

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)



MEDICINA:

A ciência e a tecnologia em busca da cura

Atena
Editora
Ano 2021

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)



MEDICINA:

A ciência e a tecnologia em busca da cura


Atena
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^o Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Medicina: a ciência e a tecnologia em busca da cura

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: a ciência e a tecnologia em busca da cura /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-794-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.946212012>

1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito
Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2021

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



APRESENTAÇÃO

Ciência é uma palavra que vem do latim, “*scientia*”, que significa conhecimento. Basicamente, definimos ciência como todo conhecimento que é sistemático, que se baseia em um método organizado, que pode ser conquistado por meio de pesquisas. Já a tecnologia vem do grego, numa junção de “*tecno*” (técnica, ofício, arte) e “*logia*” (estudo). Deste modo, enquanto a ciência se refere ao conhecimento, a tecnologia se refere às habilidades, técnicas e processos usados para produzir resultados.

A produção científica baseada no esforço comum de docentes e pesquisadores da área da saúde tem sido capaz de abrir novas fronteiras do conhecimento, gerando valor e também qualidade de vida. A ciência nos permite analisar o mundo ao redor e ver além, um indivíduo nascido hoje num país desenvolvido tem perspectiva de vida de mais de 80 anos e, mesmo nos países mais menos desenvolvidos, a expectativa de vida, atualmente, é de mais de 50 anos. Portanto, a ciência e a tecnologia são os fatores chave para explicar a redução da mortalidade por várias doenças, como as infecciosas, o avanço nos processos de diagnóstico, testes rápidos e mais específicos como os moleculares baseados em DNA, possibilidades de tratamentos específicos com medicamentos mais eficazes, desenvolvimento de vacinas e o consequente aumento da longevidade dos seres humanos.

Ciência e tecnologia são dois fatores que, inegavelmente, estão presentes nas nossas rotinas e associados nos direcionam principalmente para a resolução de problemas relacionados à saúde da população. Com a pandemia do Coronavírus, os novos métodos e as possibilidades que até então ainda estavam armazenadas em laboratórios chegaram ao conhecimento da sociedade evidenciando a importância de investimentos na área e consequentemente as pessoas viram na prática a importância da ciência e da tecnologia para o bem estar da comunidade.

Partindo deste princípio, essa nova proposta literária construída inicialmente de quatro volumes, propõe oferecer ao leitor material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, isto é, a busca de mecanismos científicos e tecnológicos que conduzam o reestabelecimento da saúde nos indivíduos.

Finalmente destacamos que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, fundamenta a importância de uma comunicação sólida e relevante na área da saúde, assim a obra “Medicina: A ciência e a tecnologia em busca da cura - volume 1” proporcionará ao leitor dados e conceitos fundamentados e desenvolvidos em diversas partes do território nacional de maneira concisa e didática.

Desejo uma ótima leitura a todos!


Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A IMPORTÂNCIA DE PARTICIPAR DE UMA LIGA ACADÊMICA DURANTE A GRADUAÇÃO

Brenda Tayrine Tavares Souza
Gabriel Bernardo de Jesus
Ana Clara Silva Dourado
Karen Iulianne Machado da Silva
Thaynara Ferreira Alves
Myllena Vieira Lemos
Silvana Dias de Macedo França
Josilene Vieira Ramos
Francisco Marques Sousa de Maria
Jeferson Mendonça Delgado
Albênica Paulino dos Santos Bontempo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120121>

CAPÍTULO 2..... 8

A VIA SEROTONINÉRGICA COMO ALVO TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER


Tháís de Oliveira Nascimento
Vitor Silva Ferreira
Geone Pimentel dos Santos Bulhões de Almeida
Aníbal de Freitas Santos Júnior
João Marcelo de Castro e Sousa
Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva
Bruno Coêlho Cavalcanti
Hemerson Iury Ferreira Magalhães
José Roberto de Oliveira Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120122>

CAPÍTULO 3..... 18

AMBIENTE ACADÊMICO EN HOSPITAL, DESDE LA OPINIÓN DEL MÉDICO INTERNO DE PREGRADO

Nikell Esmeralda Zárate Depraect
Paula Flores Flores
Eunice Guadalupe Martínez Aguirre
Dilcia Denyss Zurita Camacho


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120123>

CAPÍTULO 4..... 27

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO COM APRESENTAÇÃO ATÍPICA EM SERVIÇO DE GINECOLOGIA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL INTERDISCIPLINAR

Luiza de Amorim de Carvalho
Ana Beatriz Cavallari Monteiro
Augusto Adler Freire Martins


Raquel Autran Coelho Peixoto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120124>

CAPÍTULO 5..... 31

ANÁLISE DA PROTEÇÃO CONTRA O VÍRUS SARS-CoV-2 ADVINDA DO ALEITAMENTO MATERNO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA


Beatriz Bandeira Mota
Bárbara de Alencar Nepomuceno
Catharina Barros Mascarenhas
Felipe de Jesus Machado
Maria Elvira Calmon de Araújo Mascarenhas
Mariana Barboza de Andrade
Juliana Bandeira da Rocha Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120125>

CAPÍTULO 6..... 36

ANSIEDADE DE DESEMPENHO NAS DISFUNÇÕES SEXUAIS MASCULINAS E SUA INFLUÊNCIA NA MICROBIOTA INTESTINAL


Andréa Barros Ferreira Maiolino
Denise Von Dolinger de Brito

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120126>

CAPÍTULO 7..... 48

ASPECTOS GERAIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR *TRICHOMONAS VAGINALIS*


Isabele de Souza Rodrigues
João Victor Gomes Lima Cordeiro
Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120127>

CAPÍTULO 8..... 54

ATIVIDADE LÚDICA NA EDUCAÇÃO EM SAÚDE: RELATO DE EXPERIENCIA DE UMA AÇÃO SOCIAL

Thainá Lins de Figueiredo
Monica Taynara Muniz Ferreira
José Wilton Saraiva Cavalcanti Filho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120128>

CAPÍTULO 9..... 55

AUTOENSAMBLAJE Y CITOCOMPATIBILIDAD DE TENSIOACTIVOS GÉMINIS PARA TERAPIA GÉNICA


Delvis Rafael Acosta Martinez
Georgina Pina-Luis
Eustolia Rodríguez-Velázquez
Manuel Alatorre-Meda

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9462120129>

CAPÍTULO 10..... 70

CARCINOMA INFLAMATÓRIO DE MAMA NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE: UM RELATO DE CASO


Camila Souza Maluf
Emille Ananda Lucena Pereira
Flávia Carneiro Pereira
Isabelle Francesca Borges Soares
Gabriel Costa Ferreira Andrade
Júlia Beatriz Borges Coelho Duarte Feitosa
Bianca Vitória Teixeira Maluf
Selma Santos Maluf
Bruna Caroline Rodrigues da Silva
Jéssica Fernanda Gomes Rolim
Valéria Carvalho Ribeiro
Juliana da Silva Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201210>

CAPÍTULO 11 75

DEVELOPMENT OF PMMA CRANIOFACIAL PROSTHESES BY RAPID PROTOTYPING APPLIED IN POLYAMIDE MOLDS


Samuel Diógenes Azevedo de Souza
Luís Fernando Bernandes
André Luiz Jardim
Paulo Kharmandayan
Rubens Maciel Filho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201211>

CAPÍTULO 12..... 85

DOR ABDOMINAL AGUDA COMO MANIFESTAÇÃO DE VIOLÊNCIA FÍSICA EM LACTENTE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA


