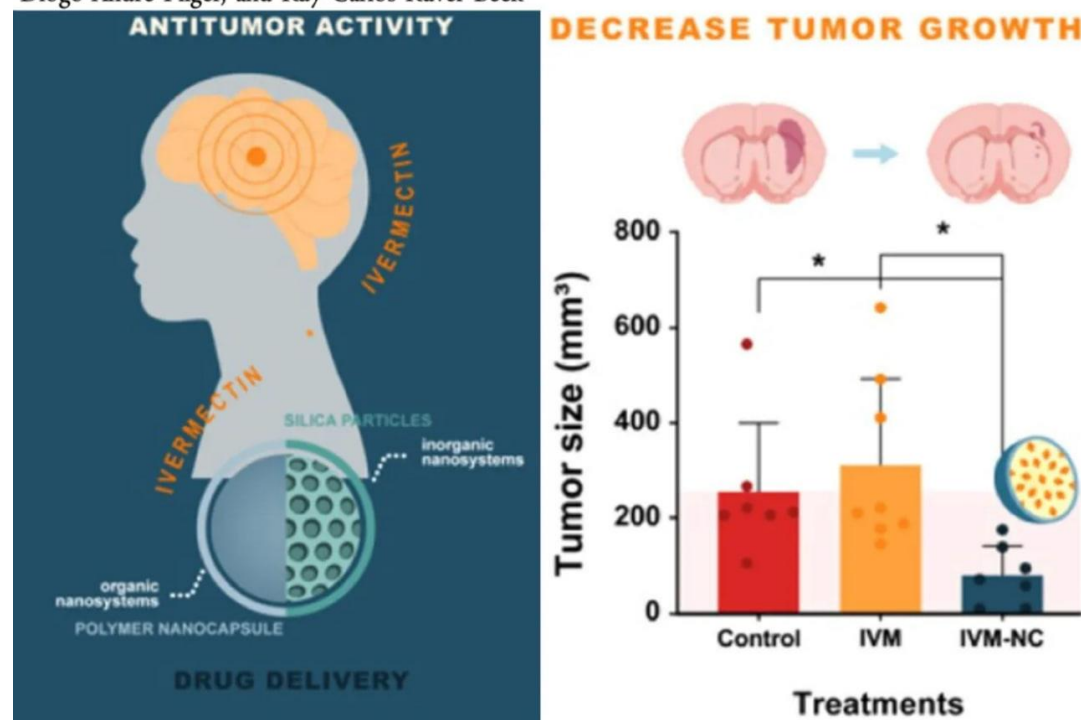
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsbiomaterials.5c00642>

- Un estudio preclínico demuestra que las nanocápsulas de Ivermectina intranasal reducen de forma segura el glioblastoma en modelos animales con dosis inferiores a la dosis antiparasitaria aprobada para humanos
- El volumen del tumor se redujo en aproximadamente un 70 % en comparación con los controles no tratados (79 mm³ frente a 254-277 mm³).
- El tratamiento también redujo la necrosis, el edema y la proliferación vascular, lo que indica tumores menos invasivos y agresivos.
- No se observó toxicidad: histología normal del hígado, los riñones, la sangre y los pulmones; peso corporal sin cambios durante todo el tratamiento.
- Otras formulaciones (ivermectina libre y partículas a base de sílice) no mostraron una reducción significativa del tumor, lo que destaca el papel clave de la administración de nanocápsulas para la orientación al cerebro
- Estos hallazgos concuerdan con los 14 mecanismos anticancerígenos distintos de la Ivermectina resumidos por [Yuwen et al.](#), que abarcan la inhibición de la señalización oncogénica (YAP1, Wnt-TCF, Akt/mTOR, EGFR/NF-κB, MAPK), la inducción del estrés mitocondrial y oxidativo, la modulación de los canales iónicos y la supresión tanto de las células madre cancerosas como de la transición epitelial-mesenquimal (EMT).



Intranasal Delivery of Ivermectin Nanosystems as an Antitumor Agent: Focusing on Glioma Suppression

Maiara Callegaro Velho, Valeria Luiza Winck, Camila da Silveira Mariot, Juliete Nathali Scholl, Augusto Ferreira Weber, Rita de Kássia Souza, Fernanda Visioli, Fabrício Figueiró, Monique Deon, Diogo André Pilger, and Ruy Carlos Ruver Beck*



Antiparasitarios

- **Albendazol** parece tener una mayor capacidad para evitar mutirresistencia a la quimioterapia e incrementar su potencial terapéutico, y hace sinergia con virus oncolíticos, pero no es muy sencillo de conseguir, no sirve contra tumores cerebrales y tiene potenciales efectos mielosupresores
- **Fenbendazol** es sencillo de conseguir y tiene bajo costo y amplia eficacia tumoral, pero tampoco sirve contra tumores cerebrales.
- **Mebendazol** tiene probablemente el mayor potencial, y es el indicado para tumores cerebrales, pero no es tan sencillo y barato de conseguir como Fenbendazol.

