

[Saltar al contenido principal](#) [Ir al artículo](#)

•
Vacunas contra el COVID-19 basadas en ARNm del vector adenoviral y del SARS-CoV-2: posible integración en el genoma humano: ¿se expresan los genes adenovirales en vacunas basadas en vectores?

- [Ver PDF](#)
- [Descargar edición completa](#)

Investigación de virus
[Volumen 302](#), septiembre de 2021, 198466

Enlaces de autor [abrir panel de superposición](#) [Walter Doerfler^{ab}](#)

[Mostrar más](#)

Contorno

Compartir

Citar

<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198466> [Obtener derechos y contenido](#)

Bajo una [licencia](#) Creative Commons

Acceso abierto

Resúmenes

•

Esta breve revisión se presentó aquí para facilitar una discusión independiente y más equilibrada sobre los riesgos potenciales debido a la presencia de ADN del vector de adenovirus (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik V y otros) o ARN del SARS-CoV-2 (BioNTech / Pfizer, Moderna) en vacunas que se supone que protegen contra covid-19. Por supuesto, las inyecciones de vacunas basadas en vectores en el músculo deltoides humano es un asunto diferente a los eventos fortuitos raros que conducen a eventos de recombinación entre ADN extraños y humanos en sistemas experimentales como se describió anteriormente. Además,

ni el tipo ni la frecuencia de las consecuencias de los eventos raros de integración de vectores pueden evaluarse de manera realista en la actualidad. Los resultados recientemente publicados sobre los beneficios de la protección contra el Covid-19 que ofrecen las vacunas BioNTech/Pfizer son alentadores [Dagan et al. 2021]. Por supuesto, el jurado aún está deliberando sobre si alguna de las vacunas protegerá contra las nuevas variantes más peligrosas del SARS-CoV-2 del Reino Unido, Sudáfrica, Brasil y variantes desconocidas que podrían surgir en el futuro dados los niveles mal controlados de replicación viral en todo el mundo. Por último, ignoramos la protección de las vacunas contra el desarrollo de síntomas prolongados y de inicio tardío de Covid-19.

- La información presentada en esta revisión ayudará a los futuros vacunados a sopesar una evaluación de riesgo versus beneficio, a saber, los eventos de integración del vector de adenovirus o del ADN de transcripción inversa del ARN del SARS-CoV-2 a baja frecuencia versus la eficacia y protección de la vacuna, con suerte, alta. Además, dado que la infección por SARS-CoV-2 por sí sola puede asociarse con la integración de transcripciones inversas del ARN viral [Zhang et al, 2020], esta serie de eventos podría volverse ineludible en cualquier infección por SARS-CoV-2. Por último, la medida en que los productos genéticos adenovirales podrían coexpresarse con la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 tras la inyección de la vacuna vectorial en los músculos deltoides humanos sigue sin investigarse. En la actualidad no podemos medir sus posibles efectos sobre el organismo humano, si realmente se expresan. Las oportunidades y los riesgos, ambos al mismo tiempo, permanecen más allá de nuestras expectativas de controles absolutos porque la vida y la evolución probablemente se han basado en "mecanismos de azar" desde el principio. Las observaciones clínicas sobre los resultados positivos de larga duración de las pruebas rt-PCR que implican la integración del ADN del SARS-CoV-2 en el genoma humano en el curso de algunos casos de Covid-19, hacen que las aprensiones sobre los eventos de integración asociados a la vacuna sean poco realistas, en comparación con los beneficios esperados por la vacunación contra Covid-19. La población humana de 2021 se enfrenta a una crisis biomédica de dimensiones sin precedentes en los últimos tiempos y tendrá que aceptar las mejores contramedidas disponibles contra el Covid-19 del día: la vacunación.

Abstracto

Los vigorosos programas de vacunación contra el Covid-19 causante del SARS-CoV-2 son la principal oportunidad para combatir esta terrible pandemia. Las vacunas administradas actualmente dependen de vectores de ADN de adenovirus o de ARNm del SARS-CoV-2 que podrían transcribirse inversamente en ADN, aunque con poca frecuencia. En algunas sociedades, las personas se han sensibilizado contra los posibles efectos secundarios a corto o largo plazo del ADN extraño que se inyecta en los seres humanos. En mi laboratorio, el destino del ADN extraño en células y organismos de mamíferos (humanos) se ha investigado durante muchos años. En esta revisión, se presentará un resumen de los resultados obtenidos. Esta sinopsis se ha puesto en el contexto evolutivo de las inserciones de retrotransposones en genomas prehumanos hace millones de años. Además, se describirán estudios sobre el ADN basado en vectores de adenovirus, sobre el destino del ADN ingerido en alimentos, así como la persistencia a largo plazo del ARN/ADN del SARS-CoV-2. La integración real de las moléculas de ADN viral y del ADN del vector de adenovirus probablemente serán eventos fortuitos cuya frecuencia y consecuencias epigenéticas no pueden evaluarse con certeza. La revisión también aborda los problemas de la expresión génica adenoviral restante en vectores basados en adenoviral y su papel en los efectos secundarios de las vacunas. Eventualmente, se reducirá a sopesar los posibles riesgos de las inserciones genómicas de ADN extraño asociado a la vacuna y los niveles desconocidos de expresión génica adenoviral transportada por vectores frente a la protección contra los peligros de Covid-19. Una decisión a favor de la vacunación contra la enfermedad potencialmente mortal parece prudente. Informar al público sobre las complejidades de la biología será una guía confiable cuando tenga que tomar decisiones personales sobre las vacunas.

- **Anterior**
- **Próximo**

Palabras clave

Integración del ADN del adenovirus en los genomas de los mamíferos

integración del ADN del vector de adenovirus en el genoma humano

expresión de genes adenovirales en el ADN vectorial

VACUNAS contra el ADN del vector de adenovirus y arn del SARS-CoV-2

consecuencias epigenéticas de la integración de ADN extraño

1. Antecedentes

Varias de las vacunas actualmente aprobadas contra el SARS-Coronavirus-2 (AstraZeneca/Universidad de Oxford, Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 Vaccine y Sputnik V) se basan en vectores de ADN de adenovirus como portadores de la información genética de la glicoproteína espiga del SARS-COV-2. Las vacunas producidas por BioNTech/Pfizer o Moderna contienen el ARN mensajero (ARNm) para la síntesis de esta proteína. Tras la inyección de la vacuna, el ARNm desencadenará la síntesis de la proteína espiga viral en los vacunados directamente. Por lo tanto, el interés público en el destino del ADN extraño (adenoviral o TRANSCRITO INVERSAMENTE DEL SARS-CoV-2) en células y organismos de mamíferos (humanos) se ha vuelto agudo y generalizado. Las preocupaciones de las personas se han expresado en encuentros personales ocasionales como: "*¿la vacuna entra en mis genes*"? El autor sostiene el concepto de que el público tiene derecho a toda la información científica sobre estas cuestiones. El relato aquí presentado de trabajos experimentales previos sobre la integración del ADN extranjero y sus consecuencias proporcionará una actualización útil sobre estos temas de interés público. Esta sinopsis describe el destino del ADN extraño en las células de mamíferos, su posible integración en el genoma del huésped y las posibles consecuencias para las células transgenómicas ([Doerfler, 2000](#), [Doerfler et al., 2018](#)). Ante la pandemia mundial de SARS-CoV-2, esta información debe contrarrestarse con respecto a los beneficios de una vacuna basada en vectores de ADN de adenovirus o una vacuna de ARNm contra el Covid-19 potencialmente mortal (Enfermedad por coronavirus 2019). No hay evidencia de que los adenovirus humanos estén causalmente involucrados en la tumorigénesis humana, pero esta posibilidad tampoco puede excluirse categóricamente, en particular para las vacunas basadas en vectores.

Además, en los tumores de hámster inducidos por Ad12, la persistencia del genoma de Ad12 en las células tumorales no es necesaria para el mantenimiento del estado transformado de los tumores inducidos por Ad12 ([Kuhlmann et al., 1982](#)). Como se discute a continuación, los factores epigenéticos podrían desempeñar un papel importante en la tumorigénesis del adenovirus y para que su efecto domine, la persistencia prolongada del transgenoma no es esencial ([Doerfler et al., 2018](#), [Heller et al., 1995](#)).

Las posibles secuelas a largo plazo del ADN del vector adenoviral o la integración del ARN mensajero del SARS-CoV-2 transcrito inversamente para la funcionalidad y

supervivencia de las células transgénicas vectoriales no se pueden predecir con certeza en casos individuales. Sin embargo, en esta etapa de la pandemia de Covid-19, nuestras actividades tendrán que centrarse en combatir la pandemia con vacunas adecuadas y medidas terapéuticas futuras.