Lara da Costa Gomes
Firmo Alves Holanda Neto
Maria Eduarda Bitu Vieira
Milena Bezerra Queiroz
Pedro Antônio de Rezende Germano Correia
José Jackson do Nascimento Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201212>

CAPÍTULO 13..... 88

EDEMA AGUDO DE PULMÃO POR PRESSÃO NEGATIVA: RELATO DE CASO

Karoline de Lira Flor
Pedro Paulo Azevedo
Lays Teixeira de Paula
Luísa de Almeida Fonseca

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201213>

CAPÍTULO 14..... 91

FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS EM ESTUDANTES DE CHIAPAS


Rosa Martha Velasco Martínez
Jessica Ivette García Marroquín
Carlos Patricio Salazar Gómez
Zally Patricia Mandujano Trujillo
Tomasa de los Ángeles Jiménez Pirrón
Sonia Rosa Roblero Ochoa
Ahmad Soltani Darani
María de los Ángeles Adriana Cuesy Ramírez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201214>

CAPÍTULO 15..... 100

GRANULOMA HIALINIZANTE PULMONAR: ACHADO INCIDENTAL EM PRÉ OPERATÓRIO DE CÂNCER DE PELE


Nádia Camilato Ferraz Knop
Michelly Santiago Boti
Maria Carolina Lorenzoni Nicchio
Thainá Berti Galon
Brunno Gonçalves Canal
Wagner Santos da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201215>

CAPÍTULO 16..... 104

HÉRNIA ENCARCERADA EM PORTAL SUBCUTÂNEO DE BANDA GÁSTRICA


Thainá Lins de Figueiredo
Monica Taynara Muniz Ferreira
Jose Wilton Saraiva Cavalcanti Filho
Sinval Cavalcanti Neto
Emanuel Caetano Saraiva Cavalcanti
Gessica Vieira Saraiva Cavalcanti

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201216>

CAPÍTULO 17..... 106

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DAS HEPATITES B e C NO MUNICÍPIO DE PASSO FUNDO/RS

Henrique Fernando Paulino da Silva
Renata dos Santos Rabello
Amauri Braga Simonetti


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201217>

CAPÍTULO 18..... 115

INTERNAÇÕES POR ENDOMETRIOSE NO BRASIL: AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ENTRE 2015 E 2020

Gustavo César Parente Torquato
Paula Barbosa de Carvalho

Sebastião Evangelista Torquato Filho


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201218>

CAPÍTULO 19..... 117

LINEAMIENTOS ÉTICOS EN LA PRÁCTICA PROFESIONAL DE LA SALUD EN EL TRABAJO

Miguel Ángel González Osuna

Alejandra Edith González Ayala

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201219>

CAPÍTULO 20..... 131

OBSTRUÇÃO COLÔNICA POR ADENOCARCINOMA EM ÂNGULO ESPLÊNICO

Camila Souza Maluf

Emille Ananda Lucena Pereira

Flávia Carneiro Pereira


Isabelle Francesca Borges Soares

João Victor Martins Novaes

Valéria Carvalho Ribeiro

Vinícius de Jesus Carvalho Silva

Marina Quezado Gonçalves Rocha Garcez


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201220>

CAPÍTULO 21..... 137

PACIENTE IDOSO ONCOLÓGICO: MEDO DA CONTAMINAÇÃO DA COVID-19

Paola Pereira dos Santos Soranzo

Suraia Estácias Ambrós

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201221>

CAPÍTULO 22..... 151

PREVALÊNCIA DOS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS PARA RESSECÇÃO DE TUMORES CARCINOIDES PULMONARES NO ESTADO DO PARÁ ENTRE 2008 E 2018

Suzane de Cássia Brito Rodrigues


Danúbia de Araújo Quaresma

Dhefferson Luanderson Teixeira de Oliveira

Alícia Duarte de Almeida

Beatriz Maria Franco Hondermann

Aline Kellen da Silva Salgado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201222>



CAPÍTULO 23..... 157

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE *Himatanthus drasticus*: REVISÃO DE LITERATURA

Vitória Cauzzo

Christiane Bertachini Lombello

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201223>

CAPÍTULO 24.....	168
RELAÇÃO ENTRE A SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ E O VÍRUS SARS-CoV-2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	
Felipe de Jesus Machado	
Bárbara de Alencar Nepomuceno	
Beatriz Bandeira Mota	
Catharina Barros Mascarenhas	
Maria Elvira Calmon de Araújo Mascarenhas	
Mariana Barboza de Andrade	
Juliana Bandeira da Rocha Lima	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201224	
CAPÍTULO 25.....	173
ASTHMA IN PRIMARY CARE: THE ROLE OF BASIC HEALTH UNITS IN THE PREVENTION OF EXACERBATIONS	
Jorge Radif Rassi Filho	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.94621201225	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	185
ÍNDICE REMISSIVO.....	186

AUTOENSAMBLAJE Y CITOCOMPATIBILIDAD DE TENSOACTIVOS GÉMINIS PARA TERAPIA GÉNICA

Data de aceite: 01/12/2021

Data de submissão: 02/11/2021

Delvis Rafael Acosta Martinez

Departamento de Bioquímica, Instituto Tecnológico de Tijuana
Tijuana, BC, México

Georgina Pina-Luis

Centro de Graduados e Investigación en química, Instituto Tecnológico de Tijuana
Tijuana, BC, México

Eustolia Rodríguez-Velázquez

Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Tijuana
Tijuana, BC, México

Manuel Alatorre-Meda

Centro de Graduados e Investigación en química, Instituto Tecnológico de Tijuana
Tijuana, BC, México

RESUMEN: El proceso de autoensamblaje de tensoactivos Gemini (TG) de bis (haluro de amonio cuaternario) con cadenas alquílicas espaciadoras de 4, 6 y 14 átomos de carbono, respectivamente fue estudiado por conductimetría, SEM, etc. Posteriormente, estos agregados fueron usados en la compactación de ADN, dando lugar a la formación de complejos ADN-TG. Dos de estos tensoactivos (TG-4 y TG-6) resultaron tener una sola CMC mientras que el TG-14 resultó tener dos, siendo las CMC en todos los casos menores a las reportadas

para tensoactivos convencionales. Se encontró también que las micelas formadas por estos tres tensoactivos presentan una geometría esférica muy bien definida. Por otro lado, las pruebas de citocompatibilidad realizadas a los tensoactivos, demostraron la efectividad del uso de los TG's como vehículos de transfección encontrándose una dependencia de la citocompatibilidad con la concentración. Brevemente, el tensoactivo TG-4 fue el que presentó mayor citocompatibilidad para las cargas de plásmido exploradas (0.25 y 0.5 μg).

PALABRAS CLAVE: Autoensamblaje, tensoactivos Gemini, citocompatibilidad, terapia de genes.

SELF-ASSEMBLY AND CYTOCOMPATIBILITY OF GEMINI SURFACTANTS FOR GENE THERAPY

ABSTRACT: The self-assembly process of bis (quaternary ammonium halide) Gemini surfactants (TG) with spacer alkyl chains of 4, 6 and 14 carbon atoms, respectively, was studied by conductimetry, SEM, etc. Later, these aggregates were used in DNA compaction, leading to the formation of DNA-TG complexes. Two of these surfactants (TG-4 and TG-6) turned out to have a single CMC while TG-14 turned out to have two, the CMC being in all cases lower than those reported for conventional surfactants. It was also found that the micelles formed by these three surfactants have a very well-defined spherical geometry. On the other hand, the cytocompatibility tests carried out on the surfactants demonstrated the effectiveness of the use of TGs as transfection vehicles, finding a dependence of the cytocompatibility

with the concentration. Briefly, the TG-4 surfactant was the one that presented the highest cytocompatibility for the explored plasmid loads (0.25 and 0.5 μg).

