



Universidad del sureste

Medicina humana

Nombre de la alumna: Grecia Pamela Orta Vázquez

8vo semestre

Materia: Biología molecular

Docente: Hugo Najera Mijangos

VIH

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la principal causa infecciosa de muerte en adultos en el mundo. Si no se trata, la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene una tasa de letalidad cercana al 100%. Desde la peste bubónica del siglo XIV, ningún agente patógeno había causado tales estragos. El SIDA ha desgarrado a numerosas familias y ha causado un sufrimiento incalculable en las regiones más castigadas por el virus. En tales regiones, entre ellas algunas de las más pobres del mundo, el VIH ha invertido la tendencia de aumento de la esperanza de vida registrada en las tres últimas décadas del siglo XX. El VIH/SIDA es una seria emergencia sanitaria mundial. La infección por VIH está atizando también otras epidemias de alcance mundial, en particular la de tuberculosis, que se ha convertido en una causa destacada de muerte no sólo entre las personas afectadas por el VIH, sino también entre sus familiares y contactos VIH-negativos. Pero el SIDA no es el mismo en todas partes. El acceso a una prevención y un tratamiento eficaces, y en consecuencia el destino de los individuos infectados, varían ampliamente. Las personas que viven con el VIH pero se benefician de los últimos avances médicos pueden esperar llevar una vida normal en muchos aspectos: la poliquimioterapia con agentes antirretrovirales (ARV) hace del SIDA una enfermedad crónica y tratable, más parecida en este sentido a la diabetes que a otras enfermedades víricas graves para las que no hay ningún tratamiento eficaz.

De la inmunosupresión a la activación inmune La fisiopatología de la infección por VIH es de alta complejidad, pero la simplificaremos en dos grandes rubros: la inmunosupresión y la activación inmune. La inmunosupresión es la característica más conocida de la infección por VIH. Una vez que el virus ingresa al organismo, las células que tienen el receptor CD4+ resultan infectadas, la mayoría de ellas son linfocitos T CD4+ colaboradores, pero también los macrófagos y las células dendríticas se infectan. La infección disminuye gradualmente la cantidad de linfocitos T CD4+ en los tejidos y en la sangre, lo cual conduce al paciente a un estado grave de inmunosupresión celular tras el cual, un grupo de microorganismos que habitualmente no causan enfermedades, provocan infecciones; estas infecciones oportunistas explican la gran mortalidad de las personas afectadas por el VIH antes de que se empleara el TARAA.

La activación inmune no se puede desligar de la inmunosupresión, de hecho, que la inmunidad celular se abata gradualmente se explica en gran proporción por la activación del VIH. Desde el momento mismo en que el VIH penetra al organismo, una gran parte de la inmunidad trabaja para deshacerse del virus; inicia un proceso de reconocimiento, monta una respuesta inmune muy parecida a la que ocurre con todas las infecciones virales, la gran diferencia con ellas radica en que esta infección no desaparece ni se controla, sino que se perpetúa.

El ciclo replicativo del VIH se divide en las siguientes etapas:

a) Entrada del virus en la célula

El VIH se une a la molécula CD4 a través de la gp120, produciendo un cambio conformacional que permite la interacción con un correceptor (perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas). Esta interacción provoca un cambio en la gp41 que induce

la fusión de la envuelta viral con la membrana celular. El proceso de unión del virus a la membrana celular y entrada al citoplasma se conoce como “internalización”.

b) Transcripción inversa e integración

Tras la penetración del virus, se produce la liberación del genoma viral y se inicia la transcripción. La transcriptasa inversa cataliza la formación de la primera cadena de ADN, a partir del ARN viral. En la síntesis de la segunda cadena interviene la ribonucleasa H, generando un ADN de doble cadena. Una vez sintetizado el ADN proviral, se acopla a distintos factores celulares y virales formando el “complejo de preintegración”. Este complejo se desplaza al núcleo para integrarse en el genoma de la célula, con la ayuda de la integrasa. El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa debe completar 20.000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN. La inhibición de cualquiera de estos 20.000 pasos conduce a una infección abortiva. Por ello, la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más importante.

c) Periodo de latencia

Tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada. En la mayoría de los linfocitos el virus está en forma latente. El paso de la fase de latencia a la de reactivación depende de factores celulares, como la proteína NF- κ B (factor presente de forma natural en el organismo), que sólo es inducido en procesos de activación inmunológica. Tras dicha activación, el fenómeno de reactivación del estado de latencia es rápido y agresivo.