2. Antecedentes evolutivos: elementos transponibles en el genoma humano

Casi el 50% del genoma humano de 3×10^9 pares de nucleótidos representan elementos transponibles y el 8% constituyen genomas retrovirales endógenos. La importancia de este hecho genético no se ha reflejado activamente en la investigación en genética molecular. Aparentemente, una parte importante del genoma humano actual se ha insertado gradualmente durante los tiempos evolutivos mediante la integración de ADN extraño o de ADN retrotranscrito de genomas retrovirales de ARN. Análisis más recientes revelaron que los elementos repetitivos podrían ascender al 66%-69% del genoma humano ([De Koning et al 2011](#)). Las secuencias de ADN extraño se han inactivado con frecuencia a través de mecanismos epigenéticos, es decir, por metilación de ADN extraño y estrategias de metilación de histonas alteradas. Se estima que estos antiguos eventos de integración se remontan a hace > 60 a 70 millones de años, posiblemente más. Su existencia y extensión masiva apoyan la idea de que la inserción de ADN extraño en genomas establecidos fue facilitada por un mecanismo elemental que surgió en los primeros tiempos evolutivos y muy probablemente ha desempeñado un papel importante en la conducción de la evolución. Incluso hoy en día, partes seleccionadas de estas integraciones antiguas se pueden transcribir, y hay diferencias interindividuales en cuanto al alcance de sus niveles de expresión. Además, los elementos reguladores presentes en los elementos retrovirales endógenos y los sitios de reconocimiento para las interacciones ADN-proteína cumplen funciones que son poco conocidas. Su importancia para el organismo humano sólo puede ser especulada. Algunas partes de las secuencias retrovirales endógenas pueden sobreexpresarse en tumores humanos y enfermedades autoinmunes, así como en infecciones virales, incluidas las del SARS-CoV-2. Existe evidencia de que los elementos retrovirales endógenos se desregulan durante el envejecimiento. Recientemente se ha presentado una visión general sobre la biología de estas secuencias que a menudo se han subestimado erróneamente como *ADN basura* ([Geis y Goff, 2020](#)).

3. Sinopsis de análisis anteriores

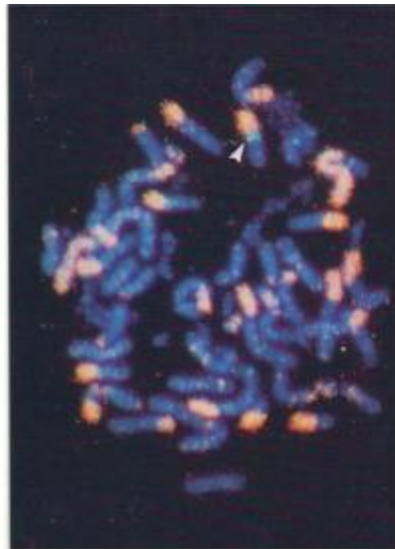
El trabajo en y con vectores de adenovirus se basa en la afirmación no probada de que estos vectores son seguros porque el ADN del adenovirus "no se integraría" en los genomas de las células receptoras. No hay evidencia sólida para esta interpretación. Por

lo tanto, la siguiente sinopsis de nuestro trabajo y el de otros discrepa con esta noción ([Doerfler et al., 1984](#)). Los problemas encontrados en los procedimientos terapéuticos génicos del pasado ([Samanathan et al, 2020](#)) y actualmente con las vacunas contra el SARS-CoV-2 basadas en vectores de adenovirus requerirán una reevaluación exhaustiva de los inconvenientes que conllevan los sistemas vectores de adenovirus. Por supuesto, el destino del ADN adenoviral intacto y el del ADN vectorial parcialmente defectuoso es diferente en algunos aspectos, aunque ambos están sujetos a los mismos mecanismos de recombinación integrativa celular. Además, las cantidades de ADN del vector de adenovirus administradas en los programas de vacunación (alrededor de 2,5 μ) son más bajas que las de los procedimientos de terapia génica. Se cree que el ADN del vector de adenovirus llega principalmente a las células del hígado ([Stephen et al, 2010](#)) y probablemente ingresa también a las células del sistema inmunológico.

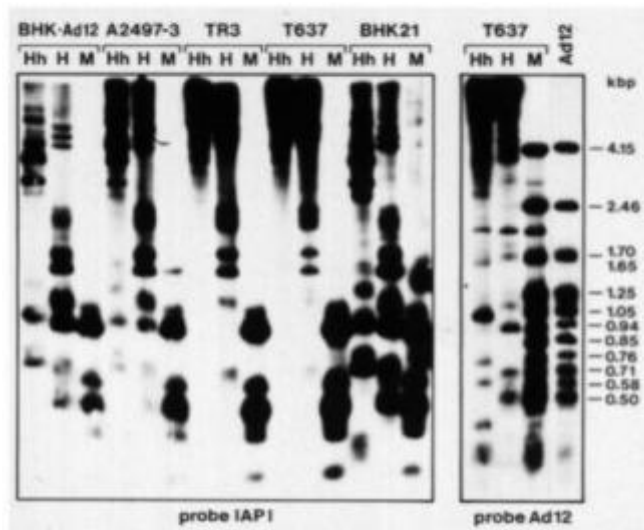
3.1. Genomas de adenovirus tipo 12 en tumores de hámster y células transformadas

-

El adenovirus humano tipo 12 (Ad12) induce neoplasias neuroectodérmicas primitivas en el 70 al 90% de los hámsteres sirios recién nacidos inoculados por virus, *Mesocricetus auratus* ([Trentin et al. 1962](#); [Hohlweg et al. 2003](#)). El ADN de Ad12 en la línea celular T637 del tumor de hámster inducida por Ad12 se integró mediante recombinación heteróloga en 10 a 12 copias, con frecuencia en un sitio genómico seleccionado al azar (**Fig. 1A**, flecha verde, blanca). Sin embargo, no hay evidencia de que ninguno de los adenovirus humanos esté implicado en la tumorigénesis humana.



A



B

1. [Descargar](#) : Descargar imagen de alta resolución (564KB)
2. [Descargar](#) : Descargar imagen a tamaño completo

Figura 1. La inserción de ADN extraño en el genoma del hámster altera los perfiles de metilación del ADN celular en las ~ 900 copias de secuencias de retrotransposones IAP . Los patrones de metilación alterados se mantienen incluso después de la pérdida de los transgenomas.

[A] La hibridación in situ del núcleo de células de hámster transformadas en Ad12 de una célula T637 visualiza alrededor de 10 a 12 copias de ADN Ad12 integrado cromosómicamente (sonda de ADN Ad12, flecha verde y blanca); Sonda IAP (rosa) ~ 900 copias de genomas de retrotransposones de partículas intraisternales A que se encuentran con frecuencia en brazos cortos de cromosomas de hámster; Tinción DAPI (azul) del ADN celular.

[B] Hibridación de Southern blot de ADN de (derecha a izquierda) Ad12 (adenovirus humano tipo 12); T637 (células de hámster BHK21

transformadas en Ad12); BHK21 (línea celular de riñón de hámster bebé); T637; TR3 (un reversor de la línea celular T637 cuyo genoma había perdido todas las 10 a 12 copias integradas del genoma viral originalmente (confirmadas por PCR); A2497-3 es una línea celular de hámster transformada en Ad12 diferente de las células T637; BHK·Ad12, BHK21 células de hámster infectadas abortivamente con Ad12 ([Doerfler, 1969](#), [Hochstein et al., 2008](#)). Las ³² sondas de hibridación de ADN marcadas con P se designaron en la parte inferior del electroferograma, Ad12 o IAP (de derecha a izquierda). Los niveles de metilación del ADN CpG en las diferentes muestras de ADN se evaluaron mediante escisión diferencial con secuencias de restricción sensibles a la metilación (HpaII, HhaI) o insensibles a la metilación (MspI): MspI escinde secuencias 5'-CCGG-3' y 5'-C^mCGG-3' (insensible a la metilación), HpaII y HhaI (sensible a la metilación) **no cortan** 5'-C^m Sitios CGG-3'. Los resultados documentan distintos aumentos de secuencias metiladas de CpG en las líneas celulares transgénicas Ad12 T637 y A-2497-3, como lo demuestran las grandes cantidades de ADN IAP hpaII y HhaI sin cortar (parte superior de la pantalla). La línea celular revertida TR3, derivada de células T637, también muestra un aumento de la metilación del ADN IAP, aunque había perdido todas las copias de los transgenomas Ad12 (PCR confirmada). Aparentemente, el efecto epigenético (aumento de la metilación del ADN IAP) de la inserción de transgenes en el ADN retrotransposón IAP persistió incluso después de la pérdida de los transgenes que habían provocado los efectos trans epigenéticos. Estas cifras fueron tomadas de ([Heller et al., 1995](#)).