KEYWORDS: Self-assembly, Gemini surfactants, cytocompatibility, gene therapy.

1 | INTRODUCCIÓN

La terapia génica es el procedimiento terapéutico mediante el cual se insertan genes exógenos correctivos o faltantes en células y tejidos biológicos con el objetivo de curar enfermedades pre-existentes y prevenir posibles trastornos hereditarios.¹ El concepto que da sustento a este procedimiento es simple: si una enfermedad es causada por el mal funcionamiento de un gen, esta enfermedad puede ser revertida por la adición de copias del mismo gen en buen estado de una fuente externa. No obstante, y a pesar de que varios ensayos clínicos han demostrado que la terapia génica es una opción prometedora para el tratamiento de enfermedades a nivel celular, aún existen interrogantes con respecto al proceso de transfección (compactación y entrega del material genético) que han impedido el desarrollo de protocolos 100% efectivos. En la práctica, la entrada del ADN desnudo al núcleo celular resulta una problemática debido a barreras extra- e intracelulares diferentes. Por una parte, la circulación sistémica de ADN se ve obstaculizada por la degradación mediada por nucleasas.² Por otra parte, la naturaleza electrolítica del ADN da lugar a repulsiones electrostáticas a medida que el biopolímero se aproxima a las células, esto en virtud de que tanto el ADN como las membranas celulares están cargados negativamente (debido a los grupos fosfato distribuidos por el exterior de las hélices del biopolímero y los varios proteoglicanos constituyentes de las membranas celulares).² Los protocolos actuales de transfección están basados en el uso de complejos de ADN con agentes naturales y sintéticos conocidos como vectores o vehículos portadores de genes. Entre las funciones principales de los vectores se encuentran la compactación, protección, inversión de carga y liberación posterior del material genético, superando de esta manera las barreras biológicas antes citadas.³ Los vectores pueden ser de procedencia viral y no viral. Por un lado, la liberación de genes mediada por virus, también conocida como transducción, implica el cargado de ADN (o en algunos casos de ARN) en el interior de un virus que se encarga de introducirlo a las células por procesos naturales de infección.² Este procedimiento es, por mucho, el más eficaz en términos de porcentajes de transfección. Sin embargo, presenta problemas fundamentales asociados con los virus, incluyendo su toxicidad e inmunogenicidad, entre otros.⁴ Por otro lado, la liberación de genes mediada por sistemas no víricos implica la encapsulación del ADN utilizando materiales sintéticos que mimeticen a los virus.⁴ En la primera parte de este capítulo se abordará el uso de TG's (tensoactivos Gemini) como vectores para la compactación y decompactación (transfección) de genes. Los TG's son compuestos anfifílicos iónicos (en este caso catiónicos) constituidos por dos cabezas polares y dos cadenas alquílicas o colas no polares, unidas a través de las cabezas

por una cadena alquílica espaciadora de longitud variable.⁵ Los TG's forman estructuras denominadas micelas tras su autoensamblaje en un solvente a concentraciones mayores a la concentración micelar crítica (CMC, por sus siglas en inglés).⁶ Una de las características que los hace atractivos para su uso en terapia génica es que presentan valores de CMC de uno o dos órdenes de magnitud menores a las de los tensoactivos convencionales monoméricos (una cabeza y una o dos colas). Además, presentan un incremento de tres órdenes de magnitud en su actividad de superficie, una eficiencia mayor en la reducción de la tensión superficial y una solubilización mejor.⁷ Asimismo, se ha reportado que son capaces de compactar al ADN de manera eficiente cuando la longitud del espaciador es de cuatro a diez átomos de carbono. Por último, y no menos importante, sus valores de CMC extremadamente bajos redundan en una toxicidad baja, así como un costo reducido en virtud de que se requieren cantidades menores de TG para formar complejos ADN-TG estables. Los complejos ADNtensoactivo se forman tras la acción supramolecular cooperativa de las micelas, dando lugar a una compactación gradual de la cadena del biopolímero.⁸ Por otro lado, en lo que se refiere al proceso de decompactación se ha explorado el uso de polifenoles y/o ciclodextrinas que han sido añadidos en disolución una vez formados los complejos ADN-tensoactivo, con el objetivo de que compitan con el ADN por el enlace con el tensoactivo. Este proceso de competencia mediará la liberación del gen.³ En la segunda parte de este capítulo se comentará el proceso de autoensamblaje, propiedades fisicoquímicas y citocompatibilidad de agregados micelares de TG's de bis (haluro de amonio cuaternario) con cadenas alquílicas espaciadoras de 4, 6 y 14 átomos de carbono (denominados TG-4, TG-6 y TG-14, respectivamente). El proceso de autoensamblaje se ha estudiado por técnicas como conductometría, espectroscopia de UV-vis y espectroscopia de fluorescencia, a partir de las cuales se determina la CMC para cada TG en estudio. Por su parte, el tamaño, potencial ξ , morfología y afinidad por el ADN de los agregados micelares de TG's se caracterizan por distintas técnicas como DLS, STEM, AFM, electroforesis, ITC, etc. Finalmente, los perfiles de citocompatibilidad y eficiencia de transfección se determinan a partir de ensayos biológicos ELISA.

1.1 Consideraciones generales sobre terapia génica

La terapia génica es una estrategia terapéutica basada en la modificación del repertorio genético de células somáticas mediante la administración de ácidos nucleicos, estando destinada a curar tanto enfermedades de origen hereditario como adquirido.⁹ Varios autores (Ronchera-Oms¹⁰ y González-Pérez¹¹) han apostado por dar una explicación a cerca de la terapia de genes la cual enmarcan como una serie de técnicas o procedimientos mediante los cuales se es capaz de direccionar o internalizar fragmentos de ADN y/o ARN al interior de una célula con el objetivo de regular la expresión de determinadas proteínas que pudieran estar alteradas, deteniendo o invalidando el trastorno biológico que esto pudiera traer consigo. De acuerdo con el tipo de célula a tratar se proponen dos tipos generales de

terapia de genes:

a) Terapia génica de células germinales: se define como la terapia de genes dirigida a que exista una modificación genética en óvulos y/o espermatozoides y de esta forma perdure y den paso estas modificaciones a la descendencia. La terapia génica de la línea germinal humana no ha sido puesta en práctica ya que independientemente de limitaciones operacionales existen muchos factores éticos los cuales son considerados en aras de preservar el acervo genético de la especie humana. De esta forma también se evita el riesgo que se puedan dar prácticas de eugenesia por selección artificial de genes con capacidad de conferir caracteres ventajosos al individuo.

b) Terapia génica somática: se define como la terapia de genes dirigida a la modificación genética de células que no son germinales. Es por esto por lo que dicha modificación no puede dar paso a la descendencia. Por consenso generales entre investigadores y teniendo en cuenta la legislación actual, basada en motivos éticos y de seguridad, solamente se llevan a cabo protocolos clínicos en este tipo de terapia génica.¹⁰

Estos procedimientos han sido desarrollados a partir de investigaciones diversas que sirven de sustento al concepto de terapia génica. Antecedentes de la terapia génica:

