



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

Resumen de VIH y virus del papiloma humano
Biología molecular de la clínica

Carlos Javier Escandón López

“8” único Medicina Humana

Virus de inmunodeficiencia humana

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que produce después de años de agotar las reservas de linfocitos T del cuerpo afectado, son hoy uno de los principales problemas de salud pública en el mundo.

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus, los cuales son RNA virus, llamados así por poseer una enzima denominada transcriptasa reversa que es básica para completar el ciclo vital de todos los miembros de esta familia al crear DNA del RNA viral, el cual se integra al genoma de la célula huésped desde donde, como se verá más adelante, se realiza la regulación del genoma viral para la producción de nuevos viriones. En esta familia existen dos subfamilias que contienen patógenos para el humano, los oncovirus y los lentivirus. Dentro de los oncovirus se encuentran HTLV-I y HTLV-II, el primero asociado a neoplasias malignas de células T y alteraciones neurológicas y el segundo sigue en duda aún de ser patógeno y asociado a leucemia de células peludas. Es importante considerar la cercanía desde el punto de vista genético de estos dos virus con el VIH, lo que nos debe hacer tener en cuenta la posible oncogenicidad de los retrovirus en el desarrollo de nuevos candidatos de vacunas para VIH.

La familia de los lentivirus incluye a dos VIH: el tipo 1 y el tipo 2, los cuales tienen de 40 a 60% de homología de secuencia de aminoácidos, pero que se distinguen claramente desde el punto de vista epidemiológico.

El VIH-1 es capaz de infectar diferentes células del cuerpo humano. Sus blancos principales son el linfocito T CD4+ y los macrófagos aunque es capaz de infectar otros linfocitos, células de sostén (glía) del sistema nervioso central y neuronas, células enterocromafines del intestino y células dendríticas incluyendo las células de Langerhans.

Después de la internalización se realiza la transcripción reversa con la formación de DNA del RNA viral. La transcriptasa reversa es la enzima que no sólo hace la copia del material genético viral RNA y lo convierte a una cadena simple de DNA, sino que también complementa esta cadena para crear un DNA de doble cadena, que pueda incorporarse al material genético de la célula huésped (integración) en donde se denomina provirus. La transcriptasa reversa es uno de

los blancos terapéuticos más usados al momento actual, ya que es la enzima que es inhibida competitivamente por los análogos nucleósidos (AZT, ddI, ddC, 3TC, d4T y abacavir) y no competitivamente por los no nucleósidos (efavirenz, nevirapina y delavirdina)

La infección por VIH es un proceso crónico que implica una producción elevada y constante de nuevos viriones, acompañada de la consecuente destrucción de linfocitos CD4+ (efecto citopático). Esta destrucción celular es compensada durante varios años, hasta que las reservas corporales se agotan, lo que desemboca en una depleción de estos linfocitos, que son las células coordinadoras de la respuesta inmune, razón por la cual se produce una inmunodeficiencia adquirida. El evento cardinal en la progresión a enfermedad es la replicación viral mientras que el evento determinante del desarrollo de inmunodeficiencia es la destrucción celular linfocitaria.

Se denomina infección primaria a la adquisición de la infección viral y a las manifestaciones asociadas al episodio de replicación viral inicial. Pocas veces se detecta en población abierta y rara vez en nuestro medio, aun cuando probablemente es sintomática en hasta 70% de los casos. La sintomatología generalmente se presenta de dos a cuatro semanas después de la adquisición de la infección, pero a veces el periodo de incubación puede ser hasta de 10 meses. Las principales manifestaciones son:

- Fiebre.
- Crecimiento ganglionar.
- Faringitis.
- Erupción maculopapular en cara y tronco.
- Ulceraciones en mucosas.
- Mialgias.
- Artralgias.
- Linfopenia, especialmente de linfocitos CD4+ y altos niveles de carga viral.

Virus del papiloma humano

El virus papiloma humano (VPH) corresponde a un virus ADN, que infecta piel y mucosas, altamente especie específico. Actualmente la infección por VPH es reconocida como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Produce una amplia variedad de lesiones, de especial importancia neoplasias intraepiteliales del tracto genital inferior y cáncer.

Más de cien tipos de VPH han sido identificados, actualmente alrededor de 33 de ellos han sido vinculados a lesiones genitales intraepiteliales e invasoras. De particular importancia son aquellos clasificados como de alto riesgo oncogénico (15 tipos), capaces de llevar al desarrollo de cáncer.