•

En 58 tumores de hámster inducidos independientemente por Ad12, se integraron múltiples copias de ADN viral en un sitio de integración celular elegido al azar, aunque las ubicaciones genómicas de estos sitios difirieron entre los tumores individuales de origen clonal. En dos tumores adicionales, las integraciones de ADN Ad12 se localizaron cada una en dos sitios diferentes en el genoma de la célula tumoral. En cada tumor, el ADN Ad12 integrado se había vuelto *de novo* metilado con CpG ([Hilger-Eversheim y Doerfler, 1997](#)).

•

En los análisis de células tumorales de hámster transformadas por adenovirus o inducidas por Ad12 se puso en la clonación molecular y la secuenciación de numerosos sitios de unión entre el ADN de adenovirus integrado y el ADN celular adyacente para determinar la vinculación covalente entre el ADN viral y celular de los integradores ([Deuring et al., 1981a](#); [Stabel, Doerfler,](#)

1982; [Gahlmann et al. 1982](#); ([Deuring y Doerfler, 1983](#))[Doerfler et al., 1984](#), [Schulz et al., 1987](#)). El mecanismo de inserción parecía similar o idéntico al de la recombinación no homóloga. Existían homologías de secuencia cortas, a menudo irregulares, entre el termini del ADN del adenovirus y la secuencia celular dirigida en los sitios contiguos de inserción. En algunos casos, la secuencia de ADN celular receptor adyacente al ADN viral integrado fue transcripcionalmente activa ([Schulz et al. 1987](#)). En un estudio piloto, la recombinación insercional entre ADN virales y celulares se reconstruyó en un sistema libre de células a partir de extractos nucleares de hámster mediante el uso de una secuencia de ADN celular previa a la inserción previamente identificada y segmentos terminales de ADN de adenovirus como socios de recombinación ([Jessberger et al. 1989](#)). Los productos de recombinación se analizaron al volver a clonar a partir de la reacción y mostraron características similares a las de las células transformadas por adenovirus ([Tatzelt et al. 1992](#)).

3.2. Un sistema modelo para estudiar la integración del ADN de Ad12 en células de hámster infectadas abortivamente

-

El sistema tumoral Ad12-hámster fue reconocido en ese momento como un modelo poderoso para investigar las interacciones entre las células huésped Ad12. Ad12 infecta las células de hámster de forma abortiva con un bloqueo completo de la replicación del ADN viral y una escasez de genomas virales que llegan a los núcleos de las células ([Doerfler, 1969](#); [Zock y Doerfler, 1990, 1995](#); Hochstein et al., 2008]. Por lo tanto, debido a este bloqueo en la replicación del ADN viral y la expresión génica tardía, Ad12 fue incapaz de replicarse en las células de hámster, lo que cumplió una condición previa esencial para la integración del ADN viral y la tumorigénesis. En una serie de experimentos modelo [Doerfler, 1968, 1970], las células de hámster con ADN celular premarcado con 5-bromodeoxuridina (5-BU) fueron infectadas con enormes inóculos de ³virus Ad12 marcados con H-timidina-ADN. Por centrifugación alcalina (pH >13) del gradiente de densidad flotante de equilibrio CsCl, el ADN Ad12 ligero y el ADN celular pesado marcado con 5-BU podrían separarse físicamente. A partir de aproximadamente 12 h después de la infección, ³Ad12 marcado con H-timidina-ADN comenzaron a cambiar de la posición de densidad ligera del ADN Ad12 a la posición del ADN celular pesado, y progresivamente con el tiempo después de la infección. La autenticidad Ad12 del ADN desplazado por densidad se determinó mediante hibridación ADN-ADN. Además, el tratamiento ultrasónico del ADN de las células de hámster infectadas

con Ad12 interrumpió el enlace alcalino estable (pH 13) entre el ^{ADN}de hámster celular pesado marcado con 3 H-timidina Ad12 y 5-BU. El ^{ADN}Ad12 marcado con 3 H luego se reubicó en o cerca de la posición de densidad viral, lo que indica que el ADN Ad12 marcado con 3 H se liberó de su enlace al ADN celular pesado 5-Bu. Estos resultados fueron los primeros en documentar la integración recombinatoria entre Ad12 y los ADN de células de mamíferos ([Doerfler, 1968, 1970](#)).

3.3. ¿Qué sucede en las células humanas infectadas productivamente por adenovirus?

-

Se investigaron infecciones de células humanas con adenovirus tipo 2 (Ad2) o Ad12. Existe evidencia de que el ADN del adenovirus humano es capaz de recombinarse con el ADN celular también en células humanas infectadas productivamente, aunque las integraciones verdaderas son difíciles de documentar ya que ninguna de las células humanas infectadas sobrevive a infecciones productivas por adenovirus. Una forma de sedimentación rápida, pH >13 estable alcalino del ADN viral, presuntos recombinantes entre el adenovirus y los ADN celulares, se documentó mediante experimentos secuenciales de hibridación ADN-ADN, primero para el ADN Ad12 auténtico seguido de la hibridación al ADN celular humano ([Schick et al. 1976](#)).

-

Además, en células humanas infectadas con Ad12, se descubrió un recombinante simétrico de origen natural (SYREC) entre los 2.081 nucleótidos terminales izquierdos del ADN Ad12 y un palíndromo considerable de ADN celular, según lo documentado por los análisis de secuencia de nucleótidos. La presencia de la señal de empaquetamiento del adenovirus en el fragmento terminal de ADN Ad12 en la molécula híbrida facilitó la incapsidación en partículas virales. Este hallazgo prestó un apoyo inequívoco para la formación de recombinantes entre Ad12 y el ADN celular también en células humanas infectadas productivamente ([Deuring et al., 1981b](#), Deuring y Doerfler [1983](#)). La estructura de la molécula de ADN del palíndromo celular SYREC Ad12 sirvió como guía sobre cómo se debían construir moléculas de vectores de adenovirus sin intestino con altas cargas útiles.

-

En otros laboratorios, la evidencia de experimentos de hibridación *in situ* demostró que el ADN del adenovirus humano persistía en células adenoides humanas infectadas crónicamente ([Neumann et al. 1987](#)). Además, en las líneas

celulares de linfocitos humanos infectadas por adenovirus latentemente, los genomas de adenovirus también persistieron ([Zhang et al. 2010](#)). Sin embargo, en ninguno de los dos sistemas se investigó más a fondo el estado molecular de los genomas virales persistentes.

3.4. El ADN integrado de Ad12 se convierte en CpG metilado de novo – correlaciones inversas entre los niveles de metilación del ADN de Ad12 y las actividades genéticas de los genes virales

-

En las células tumorales de hámster inducidas por Ad12 y en las células de hámster transformadas en Ad2 o Ad12, el ADN viral integrado se vuelve *de novo* cpG-metilado en patrones específicos ([Sutter et al. 1978](#)) que tienden a propagarse a través de la integración viral de una manera específica ([Toth et al. 1989](#)). La demostración de correlaciones inversas entre los niveles de metilación del ADN y las actividades genéticas de regiones específicas de los genomas integrados de Ad2 o Ad12 se encontraban entre las primeras en la literatura y marcaron el comienzo de un compromiso a largo plazo de nuestra investigación para dilucidar las funciones biológicas de la metilación del ADN CpG en células de mamíferos ([Sutter y Doerfler, 1980](#); [Vardimon et al. 1980](#); [Doerfler, 1983](#)). Esta interrelación inversa entre el silenciamiento genético y los patrones específicos de metilación del promotor CpG se confirmó posteriormente en muchos sistemas eucariotas como de importancia general.

3.5. La metilación del promotor conduce al silenciamiento del promotor

-

En una serie de experimentos con diferentes promotores eucariotas y genes indicadores, documentamos que la metilación específica del promotor causó la inactivación de estos promotores ([Vardimon et al. 1982](#); [Kruczek y Doerfler, 1983](#); [Langner et al. 1984](#)). Además, los patrones específicos de metilación de CpG en genomas de mamíferos pueden interpretarse como señales para la inactivación de genes a largo plazo ([Doerfler, 1983](#); [2006](#)). Una descripción más detallada de esta investigación no se presentará aquí, porque transgrediría el alcance de esta revisión.