1869 Miescher: Aislamiento del ADN.¹²

1944 Avery: El ADN es el portador de la información genética.¹³

1953 Watson y Crick: Estructura helicoidal de ADN.¹⁴

1957 Kornberg: ADN polimerasa.¹⁵

1962 Arber: Primera evidencia sobre enzimas de restricción.¹⁶

1966 Nirenberg, Ochoa, Khorana: Código genético.¹⁷

1972 Boyer, Cohen, Berg: Técnicas para la clonación del ADN.¹⁸

1975 Sanger, Barrell y Maxam, Gilbert: Métodos de secuenciación.¹⁹

1981 Palmiter y Brinster: Ratones transgénicos.²⁰

1990 Bleasdale, Anderson, Culver: Terapia Génica Humana.⁹

1.2 Tratamientos génicos

En general, se han explorado dos tipos de tratamientos génicos: (i) in vivo, que consiste en suministrar el gen terapéutico encapsulado en un vector directamente al organismo, siendo esto vía aerosol o inyectable y (ii) ex vivo, donde se parte de una biopsia de la que es extraída una muestra de las células a tratar, mismas que son transfectadas con el gen encapsulado, cultivadas y devueltas al organismo huésped.² Sin embargo, Nguyen y colaboradores en un estudio del 2009 exponen que en la práctica, la entrada de ADN desnudo al núcleo celular resulta una problemática debido a barreras extra- e intracelulares diferentes. Por una parte, la circulación sistémica de ADN se ve obstaculizada por la degradación

mediada por nucleasas.³ Por otra parte, Tros de Ilarduya, y colaboradores plantean que la naturaleza electrolítica de ADN da lugar a repulsiones electrostáticas a medida que este se acerca a las células, esto en virtud de que tanto el ADN como las membranas celulares están cargadas negativamente (debido a los grupos fosfato distribuidos por el exterior de las hélices del biopolímero y los varios proteoglicanos y fosfolípidos que constituyen las membranas celulares).²¹ La terapia génica ofrece en principio un enfoque versátil para el tratamiento de síndromes hereditarios (por ejemplo, fibrosis quística, distrofia muscular, diabetes) y enfermedades adquiridas (gripe, SIDA). En esencia permite el tratamiento del origen de la enfermedad, no sus síntomas. Desafortunadamente, su aplicación médica aún no ha respondido a las expectativas iniciales. Esto se debe en gran parte al hecho de que la captación celular de ácidos nucleicos libres se ve obstaculizada por su carga y tamaño, lo que ha llevado a la comunidad científica a explorar el desarrollo de nuevos portadores de genes (vectores) y estrategias para mejorar la eficacia y la seguridad de este proceso.²²⁻²⁸

1.3 Tipos de vectores utilizados para terapia génica

Existe una gran variedad de vectores utilizados en terapia génica. Los vectores pueden definirse como los sistemas que median en el proceso de transferencia de un ácido nucleico exógeno (gen u oligonucleótido) a la célula, posibilitando la entrada y biodisponibilidad intracelular del mismo, de modo que pueda acceder al núcleo y consiga expresarse. En otras palabras, el término vector se aplica para definir al vehículo de transferencia que lleva al ácido nucleico hasta el núcleo o plasma celular.²⁸

Vectores virales

Los vectores virales surgen del intento de aprovechar la capacidad natural de los virus para la entrega de genes de interés terapéutico.²⁹⁻³¹

Sin lugar a duda, los vectores virales proveen las eficiencias de transfección más altas. No obstante, presentan inconvenientes marcados en lo relativo a la seguridad, destacándose el intercambio de material genético con otros virus competentes, que pueden suministrar al virus terapéutico los genes que se habían eliminado para evitar la replicación, si coinciden ambos virus en la misma célula. El resultado de ello es que el virus terapéutico recupera la capacidad de replicarse, infectar células nuevas e incluso dar lugar a mutaciones, lo cual puede ser muy peligroso para el paciente. El otro gran obstáculo asociado al uso de virus es la respuesta inmune generada tras las aplicaciones sucesivas, que pueden eliminar el virus terapéutico antes de que tenga oportunidad de realizar la entrega del ácido nucleico o propiciar una respuesta inflamatoria intensa que puede llegar a ser peligrosa para el paciente.³²⁻³⁵

Vectores no virales

La mayor parte de las estrategias de transferencia génica sin virus están basadas en la utilización y desarrollo de los vectores no virales, que son sustancias químicas capaces de unirse al ADN terapéutico e incorporarlo al interior de las células facilitando su expresión. Generalmente se usan tipos diferentes de complejos de ácido nucleico con liposomas, polímeros catiónicos, péptidos, tensoactivos, etc. Estos vectores no virales deben tener la característica de ser biocompatibles con las células o tejido a tratar, garantizando que no generen una respuesta inmune durante el tratamiento. Durante los últimos años no han sido pocos los autores que han enfocado su estudio en los tensoactivos como vectores no virales.³⁰

1.4 Tensoactivos

Los agentes activos de superficie comúnmente llamados “tensoactivos” son una clase especial de compuestos anfifílicos que poseen propiedades fisicoquímicas características a dos interfaces inmiscibles y en solución. Las moléculas de tensoactivos clásicos generalmente se componen de dos partes bien diferenciadas en su estructura molecular: un grupo de cabeza polar y una cadena alquílica o cola no polar.^{36,37}

Debido a su anfifilicidad, las moléculas de tensoactivo tienden a ser adsorbidas en la interfaz de dos fases inmiscibles para disminuir la tensión superficial e interfacial. Cuando los tensoactivos son disueltos en agua, sus grupos hidrófobos se orientan lejos de ella (al aire) y la energía libre de la solución se reduce al mínimo a través de un fenómeno llamado “efecto hidrófobo”.³⁵ Alternativamente, en el seno del líquido pueden auto-agregarse para reducir al mínimo las energías desfavorables, dando lugar a ensamblajes supramoleculares bien desarrollados llamados micelas (Figura 1). Las micelas son formadas solo si la concentración del tensoactivo en el agua es igual o superior a la concentración micelar crítica (CMC).³⁸ Debido a las características ya descritas, los tensoactivos han sido usados en procesos numerosos y/o como material constituyente de productos diversos tales como aceites de motor, productos farmacéuticos, detergentes y derivados del petróleo, en áreas de tecnología alta como la minería, petroquímica, bioquímica, electrónica, impresión, grabación magnética, biotecnología y terapia génica, entre otros.^{36,37,46,38-45}

componen de dos restos anfífilos monoméricos conectados en o cerca del grupo de cabeza por un grupo espaciador o enlazador. El espaciador puede ser corto o largo, compuesto de grupos metileno, rígido (estilbena), polar (poliéter) o no polar (alifáticos y aromáticos). El grupo de cabeza polar puede ser positivo (amonio), negativo (fosfato, sulfato, carboxilato) o no iónico y puede ser poliéter o azúcar.⁴

Estos tensoactivos gemelos pueden ser sintetizados con bastante facilidad y a costo bajo. Además, sus propiedades en solución le permiten la formación de complejos con ADN a concentraciones bajas. Esto es ventajoso desde el punto de vista de citocompatibilidad, ya que el primer y paso más simple para optimizar el perfil de seguridad de cualquier material exógeno es reducir su concentración in vivo. En general, los tensoactivos Gemini empiezan a ser considerados como agentes potenciales de transfección, eficaces para la terapia génica no viral.⁴