d) Síntesis y proceso del ARN

En la siguiente etapa el provirus mimetiza un gen. Al tratarse de un retrovirus complejo, en su regulación se implican tanto proteínas celulares, como proteínas reguladoras codificadas por el virus. Existe una expresión genética temprana (transcripción de los genes reguladores *tat*, *rev* y *nef*) y una tardía (transcripción de los genes estructurales y enzimáticos codificados por *gag*, *pol* y *env*; así como los accesorios *vif*, *vpr* y *vpu*). Dos proteínas virales son esenciales en la síntesis y el procesamiento del ARN viral: *Tat*, activador potente de la transcripción, que permite la síntesis de la totalidad del ARN viral y *Rev*, regulador de la expresión del virión, que codifica una proteína que facilita el transporte de los ARNm del núcleo al retículo endoplasmático, donde son traducidos en proteínas por los ribosomas celulares. El ARNm del VIH se sintetiza como un único transcrito, que se transporta al citoplasma, donde es procesado en ARN de distintos tamaños.

e) Traducción y maduración

Una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraduccional antes de ensamblarse en partículas virales maduras. En este proceso participan las proteínas virales *Vif*; *Vpu*; una proteasa celular en el procesamiento de la *gp160* en *gp41* y *gp120*; y la proteasa viral, que procesa la poliproteína precursora *gag-pol* (que produce proteínas del

virus, como la proteína de la matriz, de la cápside, etc). El procesamiento por la proteasa viral es esencial en la maduración del VIH, por lo que supone una diana importante en el desarrollo de fármacos. Finalmente, una vez han madurado los viriones y se han ensamblado correctamente las proteínas virales, el nucleóide se desplaza a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas de superficie adheridas a ella y es liberado por gemación.

Manifestaciones clínicas

En la era targa Hoy en día y con la utilización de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha cambiado el espectro de manifestaciones clínicas relacionadas con la infección, respecto a las etapas iniciales de la epidemia. El grado de reconstitución inmune en la mayoría de los pacientes es el suficiente para evitar las infecciones oportunistas clásicas, en cambio, emergen nuevos trastornos, como son las complicaciones hepáticas y los tumores asociados a virus y las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral:

- Complicaciones hepáticas en pacientes infectados por VHC y/o VHB: descompensación hepática, hepatocarcinoma, exacerbación de la hepatitis B tras retirada del 3TC o resistencia.
- Tumores asociados a virus: virus del papiloma humano-tumor de cerviz, virus herpes-linfoma noHodgkin.
- Complicaciones relacionadas con el tratamiento:
- Toxicidad de antirretrovirales: hepatotoxicidad, lipodistrofia, toxicidad mitocondrial, etc.
- Síndrome de reconstitución inmune: reacciones inflamatorias debidas a la reactivación inmune asociada al inicio del TARGA (infecciosas, tumorales, autoinmunes, etc).
- Síndrome de retirada del tratamiento antirretroviral: elevación brusca de la carga viral y descenso de CD4+, resultando un cuadro clínico superponible al de la primoinfección.

VPH

El virus papiloma humano (VPH) es un virus de tamaño pequeño, no encapsulado, con una estructura icosaédrica y una doble cadena de ADN circular de 7.500 a 8.000 pb. Este virus pertenece a la familia de los Papovaviridae, incluida en el género Papilomavirus. Son parásitos especie-específicos, ampliamente distribuidos en la naturaleza e infectan tanto a aves como mamíferos. Usualmente, el resultado de la infección es la formación de un crecimiento benigno, verruga, o papiloma, ubicado en cualquier lugar del cuerpo. Existe un gran interés en los VPH como causa de malignidad, particularmente en el cáncer cervical. Al menos 58 diferentes VPH han sido identificados usando técnicas moleculares, estableciendo su relación con tipos particulares de tumores¹. La replicación de los virus papiloma depende del grado de diferenciación de los queratinocitos; las partículas virales maduras sólo se detectan en los núcleos

de los estratos granuloso y córneo. Los efectos citopáticos que se observan en el epitelio, tales como la presencia de inclusiones intra-citoplasmáticas o nucleares, o la vacuolización peri-nuclear que caracteriza a las células coilocíticas, son secundarios a la interferencia ocasionada por el virus en la diferenciación de la célula huésped^{1,2}. Aún no se conoce cómo este virus tiene la capacidad de penetrar la piel intacta; se sospecha que los micro-traumas facilitan su acceso a las capas más profundas de piel y mucosas. E