3.6. Consecuencias de la integración de ADN extraño para los genomas celulares

-

Se ha argumentado con frecuencia que la integración de ADN extraño en los genomas del huésped podría conducir a la interrupción de los genes en el cromosoma del huésped y, por lo tanto, podrían surgir mutaciones. Sin duda, esta es una posibilidad que se ha descrito en algunos casos. Sin embargo, teniendo en cuenta que el genoma humano lleva un 1,1% de exones, un 24% de intrones y un 75% de ADN intergénico (Venter *et al.* 2001), la integración de ADN extraño tiene una probabilidad de aproximadamente 1/100 de alcanzar genes funcionales. Por el contrario, en nuestros análisis de las consecuencias de la inserción de ADN extraño, hemos puesto énfasis en el papel de los efectos epigenéticos que involucran sitios cercanos y alejados del locus de integración (ver más abajo). Este aspecto de las secuelas de la integración de ADN extraño ha sido el tema de trabajos previos de nuestro laboratorio (Heller *et al.* 1995; Weber *et al.* 2015, 2016; Doerfler *et al.* 2018).

En los sitios de inserción de ADN viral, el nivel de metilación del ADN CpG en el ADN celular adyacente disminuyó. Por lo tanto, la integración de ADN extraño fue capaz de alterar las señales epigenéticas del ADN celular *en cis*, inmediatamente en el sitio de inserción (Lichtenberg *et al.* 1988).

Pero las alteraciones también pueden ocurrir *en trans*. En las células de hámster transformadas en Ad12 que transportan de 10 a 12 copias de ADN viral integradas genómicamente en un sitio cromosómico [verde en la Fig. 1A, resaltado por una flecha blanca], los niveles de metilación de CpG en las aproximadamente 900 copias de ADN retrotransposón de partículas A intracitoplasmáticas (IAP) celulares [rosa en la Fig. 1A] aumentaron notablemente en comparación con las células de hámster no transformadas y con las células de hámster infectadas con Ad12 (Figura 1B; Heller *et al.* 1995). Debido al aumento de los niveles de metilación del ADN CpG en las secuencias IAP, su ADN demostró ser resistente a la escisión con endonucleasas de restricción sensibles a la metilación como HpaII y HhaI y no pudo migrar en el análisis de electroforesis de productos de escisión (Fig. 1B). Las secuencias IAP se distribuyen en muchos cromosomas y con frecuencia se localizan en sus brazos cortos [señales rosadas en la Fig. 1A]. Este hallazgo de un efecto *trans* de la metilación del ADN CpG en células de hámster transgénicas para el ADN Ad12 nos llevó a investigaciones prediseñadas sobre las consecuencias de las inserciones de ADN extraño en células humanas (ver más abajo)

Es importante destacar que en los experimentos descritos en la **Fig. 1B**, el efecto transgenómico sobre los perfiles de metilación de la CpG IAP no dependía de la presencia continuada de los transgenomas Ad12 sino que persistía en la línea celular TR3, aunque había perdido todos los genomas Ad12 previamente integrados ([Fig. 1B](#); [Heller et al. 1995](#)). Por lo tanto, no se puede argumentar que la falta de encontrar genomas de adenovirus, por ejemplo, en células tumorales humanas o células en individuos con enfermedades crónicas, implicaría necesariamente que la integración del ADN del adenovirus o la de cualquier otro ADN extraño no hubiera desempeñado un papel importante en la patogénesis de estas enfermedades. La persistencia del ADN transgenómico no es una condición previa necesaria para el mantenimiento de los efectos trans, por ejemplo, aquí del estado transformado de los genomas y células receptores [mecanismo de golpe y fuga].

•

Para futuras investigaciones de *los efectos trans* epigenéticos en células humanas transgenómicas, se inició la siguiente serie de experimentos piloto. En líneas clonales de células humanas transgenómicas para un plásmido bacteriano de 5,6 kbp, se compararon los patrones de transcripción y metilación cpG entre clones de células transgenómicas y no transgenómicas mediante el uso de sistemas de microarrays de chip genético. En el 4,7% de los 28.869 segmentos de genes analizados, las actividades transcripcionales se regularon diferencialmente hacia arriba o hacia abajo en los clones transgenómicos. El perfil de todo el genoma demostró la metilación diferencial en 3791 de > 480.000 sitios de CpG que se examinaron en clones de células transgenómicas frente a no transgenómicas. Estos datos indicaron que la inserción de ADN extraño en un genoma humano establecido puede alterar notablemente los perfiles celulares de metilación y transcripción del ADN CpG. De hecho, diferentes tipos de células parecían haber evolucionado ([Weber et al. 2015](#); [Doerfler et al. 2018](#)). Consideramos que estos efectos epigenéticos de la inserción de ADN extraño son de gran importancia, ya que afectan a la estabilidad epigenética y la función de todo el genoma (humano). Dado que muchos enfoques experimentales en biología y medicina recurren al estudio de células u organismos transgenómicos, los efectos epigenéticos frecuentemente insospechados a raíz de la inserción de ADN extraño deberán tenerse en cuenta en una interpretación realista de los datos experimentales.

•

El efecto *trans* descrito anteriormente parecía ser específico, ya que no afectaba a todas las partes del genoma humano. Los perfiles de metilación en secuencias

endógenas retrovirales humanas (HERV), que constituyen aproximadamente el 8% del genoma humano, permanecieron inalterados en los mismos clones celulares (Weber et al. 2016) que revelaron distintos cambios de metilación en otras partes de sus genomas (Weber et al. 2015). Los patrones de metilación del ADN HERV en células transgénicas y de control expuestas a los mismos protocolos experimentales fueron casi idénticos (Weber et al. 2016).

-

Ampliando los estudios sobre el papel del ADN extraño en el medio ambiente, exploramos el destino del ADN extraño aislado que había sido alimentado a ratones de laboratorio. El ADN extraño ingerido por alimentos probablemente constituye el encuentro más abundante y regular de órganos humanos con ADN extraño. El ADN del bacteriófago M13, el gen de la proteína fluorescente verde (GFP) clonada por plásmido o el gen codificado en ADN nuclear específico de la planta para la ribulosa-1, la 5-bisfosfato carboxilasa (Rubisco) se administraron por vía oral a ratones en un gran número de experimentos diferentes. Alrededor del 1% del ADN alimentado sobrevivió al paso a través del tracto gastrointestinal murino en forma fragmentada y se pudo rastrear en cantidades aún más bajas a diferentes sistemas de órganos, especialmente el bazo y el hígado de los animales. En un experimento, se pudo aducir evidencia de que el ADN de prueba recuperado de las células del bazo estaba vinculado a un segmento de ADN de 80 nt con una homología del 70% al gen del receptor de IgE del ratón (Schubbert et al. 1997). La línea germinal de los ratones parecía estar protegida de la invasión del ADN ingerido por los alimentos [(Hohlweg y Doerfler, 2001)]. Por lo tanto, parece probable que la exposición al ADN ingerido por alimentos sea un desafío continuo para la estabilidad del genoma en las células estocásticamente involucradas del organismo de mamíferos. No tenemos información sobre este problema en humanos.

3.7. Integración del ADN del vector de adenovirus

-

El laboratorio de Stefan Kochanek en la Universidad de Ulm en Alemania realizó un estudio piloto para investigar si el ADN del vector de adenovirus podría integrarse cromosómicamente a raíz de la transferencia de genes mediada por vectores de adenovirus en ratones [Stephen et al. 2010]. Los vectores de adenovirus deficientes en replicación que portaban diferentes transgenes se inyectaron por vía intravenosa en ratones. En los transgenes que expresan hepatocitos se encontraron construcciones vectoriales integradas en el genoma

del ratón. Los análisis de los sitios de unión entre el vector y el ADN celular revelaron la vinculación covalente del vector terminal ADN celular de ratón por recombinación heteróloga a una frecuencia de $6,7 \times 10^{-5}$ hepatocitos transducidos. Se identificaron recombinantes homólogos a frecuencias cien veces más bajas (Stephen et al. 2010). En su evaluación de estos resultados, los autores sugirieron que la frecuencia de recombinación del ADN del vector adenoviral heterólogo con el genoma receptor era comparable a la de las mutaciones espontáneas en células de mamíferos. Por supuesto, es una pregunta abierta qué factores provocan "mutaciones espontáneas". Entre otras causas, la recombinación del ADN humano con ADN extraño podría jugar un papel importante en la generación de mutaciones espontáneas. Por último, la cantidad de ADN vectorial de adenovirus empaquetado por virión que se administra rutinariamente por vía intramuscular, por ejemplo, con la vacuna de AstraZeneca (50×10^9 viriones por dosis de vacuna, equivalente a aproximadamente $2,5 \mu\text{g}$ de ADN vectorial de adenovirus por dosis), es menor que en muchos regímenes de terapia génica. Para obtener más información, consulte [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963928/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_23.02.2021.pdf].

3.8. ¿El ARN del SARS-CoV-2 se transcribe e integra en el genoma?