1.6 Tensoactivos Gemini como vectores no virales

Los procesos no-virales de transfección pueden ser considerados como un caso especial de administración de fármacos. El éxito de este tipo de procesos es típicamente dependiente de factores tales como solubilidad del vehículo (que será dependiente del pH para los compuestos ionizables), el fármaco que se transporta a través del sistema, el tiempo que sobrevive el fármaco antes de metabolizarse y la facilidad con que puede penetrar varias barreras fisiológicas.⁵⁰ Estudios realizados por Bell y colaboradores reportan la aplicación de los tensoactivos Gemini catiónicos en el 18% de los ensayos clínicos actuales basados en terapia de genes. A la vista de los peligros que implica la transfección con vectores virales, el concepto de la transfección mediante tensoactivos catiónicos es atractivo, independientemente de que puedan estar más lejos para competir con vectores virales en términos de eficiencia. Estos compuestos “Gemini” tienen propiedades fisicoquímicas que son diferentes de los tensoactivos convencionales (de una sola cadena y solo un grupo de cabeza). De especial interés para su aplicación en terapia génica, los tensoactivos Gemini presentan en general valores de CMC más bajos. En cuanto a su mecanismo de transfección, se ha comprobado que la internalización celular de complejos ADN-tensoactivo Gemini procede por pinocitos, es decir, la incorporación de material exógeno por invaginación controlada de la membrana celular, permitiendo que el complejo de ADN-tensoactivo pueda ser envuelto por la membrana celular, resultando en la formación de vesículas intracelulares denominadas endosomas.⁵¹

1.7 Mecanismos de compactación

El ADN es uno de los polielectrolitos biológicos más importantes y presenta carga electrostática negativa en solución. Debido a su naturaleza polianiónica, el ADN es un polímero rígido; sin embargo, puede ser condensado en estructuras compactas por medio de muchos agentes de compactación. La compactación del ADN está estrechamente

relacionada con la neutralización o incluso inversión de su carga electrostática superficial. La sobrecompensación o inversión de la carga ocurre cuando la carga de los contraiones que rodean la superficie del ADN es mayor que la carga natural del polielectrolito.⁵² Agentes tensoactivos diméricos catiónicos diversos han demostrado gran afinidad por el ADN. Sales de amonio bисуaternarias (m-s-m) han sido el tipo más común de tensoactivos diméricos investigados y por lo general, se admite que los que poseen un espaciador corto (3Es) muestran una eficiencia de compactación mejor frente al ADN. Sin embargo, resultados experimentales han demostrado que tensoactivos con espaciadores largos hacen que la compactación ADN-tensoactivo sea más favorable que en aquellos tensoactivos con espaciadores cortos. Una contribución grande en la formación de los complejos está dada por las interacciones hidrofóbicas, que controlan la energía de unión de Gibbs. Por otro lado, está la carga promedio de moléculas del tensoactivo unidas al ácido nucleico que favorece las atracciones electrostáticas.⁵

Estudios realizados por Feng y colaboradores, muestran que el auto-ensamblaje de los tensoactivos catiónicos en micelas a las proximidades del ADN induce un cambio conformacional de la molécula de ADN a partir de una estructura helicoidal alargada a glóbulos compactos. La interacción electrostática fuerte entre un tensoactivo y moléculas de ADN tiene lugar una concentración crítica de tensoactivo que se conoce como concentración de asociación crítica (CAC), que es considerablemente menor que la CMC del tensoactivo catiónico. A concentraciones de ADN altas, los agregados ADN-tensoactivo compactados parcialmente precipitan debido a la interacción de atracción de Coulomb. Por lo tanto, la observación del comportamiento en fase macroscópica es una herramienta cómoda para entender las interacciones moleculares entre el ADN y los tensoactivos.⁵³

1.8 Citocompatibilidad

La citocompatibilidad de una sustancia o complejo en estudio es de suma importancia en cualquier investigación. Si se persigue una aplicación clínica o sobre seres vivos de forma general, la sustancia o complejo bajo estudio no debe ser tóxico en las concentraciones estudiadas, pues esto implicaría el rechazo total de la misma. En la terapia génica algunos autores como Lan y colaboradores plantean que la citocompatibilidad del vector no viral que transporta el gen es de importancia crítica para obtener una consecuente transfección óptima. Por lo tanto, en su estudio ellos caracterizan la citocompatibilidad frente a células transfectadas incluyendo tres tipos de líneas celulares (A549, HeLa y HepG2). Los resultados obtenidos les mostraron que las viabilidades celulares disminuían con el aumento en la concentración lipídica, pero estas células mantenían no menos del 80% de actividad metabólica (la mayoría de ellas superó el 90%) después de concentraciones lipídicas de 30 mM. Además, todavía alcanzaron a ver células vivas cuando incubaron con una concentración de lípidos de hasta 50 mM. Esta propiedad permite que estos lípidos anfífilos sirvan como portadores seguros para la entrega de ADN.⁴⁸

21 AUTOENSAMBLADO Y CITOCOMPATIBILIDAD DE TENSOACTIVOS GEMINI: NUESTROS PRINCIPALES RESULTADOS

Como se mencionó anteriormente se estudió el autoensamblado de TG, la formación y citocompatibilidad de complejos ADN-TG con cadenas espaciadoras de 4,6 y 14 carbonos.

2.1 Caracterización del autoensamblado

Dentro de las propiedades fisicoquímicas determinadas en tensoactivos convencionales está la CMC (concentración micelar crítica). La CMC indica la concentración mínima a partir de la cual se forman agregados supramoleculares de forma espontánea en solución, llamados micelas. Una de las características que hacen atractivos a los tensoactivos Gemini para su uso en terapia génica es precisamente sus bajos valores de CMC, en la Figura 2 se muestra la gráfica de conductividad en función de concentración para el tensoactivo TG-4,6 y 14 en agua, a partir de la cual se determinó su CMC.

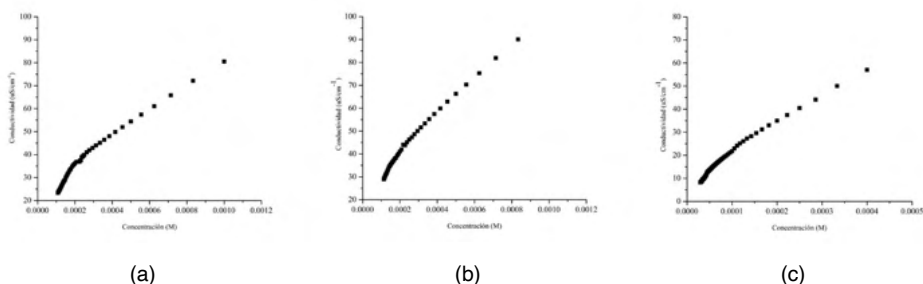


Figura 2. Conductividad vs. concentración de los tensoactivos Gemini en agua.