Patogenia de la infección por virus papiloma El ciclo vital del VPH se inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales, donde el virus expresa las proteínas E1 y E2 asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral. Las proteínas E5, E6 y E7 son capaces de inducir la proliferación de las células basales y para-basales, provocando la hiperplasia epitelial. En las capas más superficiales de la epidermis se expresan las proteínas L1 y L2 que codifican la cápside y posterior ensamblaje de las partículas virales^{1,2}. La inmunidad celular y la inmunidad innata son probablemente los factores más importantes en la resistencia del huésped, lo que es sugerido por el infiltrado de células T y la necrosis celular que se observa en el sitio de regresión de las verrugas, así como la participación de las células presentadores de antígenos y la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. El receptor celular para el VPH parece ser una integrina del tipo $\alpha 6\beta 4$, presente en la superficie de los queratinocitos de la capa basal. La respuesta innata está manifestada por la presencia de los receptores Toll (Toll-like receptors), definidos como 10 receptores de reconocimiento de patógenos existentes en las células presentadores de antígenos, activados por distintas proteínas microbianas y partículas virales, permitiendo una rápida respuesta a la infección por medio de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. Nuevos fármacos inmunomoduladores (imiquimod y resiquimod) son capaces de activar estos receptores³. La inmunidad humoral está descrita con la presencia de anticuerpos anti-cápside del VPH, y la transferencia pasiva de inmunidad ya fue demostrada. Las proteínas virales E6 y E7 participan en el proceso de oncogénesis. La proteína E6 de los tipos 16 y 18 de VPH tiene la capacidad de interactuar con proteínas celulares de la regulación del ciclo celular. Dentro de las proteínas que son degradadas, destaca la proteína p53, cuya misión es proteger la integridad del genoma durante el ciclo celular, impidiendo que se propaguen mutaciones a las células hijas que pueden evolucionar hacia una neoplasia. La proteína E7 coopera con la E6 en la inmortalización de los queratinocitos, interactuando con proteínas reguladoras del crecimiento celular como p107 y p130, relacionadas con el gen pRB, ciclina A y los factores de transcripción de la familia AP1.

Existen tipos de VPH de bajo y de alto riesgo.

- Los tipos de VPH de bajo riesgo causan las verrugas genitales en mujeres y en hombres, pero no causan cáncer
- Los tipos de VPH de alto riesgo pueden provocar el cáncer. La causa principal del cáncer cervicouterino es una infección persistente o crónica con uno o más tipos de VPH de alto riesgo que causan cambios anormales en las células del cuello uterino. Además, estos tipos de VPH de alto riesgo pueden causar cambios anormales en las células que están asociados con una amplia variedad de otros cánceres, tales como el cáncer de pene, anal o bucal.

Aunque no hay una cura para la infección por VPH, las verrugas, lesiones y cambios precancerosos y cancerosos causados por el virus pueden ser tratados.

- **Verrugas** Las verrugas genitales son protuberancias suaves, húmedas, y de color piel. En las mujeres, las verrugas se presentan en o alrededor de la vagina, el cérvix o el ano. En los hombres, las verrugas genitales son menos comunes, pero pueden aparecer en la punta del pene. Las verrugas ocasionadas por el virus VPH pueden desaparecer por si mismas o pueden requerir extirparlas. Que las verrugas no sean visibles, no siempre significa que la infección haya desaparecido y es posible que estas aparezcan nuevamente. **• Cambios en las células del cuello uterino** Parte importante de estas infecciones por el VPH desaparecerán por si mismas sin tratamiento. Solo un pequeño número de las infecciones persistentes de alto riesgo se transformará en cáncer cervicouterino, usualmente en mujeres mayores de 30 años. Las infecciones por VPH son muy comunes en mujeres menores de 30 años pero la mayoría de estas suelen desaparecer por si mismas. Si la infección de VPH persiste y se vuelve crónica, aumenta el riesgo de transformarse en un pre-cáncer o cáncer. Si se detectan cambios en las células del cuello uterino, se realiza un diagnóstico con pruebas llamadas colposcopia y biopsia, o dependiendo del país, se tratan de inmediato. El tratamiento de las mujeres con resultados positivos por VPH y con precánceres puede prevenir el cáncer cervicouterino. Las infecciones persistentes de VPH de alto riesgo se pueden transformar en cáncer, y por eso los exámenes ginecológicos son importantes para la detección temprana.