Motivados por los informes sobre el desprendimiento prolongado de ARN del SARS-CoV-2 y las continuas pruebas positivas de RT-PCR entre los sobrevivientes de Covid-19, Zhang et al. investigaron si el ARN del SARS-CoV-2 podría transcribirse inversamente en ADN que a su vez podría integrarse en el genoma del huésped y continuar transcribiéndose en ARN (Zhang et al., 2021). Mediante análisis de secuencia de nucleótidos, los autores observaron copias de ADN del SARS-CoV-2 en los genomas de alrededor del 10 al 20% de los pacientes con Covid-19. Este ADN del SARS-CoV-2 estaba flanqueado por duplicaciones de sitios objetivo y secuencias de reconocimiento de endonucleasa LINE-1 de consenso. Las dos últimas características no siempre se observaron. Por lo tanto, también se concebían mecanismos independientes de LINE-1 para la integración del ADN del SARS-CoV-2. Se hizo hincapié en que solo se encontraron integradas partes subgenómicas del ADN del SARS-CoV-2. Este tipo de integración excluye la posibilidad de que el virus infeccioso sea producido por aquellos que portan ADN viral fragmentado del SARS-CoV-2. Las partes integradas del ADN del SARS-CoV-2 se transcribieron con frecuencia. Los autores concluyeron que la infección por SARS-CoV-2 podría conducir a la síntesis de transcriptasas inversas

endógenas codificadas por retrotransposón LINE-1. Estas enzimas generaron transcripciones de ADN retro.. Posiblemente solo se insertaron fragmentos de este ADN en los genomas humanos y se transcribieron en arn del SARS-CoV-2. Este hallazgo podría tener implicaciones en el contexto de secuelas a largo plazo de infecciones por SARS-CoV-2 para los genomas de pacientes con Covid-19. Además, las vacunas basadas en ARN que, según se informa, se emplean con éxito en todo el mundo también tendrán que ser examinadas a este respecto. Hallazgos inesperados como los descritos aquí tendrán que ser reproducidos por otros. Probablemente, los hallazgos aquí descritos estimularán las investigaciones sobre mecanismos similares que afectan a patógenos virales de ARN adicionales ([Zhang et al., 2021](#)).

3.9. Comentarios sobre el vector de adenovirus de chimpancé utilizado en la vacuna contra el SARS-CoV-2 de AstraZeneca ChAdOx1

Los detalles sobre la estructura y la transcripción de la columna vertebral viral del vector de adenovirus de chimpancé que se ha utilizado en el diseño de la vacuna contra el SARS-CoV-2 de AstraZeneca ChAdOx1, se han publicado recientemente ([Almuqrin et al. 2021](#)). En este vector, una parte no especificada de la región E1 del genoma adenoviral fue reemplazada por la secuencia codificante de la proteína espiga del SARS-CoV-2. Por lo tanto, la construcción vectorial es defectuosa de replicación. La expresión de la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 en la construcción del vector se postuló bajo el control del promotor del CMV [citomegalovirus] sensible a Tet ([Loew et al. 2010](#)), uno de los promotores eucariotas fuertes. El vector, sin embargo, además todavía lleva 28 kbp particularmente de genes de adenovirus de chimpancé tardíos ([Almuqrin et al. 2021](#)). Su actividad transcripcional aún podría estar bajo control remoto de segmentos de la región E1 que posiblemente permanecieron en la construcción. Dependiendo de la línea celular humana que fue infectada por control con el vector, se encontraron genes de la columna vertebral viral adenoviral expresados en diferentes niveles. Actualmente se desconoce qué genes del adenovirus del chimpancé se expresan realmente en los vacunados humanos, y cómo varían los perfiles de expresión adenoviral entre los diferentes receptores de la vacuna. Hasta ahora, la contribución causal de los productos de genes tardíos adenovirales a los efectos secundarios de la vacuna que se han observado en todo el mundo, no se ha investigado y no se puede descartar. Por lo tanto, además de los posibles problemas a largo plazo derivados del uso de vectores adenovirales debido a su integración y secuelas epigenéticas (ver arriba), los vectores de adenovirus siguen siendo problemáticos ya que todavía expresan productos genéticos virales ([Almuqrin et](#)

al. 2021) cuyo papel en la obtención de efectos secundarios peligrosos en los vacunados humanos no se ha evaluado críticamente.

No se ha presentado información sobre el alcance y la naturaleza de la expresión del gen adenoviral ChAdOx1 en vacunas humanas. En ausencia de las funciones de transactivación de la región ChAdOx1 E1, los transactivadores celulares en los organismos de los vacunados podrían facilitar la expresión de genes virales ChAdOx1 tardíos. Las homologías de secuencia corta en estos genes ChAdOx1 a genes de adenovirus humanos podrían ser suficientes para provocar respuestas inmunes de memoria en vacunas con una fuerza individualmente diferente. Esto último podría aumentar en los jóvenes que aún están más cerca de sus experiencias infantiles con infecciones adenovirales humanas. Las mujeres jóvenes que brindan la mayor parte de la atención a pacientes y ancianos en la sociedad podrían verse afectadas preferentemente por estas reacciones inmunológicas exageradas, por lo tanto, estos vacunados podrían verse afectados con mayor frecuencia por reacciones adversas a la vacunación. Queda por investigar por qué los trombocitos serían específicamente dirigidos por este tipo de respuestas inmunes de memoria. En este contexto, será obligatorio recordar que la trombocitopenia se encontró también en receptores de constructos adenovirus-vector en el curso de aplicaciones terapéuticas génicas ([López-Gordo et al, 2017](#)).

Los investigadores que trabajan en vectores adenovirales han estado al tanto del incidente de Jesse Gelsinger en 1999 [https://en.wikipedia.org/wiki/Jesse_Gelsinger]. En ese momento, un hombre de 18 años que sufría de una enfermedad metabólica genética ligada al cromosoma X, deficiencia de ornitina transcarbamilasa en el hígado, fue el primer receptor de un régimen terapéutico genético basado en vectores adenovirales y murió pocos días después de la aplicación del adenovirus recombinante. Los posibles factores involucrados en el desenlace fatal se investigaron en ese momento, pero no pudieron identificarse claramente. El incidente puso fin al uso de vectores de adenovirus en la terapia génica durante mucho tiempo. Muy recientemente, una investigación detallada, aparentemente continua, de este incidente fatal lo atribuyó a la generación de complejos adenovirus-anticuerpo que contribuyeron a la "inflamación sistémica letal" en el organismo del receptor ([Somanathan et al. 2020](#)). Por supuesto, el vector de adenovirus humano tipo 5 (Ad5) que se empleó en la medida terapéutica del gen de 1999 no se puede comparar directamente con el vector de adenovirus de chimpancé utilizado en la vacuna contra el SARS-CoV-2 en 2021. Sin embargo, los vectores derivados de Ad5 forman parte de otras vacunas contra el SARS-CoV-2. Por lo tanto, aún se debe observar extrema precaución al inyectar vectores adenovirales en humanos. Con suerte, las experiencias catastróficas del pasado no resurgirán con los vectores de hoy que, sin embargo, no son tan diferentes de los problemáticos más

antiguos. A largo plazo y tras una consideración más cuidadosa, las vacunas convencionales basadas en proteína espiga recombinante podrían haber sido una opción más segura.

4. Conclusiones

La vida se ha desarrollado en un mundo de ADN, muy probablemente precedido por un ARN. Todos vivimos en este mundo de ADN comenzando en nuestros patios traseros cuando cavamos la tierra con innumerables microorganismos y su ADN enterrado en restos antiguos de animales y plantas en descomposición. Solo considere el follaje anual del cobertizo. Con nuestro suministro diario de alimentos, tomamos ADN extraño en grandes cantidades que no se digiere momentáneamente en mononucleótidos, sino que persiste transitoriamente en forma de fragmentos que son capaces de ingresar al organismo humano y distribuirse en diferentes sistemas de órganos humanos. El ADN es una molécula muy estable. En pequeñas astillas óseas de individuos de la población neandertal de hace ~ 50,000 años, los fragmentos de ADN neandertal han persistido hasta el día de hoy. En muestras de hueso excavadas de neandertales, que Svante Pääbo y sus colegas investigaron, el ADN neandertal representó solo alrededor del 0,5% del ADN de los especímenes óseos que analizaron ([Prüfer et al. 2017](#)). Cuando surgió la ocasión, el ADN extraño y su capacidad para sobrevivir y recombinarse con el ADN de los organismos vivos, podrían haber jugado un papel importante en la evolución. Mientras luchamos con la pandemia de Covid-19 en el planeta Tierra, el rover *Perseverance* está buscando rastros de descomposición orgánica en el planeta Marte. Esta breve revisión se presentó aquí para facilitar una discusión independiente y más equilibrada sobre los riesgos potenciales debido a la presencia de ADN del vector de adenovirus (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik V y otros) o ARN del SARS-CoV-2 (BioNTech / Pfizer, Moderna) en vacunas que se supone que protegen contra covid-19. Por supuesto, las inyecciones de vacunas basadas en vectores en el músculo deltoides humano es un asunto diferente a los eventos fortuitos raros que conducen a eventos de recombinación entre ADN extraños y humanos en sistemas experimentales como se describió anteriormente. Además, ni el tipo ni la frecuencia de las consecuencias de los eventos raros de integración de vectores pueden evaluarse de manera realista en la actualidad. En contraste, los resultados recientemente publicados sobre los beneficios de la protección contra covid-19 que ofrecen las vacunas BioNTech / Pfizer son alentadores ([Dagan et al. 2021](#)). Por supuesto, el jurado aún no sabe hasta qué punto cualquiera de las vacunas protegerá contra las nuevas variantes más peligrosas del SARS-CoV-2 del Reino Unido, Sudáfrica, Brasil, India (ahora denominadas α , β , γ , δ , respectivamente) o contra variantes desconocidas que podrían surgir en el futuro dados los niveles mal controlados de replicación viral en todo el