En esta gráfica se observa que existe una dependencia lineal entre la conductividad de la solución y la concentración de esta, obteniéndose un cambio de pendiente que indica la CMC de estos tensoactivos. Este valor concuerda con lo reportado en la literatura para TG's con longitudes de espaciador menores a 8 carbonos (> 0.20 mM). En los tensoactivos TG-6 (b) y TG-14 (c) se comportan de manera similar al TG-4. Por debajo de la CMC, la adición de tensoactivo a una solución acuosa provoca un aumento en el número de portadores de carga en este caso (tensoactivo)+ y (contraion)- y, en consecuencia, un aumento en la conductividad. A partir del primer punto de inflexión, la adición de más tensoactivo da lugar a su autoensamblaje y por tanto a la formación de micelas. Así pues, el primer punto de inflexión en la curva de conductividad frente a la concentración se atribuye a la CMC. De la misma forma, a medida que la concentración de tensoactivo se va incrementando por encima de la CMC, puede suceder que las micelas formadas presenten un cambio en su estructura, dando lugar a un segundo punto de inflexión en la curva, que se atribuye a la CMC_2 .⁴⁸

Los agregados micelares fueron caracterizados por STEM. En las imágenes y distribuciones de tamaño para todos los casos se logró observar las micelas de forma esférica. En general, los tres tensoactivos presentaron agregados micelares con dos poblaciones de tamaños, presentando la población predominante valores por debajo de los 100 nm. En el caso de TG-14, la población mayor se presentó con morfología ovalada, lo cual puede deberse a un cambio de conformación de la micela a esa concentración.

2.2 Citocompatibilidad

Antes de emprender estudios de transfección es imprescindible determinar si los tensoactivos estudiados son citocompatibles en ausencia del ADN, ya que, en caso de no serlo, el estudio resultaría inviable. En la Figuras 3 se muestran los resultados obtenidos para la citocompatibilidad (expresado como % de viabilidad) de cada uno de los TG's a 24 y 72 h, empleando las concentraciones necesarias en cada caso para preparar complejos ADN-TG con una carga plasmática de $0.25 \mu\text{g}$ a las relaciones de carga N/P de 1.5, 2, 3 y 5. Sobre un cultivo de la línea celular HeLa.

En estos casos se observa una dependencia de la viabilidad celular con la longitud de la cadena espaciadora y la concentración de los tensoactivos para ambos tiempos, en buen acuerdo con un experimento previo realizado con una carga plasmática de $0.5 \mu\text{g}$ donde se observó esta misma tendencia, pero con menos porcentaje de citocompatibilidad. A medida que aumenta la concentración de cada tensoactivo disminuye su viabilidad celular. Análogamente, disminuye la viabilidad celular al pasar de un tensoactivo a otro siendo el más citocompatible el TG-4 con porcentajes de viabilidad celular superior del 85% luego de 24 h y del 60% luego de las 72 h.

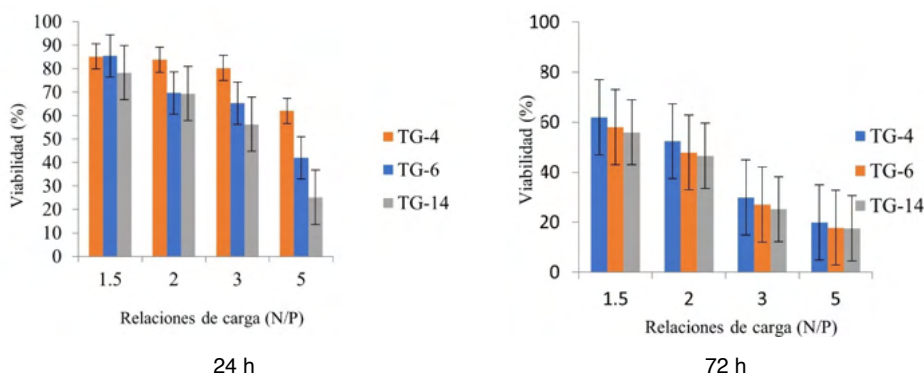


Figura 3. Citocompatibilidad de los TG's a 24 h y 72 h para una carga plasmática en el complejo ADN-TG de $0.25 \mu\text{g}$.

31 CONCLUSIONES

1. Se determinaron los valores de CMC de los tensoactivos por conductimetría y espectroscopias de UV-vis y fluorescencia, en agua. El análisis conjunto de estas técnicas demostró que TG-4 y TG-6 tienen una CMC, mientras que TG-14 tiene dos. Los resultados obtenidos son los siguientes: TG-4 0.191 mM, TG-6 0.25 mM, y TG-14 0.10 y 0.225 mM respectivamente.

2. En los estudios de citocompatibilidad se encontró que esta es dependiente de la concentración tanto de los TG's como del plásmido. En general, a menores concentraciones mayor citocompatibilidad (TG's y complejos). Los mejores resultados de citocompatibilidad fueron obtenidos usando una carga plasmática de 0.25 μg (complejos).

AGRADECIMIENTOS

Se le agradece al Conacyt por la beca de estudios de Doctorado Referencia: No. 597757 2. Beca mixta para la realización de estancia de investigación en la Universidad de Santiago de Compostela, España Referencia: No. 291212. Instituto de Ortopedia y Banco de Tejidos Musculoesqueléticos de la Universidad de Santiago de Compostela, España. Así como a los laboratorios de microbiología y bioquímica del Instituto tecnológico de Tijuana.

REFERENCIAS

- (1) . Delvis R. Acosta-Martínez, Eustolia Rodríguez-Velázquez, Fernanda Araiza-Verduzco, Pablo Taboada, Gerardo Prieto, Ignacio A. Rivero, Georgina Pina-Luis, Manuel Alatorre-Meda, **Bis-quaternary ammonium gemini surfactants for gene therapy: Effects of the spacer hydrophobicity on the DNA complexation and biological activity**. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2020.
- (2) Alatorre-Meda, M.; Rodríguez-velázquez, E.; Rodríguez, J. R. Polycation-Mediated **Gene Delivery: The Physicochemical Aspects Governing the Process**. Cdn.Intechopen.Com. 2011, 16, 416-481.
- (3) Nguyen, D. N.; Green, J. J.; Chan, J. M.; Langer, R.; Anderson, D. G. Polymeric **Materials for Gene Delivery and DNA Vaccination**. Adv. Mater. 2009, 21 (8), 847– 867.
- (4) Mancheño-Corvo, P.; Martín-Duque, P. Viral Gene Therapy. Clin. Transl. Oncol. 2006, 8 (12), 858–867. (5) Rodríguez, F. A. E.; Leal, Y. C.; Rivero, A. L.; González, I. L.; Vargas, M.; Álvarez, C. M.; Ramírez, B. S.; Barbosa, L. R. S.; Itri, R.; Eliana, M.; et al. **Dissection of the Non-Viral Nucleid Acids Delivery Systems**. REVISTA CUBANA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS, 2018, 6, 1–16.
- (6) Pérez, L.; Pinazo, A.; Pons, R.; Infante, M. **Gemini Surfactants from Natural Amino Acids**. Adv. Colloid Interface Sci. 2014, 205, 134–155.
- (7) Stokes, H. La Interactividad En La Educacion a Distancia: **Evaluación de Comunidades de Aprendizaje**. RIED. 2004, 7, 147–162.
- (8) Tros de Ilarduya, C.; Sun, Y.; Düzgüneş, N. **Gene Delivery by Lipoplexes and Polyplexes**. Eur. J. Pharm. Sci. 2010, 40 (3), 159–170.

