



- **Nombre del alumno:**
-Jorge Alberto Sargento Morales
- **Nombre del profesor:**
QFB. Hugo Nájera Mijangos
- **Nombre del trabajo:**
Resumen VIH Y VPH
- **Materia: Biología Molecular en la clínica**
- **Grado: 8°**
- **Grupo: Único**

Comitán de Domínguez Chiapas a 26 de mayo del 2020.

VIH

(VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA)

El VIH se identificó por primera vez en Francia en 1983 por Luc Montagnier, y es un virus con genoma ARN que induce infección celular crónica por la conversión de su ARN a ADN proviral, que se integra en el genoma de la célula infectada e induce daño progresivo al sistema inmune del huésped. La infección por este lentivirus se caracteriza por una progresión lenta, con largos periodos de latencia clínica, seguido por la aparición de signos y síntomas graduales, como fiebre, linfadenopatía, enfermedades oportunistas, síndrome de desgaste, y enfermedades oncológicas y crónicas degenerativas.

Una de las principales características del VIH es su variabilidad genética, que muestra durante su evolución la transmisión de fragmentos genómicos de virus de simio al humano y que han dado origen a varios tipos, subtipos, variantes y múltiples formas recombinantes.

Otro factor que participa en la variabilidad genética es la alta tasa de mutación del genoma del virus, dada por la enzima transcriptasa inversa. Esta enzima carece de actividad exonucleasa en el proceso de replicación y genera 3×10^{-5} mutaciones por nucleótido por ciclo y una producción de 10^{10} partículas virales por día. Considerando estas dos variables, se estima que en promedio pueden generarse 3×10^9 mutaciones por día en la población viral de cada persona con VIH. La mayoría de las mutaciones que se generan en las variantes tienen poco o nulo efecto en la función viral o en la capacidad de replicación, e incluso otras pueden ser letales para el virus. Sin embargo, cuando estas mutaciones se ubican en sitios genómicos clave como por ejemplo en genes de las enzimas virales, afectan a la capacidad del virus o pueden conferir resistencia a uno o varios antirretrovirales.

Otro factor que contribuye a la diversidad genética es la recombinación de las dos cadenas de ARN, que constituye una parte intrínseca del ciclo normal de replicación viral y puede mediar la reparación de genomas virales defectuosos, incrementar la diversidad viral o acelerar la propagación de mutaciones benéficas entre las cuasiespecies virales. La variabilidad genética impacta en la pandemia del VIH a través del diagnóstico, la patogenia, la progresión y la transmisión de la enfermedad, la cuantificación de la carga viral, el manejo clínico, la respuesta al tratamiento antirretroviral y el diseño de una vacuna.

Historia natural de la enfermedad

Los diferentes estados clínicos de la infección por el VIH son producto de alteraciones en el balance entre el estado inmunológico y el virológico. El estado inmunológico se determina por el conteo de los linfocitos TCD4+ y se expresa como células/mm³. El estado virológico se determina por el número de copias de ARN del VIH (carga viral) y se expresa como copias/ml. Son características de la infección la

destrucción gradual de la población de linfocitos T CD4+ y la producción constante de nuevas partículas virales, lo que genera una inmunodeficiencia gradual que lleva al paciente al último estadio de la infección por el VIH o sida. Los pacientes infectados por el VIH atraviesan por tres estadios clínicos

1. Infección primaria o fase aguda: seroconversión.
2. Estado asintomático o latencia clínica.
3. Estado sintomático o sida.

Clasificación del VIH

La epidemiología molecular del VIH es un tema complejo que está en constante evolución, debido a la alta variabilidad genética inherente a este retrovirus. El VIH se originó en África occidental y central, por la transmisión de múltiples zoonosis de los virus de la inmunodeficiencia de los simios y de primates no humanos a los humanos.

Existen varias hipótesis que explican la transmisión entre los primates y los humanos; las más aceptadas son:

- a) el proceso de caza y matanza de los primates para consumo de la carne; b) la exposición directa de los humanos a la sangre o secreciones de las mucosas de los animales, y c) la contaminación en la preparación de la vacuna oral contra la poliomielitis.

La clasificación del VIH se elabora según los patrones de agrupamiento por similitud genética. Hasta la fecha se han identificado dos tipos de VIH: el VIH-1 y el VIH-2

Genoma viral

El genoma del VIH consta de aproximadamente 10 kb, y está compuesto por nueve genes: tres estructurales, que son característicos de los retrovirus; dos reguladores, y cuatro accesorios. Además, en los extremos cuenta con repeticiones terminales largas (*long-terminal repeat*, LTR), que funcionan como regiones promotoras para la transcripción del virus

Estructura del virión

El VIH pertenece a un grupo de virus isométricos y mide entre 90 y 140 nm de diámetro. Como otros retrovirus, la partícula viral del VIH está compuesta por la proteína de la cápside (p24), la de la nucleocápside (p7/p9), dos cadenas de ARN de cadena simple y tres enzimas: proteasa, transcriptasa inversa e integrasa

Diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico de la infección por el VIH se basa en pruebas de laboratorio. Los métodos de diagnóstico se pueden clasificar en dos grupos:

1. Indirectos: detectan la presencia de anticuerpos específicos que el organismo produce como respuesta. En este grupo se encuentran las pruebas de tamizaje, como el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzymelinkedimmunosorbent assay*, ELISA) y la prueba confirmatoria (Western blot).