mundo ([Weber et al., 2021](#)). Por último, ignoramos la protección de las vacunas contra el desarrollo de síntomas prolongados y de inicio tardío de Covid-19.

La información presentada en esta revisión ayudará a los futuros vacunados a sopesar una evaluación de riesgo versus beneficio, a saber, los eventos de integración del vector de adenovirus o del ADN de transcripción inversa del ARN del SARS-CoV-2 a baja frecuencia versus la eficacia y protección de la vacuna, con suerte, alta. Además, dado que la infección por SARS-CoV-2 por sí sola puede asociarse con la integración de transcripciones inversas del ARN viral ([Zhang et al., 2021](#)), esta serie de eventos podría volverse ineludible en cualquier infección por SARS-CoV-2. Por último, la medida en que los productos genéticos adenovirales podrían coexpresarse con la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 tras la inyección de la vacuna vectorial en los músculos deltoideos humanos sigue sin investigarse. En la actualidad no podemos medir sus posibles efectos sobre el organismo humano, si realmente se expresan. Las oportunidades y los riesgos, ambos al mismo tiempo, permanecen más allá de nuestras expectativas de controles absolutos porque la vida y la evolución probablemente se han visto afectadas por los "mecanismos del azar" desde el principio. Las observaciones clínicas sobre los resultados positivos de larga duración de las pruebas rt-PCR que implican la integración del ADN del SARS-CoV-2 en el genoma humano en el curso de algunos casos de Covid-19, hacen que las aprensiones sobre los eventos de integración asociados a la vacuna sean poco realistas, en comparación con los beneficios esperados por la vacunación contra Covid-19. La población humana de 2021 se enfrenta a una crisis biomédica de, en los últimos tiempos, dimensiones sin precedentes y tendrá que aceptar las mejores contramedidas disponibles actualmente contra el Covid-19: la vacunación.

4.1. Nota añadida en la revisión

En el apogeo de una pandemia sin precedentes, el rápido desarrollo de vacunas eficientes contra el SARS-CoV-2 fue recibido con alivio y admiración por la ciencia experimental ([Sahin et al., 2021](#)). Sin embargo, resultará médicamente convincente considerar posibles secuelas de inyecciones de vacunas en miles de millones de humanos. Según los informes, una dosis de 0,5 ml de adenovirus recombinante ChAdOx1-S de AstraZeneca contiene 5×10^{10} partículas de adenovirus de chimpancé 26 (Ad26) (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963928/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_23.02.2021.pdf) que llevan un equivalente de aproximadamente 2,5 µg de ADN de chimpancé Ad26 recombinante. Las partículas de adenovirus probablemente son absorbidas por las células del sistema linfático y el hígado, y su ADN será transportado a los núcleos de las

células. En esta revisión, se ha presentado la evidencia para la inserción de ADN de adenovirus en los genomas receptores y sus consecuencias.

(i)

Las vacunas basadas en vectores de adenovirus pueden conducir a la integración del ADN del adenovirus con una frecuencia desconocida y con consecuencias epigenéticas impredecibles. Es concebible que los efectos epigenéticos puedan notarse solo años después de la vacunación.

(ii)

Los genes adenovirales aún presentes en el ADN del vector del adenovirus podrían ser transactivados por factores celulares y conducir a reacciones de memoria inmune que varían individualmente y que experimentan los vacunados como síntomas transitorios posteriores a la vacunación. Afortunadamente, los resultados fatales debido a reacciones inmunes extremas han sido eventos muy raros.

(iii)

El ARN del SARS-CoV-2 o segmentos del mismo, como el gen espiga, pueden transcribirse inversamente mediante transcriptasas inversas codificadas en LINE-1 u otros factores, y el ADN así sintetizado puede integrarse a frecuencias y ubicaciones desconocidas en los genomas de los vacunados. Por supuesto, lo mismo es cierto para todas las infecciones por SARS-CoV-2. Por lo tanto, el riesgo de eventos de integración no deseados de las transcripciones inversas de ARN del SARS-CoV-2 en las infecciones por SARS-CoV-2 parece similar al de la vacunación con la vacuna Covid-19 basada en ARNm.

Estos mecanismos de la biología básica deben considerarse en el contexto de los programas de vacunación masiva de humanos en todo el mundo. Si y cómo estos mecanismos desempeñarán un papel predominante en la medicina en el futuro tendrán que ser seguidos por metanálisis críticos. En la actualidad no existe una alternativa viable a la vacunación de miles de millones de seres humanos. La población humana actualmente participa en la exposición al ADN extraño en un gran experimento. Después de la finalización de las vacunas en todo el mundo, **se debe establecer un programa centinela posterior a la vacunación** para monitorear la exacerbación de dolencias humanas inesperadas, posiblemente novedosas, en individuos vacunados.

Declaración de interés concurrente

El autor declara que no hay conflicto de intereses.

Reconocimientos

Agradezco a Rudolf Jaenisch, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA, por hacer su manuscrito Zhang et al., Proc. Natl. Acad. Sci., EE.UU., 2021, en línea, disponible para mí antes de la publicación. En diferentes momentos, la investigación en el laboratorio de W.D. ha sido apoyada por la Deutsche Forschungsgemeinschaft en Bonn-Bad Godesberg (SFB 74 y SFB 274), por el Centro de Medicina Molecular de Colonia (CMMC, TP13), por la Fundación Thyssen en Colonia (Az. 10.07.2.138 más un estipendio a A. Naumann Az. 40.12.0.029.), por la Staedtler Stiftung de Nürnberg (WW/eh 01/15), por la Dr. Robert Pflieger Stiftung de Bamberg y por el apoyo continuo del Grupo de Epigenética de W.D. en el Instituto de Virología Clínica y Molecular de la Universidad Friedrich-Alexander, Erlangen-Nürnberg. Nuestros análisis muy recientes de mutantes del SARS-CoV-2 ([Weber et al. 2020](#), [2021](#)), han sido en parte apoyados por la Dr. Robert Pflieger Stiftung.

Artículos recomendados

Referencias

[Almuqrin et al., 2021](#)

A. Almuqrin, *et al.*

Vacuna contra el SARS-CoV-2 La infección chAdOx1 nCoV-19 de líneas celulares humanas revela bajos niveles de transcripción de genes de la columna vertebral viral junto con niveles muy altos de transcripción del gen de la glicoproteína S del SARS-CoV-2

Genome Med (2021), [10.1186/s13073-021-00859-1](#)

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

[Dagan et al., 2021](#)

N. Dagan, *et al.*

Vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19 en un entorno de vacunación masiva a nivel nacional

N. Inglés J. Med. (2021), [10.1056/NEJMoa2101765](#)

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

[de Koning et al., 2011](#)

A.P. de Koning, W. Gu, T.A. Castoe, M.A. Batzer, D.D. Pollock

Los elementos repetitivos pueden comprender más de dos tercios del genoma humano
PLoS Genet, 7 (12) (2011), Artículo e1002384, [10.1371/journal.pgen.1002384](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002384)

Epub 2011 Dic 1. PMID: 22144907; PMCID: PMC3228813

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[Deuring y Doerfler, 1983](#)

R. Deuring, W. Doerfler

Prueba de recombinación entre genomas virales y celulares en células KB humanas infectadas productivamente por adenovirus tipo 12: estructura del sitio de unión en un recombinante simétrico (SYREC)

Gene, 26 (1983), págs. 283-289, [10.1016/0378-1119\(83\)90198-1](https://doi.org/10.1016/0378-1119(83)90198-1)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[Deuring et al., 1981b](#)