- (9) Zhou, T.; Xu, G.; Ao, M.; Yang, Y.; Wang, C. Colloids and Surfaces A: **Physicochemical and Engineering Aspects DNA Compaction to Multi-Molecular DNA Condensation Induced by Cationic Imidazolium Gemini Surfactants**. Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp. 2012, 414, 33–40.
- (10) Terapia, P. **Tecnologia**. VII.
- (11) Ronchera-Oms, C. 6. **Terapia Génica**. Sefh.Interguias. Com 2008.
- (12) González-pérez, A.; Dias, R. S.; Nylander, T.; Lindman, B. **Cyclodextrin - Surfactant Complex: A New Route in DNA Decompression**. 2008, 772–775.
- (13) Dahm, R.; Avery, O. T.; Macleod, C.; Mccarty, M. Discovering DNA: **Friedrich Miescher and the Early Years of Nucleic Acid Research**. Human Genetics, 2008, 122, 565–581.
- (14) Press, C.; Press, C. Early Responses to Avery et Al.'s Paper on DNA as Hereditary Material Author (s): UTE DEICHMANN Source: **Historical Studies in the Physical and Biological Sciences**, Vol. 34, No. 2 (March 2004), 2015, 34 (2), 207–232.
- (15) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. THE STRUCTURE OF DNA. CSH. 1953, 18, 123–131.
- (16) Shapiro, L.; Eoyang, L. **Replication of RNA Viruses**. J. Mol. Biol. 1965, 11 (2), 257– 271.
- (17) Modrich, P. **Structures and Mechanisms of DNA Restriction and Modification Enzymes**. Quarterly Reviews of Biophysic, 1979, 3, 315–369.
- (18) Nirenberg, M. Historical Review: **Deciphering the Genetic Code – a Personal Account**. 2004, 29 (1), 46–54.
- (19) Casadaban, M. J.; Chou, J.; Cohen, S. N. **In Vitro Gene Fusions That Join an Enzymatically Active, B- Galactosidase Segment to Amino-Terminal Fragments of Exogenous Proteins: Escherichia Coli Plasmid Vectors for the Detection and Cloning of Translational Initiation Signals**. JOURNAL OF BACTERIOLOGY, 1980, 143 (2), 971–980.
- (20) Heather, J. M.; Chain, B. **The Sequence of Sequencers: The History of SC**. Genomics, 2015, 107, 1-8. (21) Gordon, J. O. N. W. Ransgenic Animals. 1989, I.
- (22) Yang, D.; Gao, Y.-H.; Tan, K.-B.; Zuo, Z.-X.; Yang, W.-X.; Hua, X.; Li, P.-J.; Zhang, Y.; Wang, G. **Inhibition of Hepatic Fibrosis with Artificial MicroRNA Using Ultrasound and Cationic Liposome-Bearing Microbubbles**. Gene Ther. 2013, 20 (12), 1140–1148.
- (23) Bainbridge, J. W. B.; Smith, A. J.; Barker, S. S.; Robbie, S.; Henderson, R.; Balaggan, K.; Viswanathan, A.; Holder, G. E.; Stockman, A.; Bhattacharya, S. S.; et al. **Effect of Gene Therapy on Visual Function in Leber's Congenital Amaurosis**. N Engl J Med. 2008, 358, 2231–2239.
- (24) Excoffon, K. J.; Koerber, J. T.; Dickey, D. D.; Murtha, M.; Keshavjee, S.; Kaspar, B. K.; Zabner, J.; Schaffer, D. V. **Directed Evolution of Adeno-Associated Virus to an Infectious Respiratory Virus**. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106 (10), 3865–3870.

- (25) Mitsuyasu, R. T.; Merigan, T. C.; Carr, A.; Zack, J. A.; Winters, M. A.; Workman, C.; Bloch, M.; Lalezari, J.; Becker, S.; Thornton, L.; et al. **Phase 2 Gene Therapy Trial of an Anti-HIV Ribozyme in Autologous CD34+ Cells**. *Nat. Med.* 2009, 15 (3), 285–292.
- (26) Tavazoie, S. F.; Alarcón, C.; Oskarsson, T.; Padua, D.; Wang, Q.; Bos, P. D.; Gerald, W. L.; Massagué, J. **Endogenous Human MicroRNAs That Suppress Breast Cancer Metastasis**. *Nature* 2008, 451 (7175), 147–152.
- (27) Anderson, D. G.; Akinc, A.; Hossain, N.; Langer, R. **Structure/Property Studies of Polymeric Gene Delivery Using a Library of Poly (n-Amino Esters)**. *Mol. Ther.* 2005, 11 (3), 426–434.
- (28) Yang, F.; Cho, S. W.; Son, S. M.; Bogatyrev, S. R.; Singh, D.; Green, J. J.; Mei, Y.; Park, S.; Bhang, S. H.; Kim, B. S.; Langer, R.; Anderson, D. G. **Genetic Engineering of Human Stem Cells for Enhanced Angiogenesis Using Biodegradable Polymeric Nanoparticles**. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010, 107 (8), 3317–3322.
- (29) Hoag, H. **Gene Therapy Rising**, 2005, 435 (May), 2155–2156.
- (30) Menger, F.; Littau, C. **Gemini Surfactants: Synthesis and Properties**. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113 (4), 1451–1452.
- (31) Review, M. **Improvements in Adenoviral Vector Technology: Overcoming Barriers for Gene Therapy**. 2000, 1–11.
- (32) Luciani, P.; Bombelli, C.; Colone, M.; Giansanti, L.; Ryhänen, S. J.; Säily, V. M. J.; Mancini, G.; Kinnunen, P. K. J. **Influence of the Spacer of Cationic Gemini Amphiphiles on the Hydration of Lipoplexes**. *Biomacromolecules* 2007, 8 (6), 1999–2003.
- (33) Verma, I. M.; Somia, N. **Gene Therapy – Promises, Problems and Prospects**. *Nature*, 1997, 389, 239–242.
- (34) Forestell, S. P.; Dando, S.; Bghnlein, E. **Improved Detection of Replication Competent**. 1996, 60, 171–178.
- (35) Parikh, K.; Mistry, B.; Jana, S.; Gupta, S.; Devkar, R. V.; Kumar, S. **PhysicoBiochemical Studies on Cationic Gemini Surfactants: Role of Spacer**. *J. Mol. Liq.* 2015, 206, 19–28.
- (36) Faneca, H.; Cabrita, A. S.; Simões, S.; Pedroso de Lima, M. C. **Evaluation of the Antitumoral Effect Mediated by IL-12 and HSV-Tk Genes When Delivered by a Novel Lipid-Based System**. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 2007, 1768 (5), 1093–1102.
- (37) Lentz, B. R. **Membrane “Fluidity” as Detected by Diphenylhexatriene Probes**. *Chem. Phys. Lipids* 1989, 50 (3–4), 171–190.
- (38) Noori, S.; Zehra, A.; Wajid, N.; Ansari, H.; Akram, M.; Ub-din, K. **Synthesis and Investigation of Surface-Active Properties of Counterion Coupled Gemini Surfactants**. *J. Surfactants Deterg.* 2013, 17, 409–417.
- (39) Almofti, M. R.; Harashima, H.; Shinohara, Y.; Almofti, A.; Li, W.; Kiwada, H. **Lipoplex Size Determines Lipofection Efficiency with or without Serum**. *Mol. Membr. Biol.* 2003, 20, 35–43.