Aceites esenciales

- Se obtienen por destilación de diversas plantas
- Contienen moléculas bioactivas (aldehídos, fenoles...)
- Muchos tienen actividad antifecciosa, antiinflamatoria y parasitocida.
- Pueden sustituir a los antiparasitarios usados contra el cáncer (ivermectina, fenbendazol, ciclosumida)



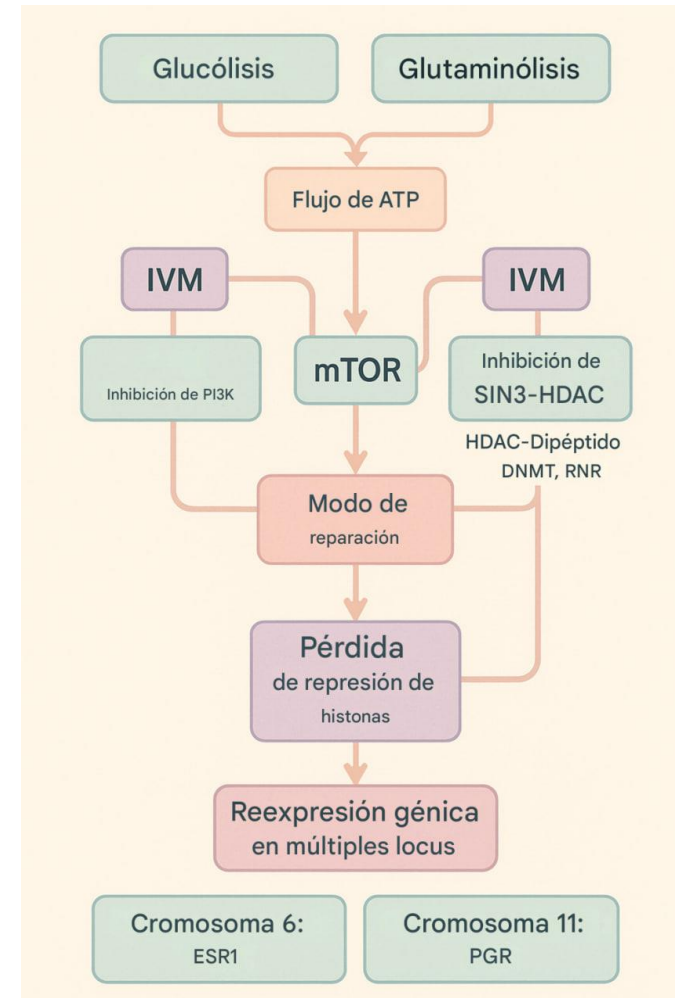
NECESIDAD DE COMBINACIÓN: SINERGIA

- Es decir, cuando dos acciones aplicadas a la vez tienen efectos mucho mayores que la suma de sus efectos por separado.
- Si el cáncer se desarrolla en un organismo estableciendo una relación parasitaria, extrayendo recursos de él, parece lógico que lo primero que hagamos sea fortalecer el cuerpo sano con acciones globales para que se resista a proporcionarle dichos recursos.
- Si luego diseñamos diferentes ataques locales al tumor, basados en diferentes debilidades que hemos detectado en su metabolismo, sumaremos sinérgicamente.

Reestructuración génico-metabólica:

<https://www.airmidbiogenetics.com/gene-reprogramming-paper>

- La interacción entre los procesos metabólicos y bioquímicos, y las modificaciones epigenéticas es crucial para cambios efectivos en la expresión génica en humanos.
- Este método integral no solo facilita la reprogramación genética, sino que también ofrece una prometedora vía para intervenciones terapéuticas en trastornos endocrinos y degenerativos. Al crear un entorno metabólico propicio, este enfoque mejora la estabilidad y la eficacia de las modificaciones epigenéticas, lo que podría conducir a resultados terapéuticos más fiables y duraderos, y, lo que es más importante, a evitar una respuesta genética o inmunitaria aberrante.
- **Figura** : Inhibición de la glucólisis-glutaminólisis → presencia de alfa-cetoglutarato que desreprime las histonas, induce la desmetilación del ADN, inhibe PI3K, estabiliza mTOR → IVM inhibe SIN3-HDAC, PI3K para converger en la pérdida de represión y la activación del gen ESR1/PGR



Ejemplo de tratamiento

- Ayuno inicial seguido de dieta cetogénica para disminuir la glucolisis/glutaminolisis.
 - Suplementar con:
 - Niclosamida: inhibición células madre tumorales (recidivas y metástasis)
 - Ivermectina: inhibición crecimiento tumoral.
 - Berberina: inhibición glutamato vía canales de Ca^{++} (aumento ATP)
 - EGCG (té verde): acción inmunoterapéutica anti PDL1 (act. cels T)
 - Vit D: acción inmunomoduladora y citoprotectora, antimetástasis.
- <https://oncologiametabolica.com/>

Gracias

Alfonso Fernández

Oncología Metabólica

<https://oncologiametabolica.com>

La revolución terapéutica colaborativa

Una comunidad pionera en el diseño empírico colectivo de terapias combinadas, con un enfoque metabólico, para mejorar radicalmente el tratamiento.