R. Deuring, G. Klotz, W. Doerfler

Un recombinante simétrico inusual entre el ADN del adenovirus tipo 12 y el ADN de las células humanas

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 78 (1981), págs. 3142-3146

[Ver PDF](#)

[Registro de vista CrossRef en ScopusGoogle Scholar](#)

[Deuring et al., 1981a](#)

R. Deuring, U. Winterhoff, F. Tamanoi, S. Stabel, W. Doerfler

Sitio de vinculación entre adenovirus tipo 12 y ADN celular en línea tumoral de hámster CLAC3

Nature, 293 (1981), págs. 81-84, [10.1038/293081a0](https://doi.org/10.1038/293081a0)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[Doerfler, 1968](#)

W. Doerfler

El destino del ADN del adenovirus tipo 12 en células renales de hámster bebé

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 60 (1968), págs. 636 a 643, [10.1073/pnas.60.2.636](https://doi.org/10.1073/pnas.60.2.636)

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

[Doerfler, 1969](#)

W. Doerfler

Infección no productiva de células renales de hámster bebé (BHK21) con adenovirus tipo 12

Virology, 38 (1969), págs. 587-606, [10.1016/0042-6822\(69\)90179-2](#)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

[Doerfler, 1970](#)

W. Doerfler

Integración del ácido desoxirribonucleico del adenovirus tipo 12 en el ácido desoxirribonucleico de las células renales de hámster bebé

J. Virol., 6 (1970), págs. 652 a 666, [10.1128/JVI.6.5.652 a 666.1970](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

[Doerfler, 1983](#)

W. Doerfler

Metilación del ADN y actividad génica

Ann. Biochem., 52 (1983), págs. 93-124, [10.1146/annurev.bi.52.070183.000521](#)

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

[Doerfler et al.,
1984](#)

W. Doerfler, R. Gahlmann, S. Stabel, *et al.*

Sobre el mecanismo de recombinación entre ADN adenovirales y celulares: la estructura de los sitios de unión

Curr. Arriba. Microbiol. Immunol., 109 (1984), págs. 193-228, [10.1007/978-3-642-69460-8_9](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

[Doerfler, 2000](#)

W. Doerfler

ADN extraño en sistemas de mamíferos

Wiley-VCH, Weinheim, Nueva York, Chichester, Brisbane, Singapur, Toronto (2000)

[Google Académico](#)

[D
o
e
r
f
l
e
r
2
0
0
6](#)

W. Doerfler

Metilación del ADN: metilación de novo, silenciamiento promotor a largo plazo, patrones de metilación del ADN y sus cambios

Curr. Arriba. Microbiol. Immunol., 301 (2006), págs. 125-175, [10.1007/3-540-31390-7_5](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[D
o
e
r
f
l
e
r
e
t
a](#)

W. Doerfler, S. Weber, A. Naumann

Respuesta epigenética heredable hacia la entrada de ADN extraño por células huésped de mamíferos: un guardián de la estabilidad genómica

Revisión invitada, Epigenética, 13 (2018), pp. 1141-1153, [10.1080/15592294.2018.1549463](https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1549463)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

R. Gahlmann, R. Leisten, L. Vardimon, W. Doerfler

Homologías de parches y la integración del ADN del adenovirus en células de mamíferos

EMBO J, 1 (1982), págs. 1101-1104

[Ver PDF](#)

[Registro de vista CrossRef en ScopusGoogle Scholar](#)

F.K. Geis, S.P. Goff

Silenciamiento y regulación transcripcional de retrovirus endógenos: una visión general

Virus, 12 (8) (2020), p. 884, [10.3390/v12080884](https://doi.org/10.3390/v12080884)

PMID: 32823517; PMCID: PMC7472088

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

H. Heller, C. Kämmer, P. Wilgenbus, W. Doerfler

La inserción cromosómica de ADN extraño (adenovirus tipo 12, plásmido o bacteriófago lambda) se asocia con una mayor metilación de los segmentos de ADN celular

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 92 (1995), págs. 5515-5519, [10.1073/pnas.92.12.5515](https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5515)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

K. Hilger-Eversheim, W. Doerfler

Origen clonal de tumores inducidos por adenovirus tipo 12: sitios de integración cromosómica inespecífica del ADN viral

Cancer Res, 57 (1997), págs. 3001-3009

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

N. Hochstein, D. Webb, M. Hösel, W. Seidel, S. Auerochs, W. Doerfler

La expresión del gen CAR humano en células de hámster no permisivas aumenta la entrada de adenoviriones tipo 12 y la importación nuclear de ADN viral.

J. Virol., 82 (2008), págs. 4159-4163, [10.1128/JVI.02657-07](https://doi.org/10.1128/JVI.02657-07)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

U. Hohlweg, *et al.*

Diseminación intraperitoneal de tumores de hámster neuroectodérmico no diferenciados inducidos por Ad12: patrones de metilación y transcripción de novo de genes virales y celulares integrados

Virus Res, 98 (2003), págs. 45-56, [10.1016/j.virusres.2003.08.012](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2003.08.012)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

U. Hohlweg, W. Doerfler

Sobre el destino de la planta u otros genes extraños en la absorción en los alimentos o después de la inyección intramuscular en ratones

Mol. Jinetica. Genómica (2001), págs. 225-233, [10.1007/s004380100450](https://doi.org/10.1007/s004380100450)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

R. Jessberger, D. Heuss, W. Doerfler

Recombinación en extractos nucleares de células de hámster entre ADN de adenovirus tipo 12 y dos secuencias de preinserción de hámster

EMBO J, 8 (1989), págs. 869-878

[Ver PDF](#)

[Registro de vista CrossRef en ScopusGoogle Scholar](#)

I. Kruczek, W. Doerfler

Expresión del gen de la cloranfenicol acetiltransferasa en células de mamíferos bajo el control de promotores de adenovirus tipo 12: efecto de la metilación del promotor sobre la expresión génica

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80 (1983), págs. 7586 a 7590, [10.1073/pnas.80.24.7586](https://doi.org/10.1073/pnas.80.24.7586)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

I. Kuhlmann, S. Achten, R. Rudolph, W. Doerfler

Inducción tumoral por adenovirus humano tipo 12 en hámsteres: la pérdida del genoma viral de las células tumorales inducidas por adenovirus tipo 12 es compatible con la formación de tumores

EMBO J, 1 (1982), págs. 79-86

PMID: 7188179; PMCID: PMC552999

[Ver PDF](#)

[Registro de vista CrossRef en ScopusGoogle Scholar](#)

K.D. Langner, L. Vardimon, D. Renz, W. Doerfler

La metilación del ADN de tres sitios 5' C-C-G-G 3' en la región promotora y 5' inactiva el gen E2a del adenovirus tipo 2

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81 (1984), págs. 2950-2954, [10.1073/pnas.81.10.2950](https://doi.org/10.1073/pnas.81.10.2950)

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

U. Lichtenberg, C. Zock, W. Doerfler

La integración de ADN extraño en el genoma de los mamíferos puede asociarse con hipometilación en el sitio de inserción

Virus Res, 11 (1988), págs. 335-342, [10.1016/0168-1702\(88\)90006-8](https://doi.org/10.1016/0168-1702(88)90006-8)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

R. Loew, N. Heinz, M. Hampf, H. Bujard, M. Gossen

Promotores con capacidad de respuesta a Tet mejorados con expresión de fondo minimizada

BMC Biotechnol, 10 (2010), pág. 81, [10.1186/1472-6750-10-81](https://doi.org/10.1186/1472-6750-10-81)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

E. Lopez-Gordo, A. Doszpoly, M.R. Duffy, *et al.*

Definición de un nuevo papel para el coxsackievirus y el receptor de adenovirus en la transducción *in vitro* del serotipo 5 del adenovirus humano en presencia de suero de ratón

J Virol, 91 (12) (2017), [10.1128/JVI.02487-16](https://doi.org/10.1128/JVI.02487-16)

e02487-16PMID: 28381574; PMCID: PMC5446653

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

R. Neumann, E. Genersch, H.J. Eggers

Detección de secuencias de ácido nucleico de adenovirus en amígdalas humanas en ausencia de virus infecciosos

Virus Res, 7 (1987), págs. 93-97, [10.1016/0168-1702\(87\)90060-8](https://doi.org/10.1016/0168-1702(87)90060-8)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

K. Prüfer, C. de Filippo, S. Grote, *et al.*

Un genoma neandertal de alta cobertura de la cueva de Vindija en Croacia

Ciencia, 358 (2017), pp. 655-658, [10.1126/science.aao1887](https://doi.org/10.1126/science.aao1887)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

U. Sahin,, *et al.*

La vacuna BNT162b2 induce anticuerpos neutralizantes y células T poliespecíficas en humanos.