El microtrauma del epitelio genital, en particular en la zona de transformación del epitelio cervical, permite la exposición de las células basales en activa proliferación, a los diferentes tipos de HPV, permitiendo la unión entre el receptor de la célula basal con la proteína de la cápside viral L1, a nivel de su extremo carboxi terminal. Dos sistemas han sido reconocidos; el primero involucra un complejo proteico llamado Clatrina, utilizado por los tipos 16 y 18; el segundo, utiliza un grupo de proteínas principalmente Caveolina, denominado endocitosis por caveolas, en el que participa el VPH 31. Posterior a la endocitosis, existe evidencia en modelos de infección por partículas virales tipo 11 y 16 que la cápside viral de 55 nm de diámetro experimenta degradación en el citoplasma celular, a través de un proceso de reducción química que daña los puentes disulfido que estabilizan la cápside, originando capsómeros y monómeros, los cuales son transportados al núcleo junto a pequeños fragmentos del ADN viral, pudiendo atravesar los poros nucleares de un diámetro aproximado a 39 nm, con ello el genoma viral y las proteínas de la cápside participarían en los procesos de transcripción génica, replicación del ADN y maduración de viriones.

E5 es una proteína sintetizada en el genoma viral localizándose principalmente en la membrana plasmática celular, interactuando con algunos factores como el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor p 185-neu y factor estimulante de colonias; de este modo podría estimular la acción de estos diferentes factores vinculados a la proliferación celular. Otro mecanismo atribuido a E5 sería la de activar la vía kinasa MAP, asociado a proliferación celular y diferenciación.

La integración del genoma viral al de la célula huésped no ocurre en todos los casos de cáncer cervical, pudiendo explicarse por mutaciones en zonas represoras como la región Ying-Yang (YYI), que mantendría la expresión continua de E6 y E7 o por la producción de ARN "quiméricos", más estables, permitiendo mayor síntesis de estas oncoproteínas.

Los procesos previamente descritos permiten la proliferación celular no controlada con una mayor carga de mutaciones. Para la transformación maligna se requiere además, la expresión (mutaciones) de un conjunto de genes encargados de permitir el desprendimiento de las células neoplásicas, la invasión a los tejidos vecinos, facilitar la angiogénesis, eludir la respuesta inmune del huésped, metástasis a distancia, entre otras funciones. En este sentido, existe evidencia de la participación de mutaciones en la región 3p14.2 (gen histidina frágil), inducida en parte por la integración del genoma viral (VPH 16), además de aquellas en las regiones cromosómicas 3p22.2, 11q22.1 y 11q23.3 que se han asociado a persistencia de lesiones intraepiteliales y/o progresión a cáncer cervical.

La gran mayoría de las veces, la infección por VPH se cura sola, de manera espontánea, sobre todo en las mujeres menores de 25 años, sin producir ningún síntoma ni manifestación en el cuerpo. Entre las posibles manifestaciones, los VPH de bajo riesgo oncogénico pueden llegar a producir verrugas en los genitales y/o ano, y los VPH de alto riesgo oncogénico pueden llegar a producir lesiones en el cuello uterino. Pero tener VPH no significa que se vaya a desarrollar una lesión. Se estima que solamente el 5% de las infecciones por VPH no retrogradan solas, y se tornan persistentes. Sólo si la infección persiste por muchos años, (se calcula de 5 a 10 años), los VPH de alto riesgo oncogénico pueden causar lesiones en el cuello del útero de la mujer que pueden evolucionar al cáncer.

Son protuberancias o abultamientos que se desarrollan en la piel de la zona genital y/o anal, que pueden ser de diversos tamaños y suelen tener forma de “coliflor”. Las verrugas se pueden tratar, aunque pueden volver a aparecer si el sistema inmunológico del cuerpo no ha eliminado totalmente el HPV. Los tipos de HPV que provocan verrugas no son oncogénicos, es decir, no provocan cáncer.

Bibliografía

Rivera Z, R., Delgado D, J., & Painel P., V. (2006). MECANISMO DE INFECCIÓN Y TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA PRODUCIDO POR VIRUS PAPILOMA HUMANO EN EL EPITELIO CERVICAL. *SCIELO* .

Soto Ramírez, L. E. (2004). Mecanismos patogenicos de la infección por VIH . *SCIELO*.