- (40) Borse, M. S.; Devi, S. **Importance of Head Group Polarity in Controlling Aggregation Properties of Cationic Gemini Surfactants.** *Adv. Colloid Interface Sci.* 2006, 126, 387–399.
- (41) Publications, A.; Simões, S.; Filipe, A.; Faneca, H.; Mano, M.; Penacho, N. **Cationic Liposomes for Gene Delivery.** *Expert Opin. Drug Deliv.* 2005, 2 (2), 237–254.
- (42) Hirko A, Tang F, H. J. **Cationic Lipid Vectors for Plasmid DNA Delivery.** *Curr Med Chem* 2003, 10 (14), 1185–1193.
- (43) Oda, R.; Candau, S. J.; Oda, R.; Huc, I. **Gemini Surfactants, the Effect of Hydrophobic Chain Length and Dissymmetry.** *Chem. Commun.* 1997, 21, 2105–2106.
- (44) Luxo, C.; Jurado, A. S.; Madeira, V. M. C. **Lipid Composition Changes Induced by Tamoxifen in a Bacterial Model System.** *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 1998, 1369 (1), 71–84.
- (45) Monteiro, J. P.; Videira, R. A.; Matos, M. J.; Dinis, A. M.; Jurado, A. S. **Non-Selective Toxicological Effects of the Insect Juvenile Hormone Analogue Methoprene. A Membrane Biophysical Approach.** *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2008, 150 (3), 243–257.
- (46) Tilley, L.; Thulborn, K. R.; Li, William H. **An Assessment of the Fluidity Gradient of the Lipid Bilayer as Determined by a Set of n-(9- Anthroxyloxy) Fatty Acids (n = 2, 6, 9, 12, 16)⁹.** *J. Biol. Chem.* 1978, 254 (8), 2592–2594.
- (47) Wasungu, L.; Stuart, M. C. A.; Scarzello, M.; Engberts, J. B. F. N.; Hoekstra, D. **Lipoplexes Formed from Sugar-Based Gemini Surfactants Undergo a Lamellar-toMicellar Phase Transition at Acidic PH. Evidence for a Non-Inverted MembraneDestabilizing Hexagonal Phase of Lipoplexes.** *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 2006, 1758 (10), 1677–1684.
- (48) Wang, L.; Xu, L.; Li, G.; Feng, L.; Dong, S.; Hao, J. **Compaction of DNA Using C12EO4 Cooperated with Fe³⁺.** *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2016, 144, 355–365.
- (49) Castroagudín- Campos, M. **MICELIZACIÓN DE SURFACTANTES GEMINI CATIONICOS. PROXECTO DA LICENCIATURA EN QUÍMICA,** Universidade de Santiago de Compostela, 2013, 4-49.
- (50) Akbar, J. R. **Pharmaceutical Applications of Gemini Surfactants.** Master of Science, University of Waterloo, 2010, 1-94.
- (51) Kirby, A. J.; Camilleri, P.; Engberts, J. B. F. N.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M.; Söderman, O.; Bergsma, M.; Bell, P. C.; Fielden, M. L.; Rodríguez, C. L. G.; Guedat, P.; Kremer, A.; McGregor, C.; Perrin, C.; Perrin, C.; Eijk, M.; **Minireviews Gemini Surfactants: New Synthetic Vectors for Gene Transfection.** *Angewandte Chemie.* 2003, 1448–1457.
- (52) Bell, P. C.; Bergsma, M.; Dolbnya, I. P.; Bras, W.; Stuart, M. C. A.; Rowan, A. E.; Feiters, M. C.; Engberts, J. B. F. N. **Transfection Mediated by Gemini Surfactants: Engineered Escape from the Endosomal Compartment.** *J. AM. CHEM. SOC.* 2003, 6, 7413–7417.
- (53) Xia, W.; Wang, Y.; Yang, A.; Yang, G. **DNA Compaction and Charge Inversion Induced by Organic Monovalent Ions.** *Polymers (Basel).* 2017, 9 (4), 128. (53) Victoria, B.; Mart, I.; Manuel, L. **Binding of 12-s-12 Dimeric Surfactants to Calf Thymus DNA: Evaluation of the Spacer Length Influence.** 2016.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acesso aos cuidados de saúde 115
Adenocarcinoma em ângulo esplênico 131, 133, 135
Adenocarcionoma gástrico metastático 28
Aleitamento materno 31, 32, 33, 34
Alérgenos 173, 175
Ambiente acadêmico 18, 20, 22, 24, 25
Ansiedade de desempenho 36, 38
Anticorpos 31, 32, 33, 34, 101, 169, 170, 171
Asthma 173, 174, 175, 176, 179, 180, 181, 182, 183, 184
Autoensablaje 55
Avaliação biológica 157

B

Banda gástrica 104, 105
Beclomethasone 173, 175, 176

C

Câncer 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 30, 42, 70, 71, 74, 100, 107, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 143, 149, 152, 156, 157, 158
Carcinoides pulmonares 151, 153, 154, 155
Chronic Illness 173
Cirurgia torácica 100
Citocompatibilidad 55, 57, 62, 63, 64, 65, 66
Covid-19 31, 32, 33, 34, 35, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 168, 169, 170, 172

D

Deontologia 117
Diagnóstico clínico- cirúrgico precoce 131, 132
Diretrizes éticas 117
Disfunção erétil 36, 37, 38, 43, 44

E

Educação em saúde 54, 147, 148, 149

Endometriose 115, 116

Ensino 1, 2, 3, 5, 6, 7, 38, 54, 136, 147, 148, 160

Estado do Pará 151, 153, 154, 155

Estilo de vida 34, 92, 93, 97, 98, 171

Estudantes 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99

Ética 24, 108, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 128, 129, 140, 158

F

Fertilidade 115

Fitoterapia 157, 160

G

Ginecologia 27, 115, 116

H

Hepatite 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114

Hérnia incisional 104, 105

Himatanthus sp 157, 158

Hypertension 90, 92, 158

I

Idoso 137

Incidência 8, 9, 15, 42, 49, 53, 71, 102, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 115, 135, 137, 138, 142, 148, 160

Infecção por SARS-CoV-2 32, 169

IST's 48, 49, 50

J

Janaúba 157, 158, 161, 162, 164, 165

L

Lesão mestatática anexial 28

Lesão pulmonar 100

Ligas acadêmicas 1, 2, 3, 6, 7

M

Massa anexial 27, 28, 29, 30

Medicina 2, 5, 7, 8, 18, 19, 20, 24, 26, 27, 49, 52, 53, 54, 85, 87, 91, 92, 94, 106, 117, 118, 123, 130, 149, 151, 156, 157, 158, 159, 164, 167, 170, 172, 185

Medo da contaminação 137

Microbiota intestinal 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

Mídia 137, 139, 150

Mortalidade 104, 105, 106, 108, 110, 111, 112, 113, 131, 132, 133, 135, 136, 139, 148, 151, 153, 154, 155, 170

N

Neoplasias 9, 138

O

Obstrução colônica 131, 132

P

Parestesia 169, 170, 171

Pneumectomia 100, 151, 152, 153, 155, 156

Prática profissional 117, 149

Primary health care 173, 174, 176, 182, 183

Promoção em saúde 54

Pulmão 13, 14, 88, 89, 100, 101, 103, 138, 143, 152, 155, 156

R

Reposicionamento de medicamentos 9, 10

Ressecção de tumores 151, 153, 154

S

Saúde da Família 54

Saúde ocupacional 117

Serotonina 9, 10, 11, 12, 13, 14, 39

Síndrome de Guillain Barré 168, 169, 170, 171

T

Técnicas *in vitro* 157

Tenosactivos Gemini 55

Terapia de genes 55, 57, 58, 62

Trichomonas vaginalis 48, 49, 50, 53

Tricomoniase 48, 49, 50, 51, 52, 53

U

Universidades 2, 3, 6, 24, 119

V

Valores 24, 25, 26, 37, 54, 57, 61, 62, 64, 65, 66, 111, 112, 115, 117, 119, 120, 124, 129




 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



MEDICINA:

A ciência e a tecnologia em busca da cura


Ano 2021

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



MEDICINA:

A ciência e a tecnologia em busca da cura


Ano 2021