Naturaleza (27 de mayo) (2021), [10.1038/s41586-021-03653-6](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03653-6)

Epub antes de la impresión. PMID: 34044428, En prensa

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

J. Schick, *et al.*

Formas intracelulares de ADN de adenovirus: La forma integrada de ADN de adenovirus aparece temprano en la infección productiva

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 73 (1976), págs. 1043-1047

[Ver PDF](#)

[Registro de vista CrossRef en ScopusGoogle Scholar](#)

R. Schubbert, D. Renz, B. Schmitz, W. Doerfler

El ADN extraño (M13) ingerido por ratones llega a los leucocitos periféricos, el bazo y el hígado a través de la mucosa de la pared intestinal y puede vincularse covalentemente al ADN del ratón

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 94 (1997), págs. 961 a 966, [10.1073/pnas.94.3.961](https://doi.org/10.1073/pnas.94.3.961)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

M. Schulz, U. Freisem-Rabin, R. Jessberger, W. Doerfler

Actividades transcripcionales de genomas de mamíferos en sitios de recombinación con ADN extraño

J. Virol., 61 (1987), págs. 344 a 353, [10.1128/JVI.61.2.344 a 353.1987](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

S. Somanathan, R. Calcedo, J.M. Wilson

Los complejos adenovirus-anticuerpo contribuyeron a la inflamación sistémica letal en un ensayo de terapia génica

Mol. Ther., 28 (2020), pp. 784-793, [10.1016/j.ymthe.2020.01.006](#)

Epub 2020 7 de febrero

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

S. Stabel, W. Doerfler

Secuencia de nucleótidos en el sitio de unión entre el ADN del adenovirus tipo 12 y el ADN repetitivo de células de hámster en la línea celular transformada CLAC1

Ácidos nucleicos Res, 10 (1982), pp. 8007-8023, [10.1093/nar/10.24.8007](https://doi.org/10.1093/nar/10.24.8007)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

S.L. Stephen, *et al.*

Integración cromosómica del ADN del vector adenoviral in vivo

J. Virol., 84 (2010), págs. 9987-9994, [10.1128/JVI.00751-10](https://doi.org/10.1128/JVI.00751-10)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

D. Sutter, M. Westphal, W. Doerfler

Patrones de integración de secuencias de ADN viral en los genomas de células de hámster transformadas por adenovirus tipo 12

Cell, 14 (1978), págs. 569-585, [10.1016/0092-8674\(78\)90243-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(78)90243-x)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

D. Sutter, W. Doerfler

La metilación de secuencias de ADN de adenovirus tipo 12 integradas en células transformadas está inversamente correlacionada con la expresión génica viral

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 77 (1980), págs. 253 a 256, [10.1073/pnas.77.1.253](https://doi.org/10.1073/pnas.77.1.253)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

J. Tatzelt, B. Scholz, K. Fechteler, R. Jessberger, W. Doerfler

Recombinación entre el ADN del adenovirus tipo 12 y una secuencia de preinserción de hámster en un sistema libre de células. Homologías de parches y fraccionamiento de extractos nucleares

J. Mol. Biol., 226 (1992), págs. 117-126, [10.1016/0022-2836\(92\)90128-7](https://doi.org/10.1016/0022-2836(92)90128-7)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

M. Toth, U. Lichtenberg, W. Doerfler

La secuenciación genómica revela un dominio libre de 5-metilcitosina en promotores activos y la propagación de patrones de metilación preimpuestos

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 86 (1989), págs. 3728 a 3732, [10.1073/pnas.86.10.3728](https://doi.org/10.1073/pnas.86.10.3728)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

J.J. Trentin, Y. Yabe, G. Taylor

La búsqueda de los virus del cáncer humano

Ciencia, 137 (1962), pp. 835-841

[Ver PDF](#)

[Registro de vista CrossRef en ScopusGoogle Scholar](#)

L. Vardimon, R. Neumann, I. Kuhlmann, D. Sutter, W. Doerfler

Metilación del ADN y expresión génica viral en células transformadas e infectadas por adenovirus

Nucl. Acids Res., 8 (1980), págs. 2461-2473, [10.1093/nar/8.11.2461](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

L. Vardimon, A. Kressmann, H. Cedar, M. Maechler, W. Doerfler

La expresión de un gen de adenovirus clonado es inhibida por metilación in vitro

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 79 (1982), págs. 1073-1077, [10.1073/pnas.79.4.1073](https://doi.org/10.1073/pnas.79.4.1073)

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

J.C. Venter, *et al.*

La secuencia del genoma humano

Ciencia, 291 (2001), p. 1304, [10.1126/science.1058040](https://doi.org/10.1126/science.1058040)

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

S. Weber, A. Hofmann, S. Herms, P. Hoffmann, W. Doerfler

Desestabilización del epigenoma humano: consecuencias de las inserciones de ADN extraño

Epigenómica, 7 (2015), pp. 745-755, [10.2217/epi.15.40](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

S. Weber, S. Jung, W. Doerfler

La metilación y transcripción del ADN en las secuencias HERV (K, W, E) y LINE permanecen sin cambios en las inserciones de ADN extraño

Epigenómica, 8 (2016), pp. 157-165, [10.2217/epi.15.109](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

S. Weber, C. Ramírez, W. Doerfler

Las mutaciones de puntos calientes de señal en los genomas del SARS-CoV-2 evolucionan a medida que el virus se propaga y se replica activamente en diferentes partes del mundo

Investigación de virus, 289 (2020), artículo 198170, [10.1016/j.virusres.2020.198170](#)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

S. Weber, C.M. Ramírez, B. Weiser, H. Burger, W. Doerfler

La replicación mundial del SARS-CoV-2 impulsa un rápido aumento y selección de mutaciones en todo el genoma viral: un estudio de curso de tiempo - Desafío potencial para vacunas y terapias

EMBO Mol. Med. (2021), p. e14062, [10.15252/emmm.202114062](#)

PMID: 33931941, en este número

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

Y. Zhang, W. Huang, D.A. Ornelles, L.R.J. Gooding

Modelado de la latencia del adenovirus en líneas celulares de linfocitos humanos

J. Virol., 84 (2010), págs. 8799-8810, [10.1128/JVI.00562-10](#)

Epub 2010 Jun 23.PMID: 20573817

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

L Zhang, A Richards, MI Barrasa, SH Hughes, RA Young, R. Jaenisch

El ARN del SARS-CoV-2 transcrito inversamente puede integrarse en el genoma de células humanas cultivadas y puede expresarse en tejidos derivados del paciente

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 118 (21) (2021), artículo e2105968118,

[10.1073/pnas.2105968118](#)

PMID: 33958444

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

C. Zock, W. Doerfler

Una secuencia mitigadora en la región aguas abajo del principal promotor tardío del ADN del adenovirus tipo 12

EMBO J, 9 (1990), págs. 1615-1623

[Ver PDF](#)

[Registro de vista CrossRef en ScopusGoogle Scholar](#)

C. Zock, W. Doerfler

Investigaciones sobre las interacciones virus-huésped: un sistema abortivo

Métodos en Genética Molecular, 7 (1995), pp. 167-192

[ArtículoDescargar PDF](#)[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

Citado por (12)

- [Un caso de infección por COVID-19 en un receptor de trasplante de riñón después de recibir la dosis única de la vacuna contra covid-19](#)
2022, Anales de Medicina y Cirugía
[Mostrar resumen](#)
- [Cambios inmunopatológicos, complicaciones, secuelas y memoria inmunológica en pacientes con COVID-19](#)
2022, Heliyon
[Mostrar resumen](#)
- [Vacunas de ARNm: ¿Por qué se ignora la biología de la retroposición?](#)
2022, Genes
- [Desarrollo de verrugas planas en las mejillas después de la vacuna BioNTech-Pfizer BNT162b2: ¿existe una correlación?](#)
2022, Vacunas
- [Vacuna COVID-19: entre el mito y la verdad](#)
2022, Vacunas
- [Requisitos éticos y legales para la vacunación contra el COVID-19](#)
2022, Ceska a Slovenska Farmacie

[Ver todos los artículos citados sobre Scopus](#)

© 2021 El Autor. Publicado por Elsevier B.V.

- [Acerca de ScienceDirect](#)
- [Acceso remoto](#)
- [Carrito](#)
- [Anunciar](#)
- [Contacto y soporte](#)
- [Términos y condiciones](#)

- Política de privacidad

Utilizamos cookies para ayudar a proporcionar y mejorar nuestro servicio y adaptar el contenido y los anuncios. Al continuar, usted acepta el **uso de cookies**.

Copyright © 2022 Elsevier B.V. o sus licenciantes o colaboradores. ScienceDirect ® es una marca registrada de Elsevier B.V.