2. Directos: detectan el virus o algunos de sus componentes (cultivo viral, reacción en cadena de la polimerasa, PCR).

La prueba más frecuente es el ELISA; sin embargo, para diagnosticar la infección por el VIH se requieren dos pruebas de ELISA positivas y una prueba confirmatoria también positiva.

VPH

(VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO)

V.P.H, es un virus ADN de doble cadena circular con 8000 pares de bases, el cual no cuenta con envoltura si no con una nucleocápside proteica icosaédrica con 72 capsómeros, que proviene de la familia Papovaviridae que afecta células escamosas del epitelio del tracto genital bajo (como vagina, vulva, cuello uterino y ano), así como epitelio oral y nasal).

El V.P.H, es la enfermedad de transmisión sexual más común del mundo y la más frecuente en los Estados Unidos de América. La incidencia en el mundo aproximadamente es 10% y durante toda la vida el riesgo de exposición a la infección es de un 50 a 80%, esto varía de acuerdo a edad, localización geográfica y la frecuencia de tamizaje, dicho de otra manera; casi el 80% de la población mundial está

expuesta a los 50 años de edad (6). Actualmente 20 millones de personas están infectadas y se estima que existirán más de 6 millones de nuevos casos al año, se sugiere además que tres de cada cuatro personas que tienen relaciones sexuales se infectarán en algún tiempo de sus vidas (6). El estudio ATHENA (Valoración de la Necesidad de un Diagnóstico Avanzado del VPH), diseñado para evaluar el rendimiento de las pruebas de VPH así como el genotipado de los subtipos 16 y 18 del VPH, realizó un análisis donde se utilizó un total de 47.208 mujeres (46.887 fueron elegibles) de edades entre 21 y 93 años las cuales fueron sometidas a exámenes de rutina, solo 8.637 mujeres sometidas a colposcopia; la mayoría eran de raza blanca, tenían mayor educación secundaria, premenopáusicas, no fumadoras, con resultado normal citología cervical en los últimos 5 años; sólo 2,6% habían sido vacunados contra el VPH; la prevalencia general ASCUS fue de 4,1%, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado 2,3% y lesión intraepitelial escamosa de alto grado 0,3%. Solo se documentan los resultados de la fase inicial (una línea de base) ya que la segunda fase (3 años de seguimiento) finaliza en diciembre de 2012. En conclusión, el estudio ATHENA mostró una disminución de la prevalencia

con la edad: 31% en 21 a 24 años de edad, 7.5% en 40 a 44 años de edad y 5% en mujeres mayores de 70 años (6, 17). Lo anterior se demuestra en diferentes estudios realizados como por ejemplo en la encuesta más reciente al Colegio Americano de Patólogos que se llevo a cabo en el 2003, donde la tasa global de anormalidades citológicas es casi idéntico al estudio ATHENA. (17). Otro estudio de prevalencia de infecciones de VPH llamado NHANES (por sus siglas en ingles (National Health and Nutrition Examination Survey) en el cual se examino a 1921 mujeres entre 14 y 59 años de edad. La prevalencia disminuyó para el VPH de alto riesgo a un 28% en mujeres de 20- 24 años de edad y un 7% para las mujeres entre 50-59 años de edad. La infección persistente con VPH de alto riesgo es reconocida como la causa de Cáncer cervical y sus lesiones precursoras (Neoplasia Intraepitelial o lesión escamosa intraepitelial para Carcinoma de células escamosas y Adenocarcinoma in situ para Adenocarcinoma), siendo el cáncer cervical el segundo más común del mundo.(5,9,10,11,12,13,14) EPIDEMIOLOGÍA Se conoce que para que se de la trasmisión del VPH debe haber contacto sexual con la piel genital, mucosas o líquidos corporales de una pareja con lesiones verrucosas o con infección subclínica (15); aunque se sabe poco de la capacidad infecciosa del VPH subclínico se cree que es alta, más aún si las cuentas víricas son altas y por medio de un epitelio genital lesionado (con microabrasiones) es posible que durante el acto sexual el VPH tenga acceso a las células basales las cuales se convierten en reservorios del virus una vez que son infectadas. Se dice que la infección de VPH de alto riesgo no se trasmite sin previo contacto sexual con penetración, pero en el caso de los serotipos no oncógenos o de bajo riesgo puede haber infección en vulva o vagina por el uso de tampones o por penetración digital. (15). En teoría es posible la transmisión no sexual de los tipos genitales de VPH pero se considera rara en adultos sexualmente activos (15). CLASIFICACIÓN Actualmente se han identificado alrededor de 200 genotipos del VPH, de los cuales 30 tipos son causantes especialmente de infecciones anogenitales (2) Los genotipos de VPH son clasificados como de alto riesgo y de bajo riesgo según su potencial de malignidad. Varios estudios deben ser considerados carcinogénicos o de alto riesgo a los tipos VPH 16-18-31-33-35- 39-45-51-52-56-58-59-67-68-73- 82; probablemente carcinogénicos

a los tipos VPH 26-53 y 66. Los tipos de VPH de bajo riesgo encontrados comúnmente fueron VPH 6- 11- 40-42- 43- 44- 54-55- 57- 61-62-64-69- 70-71- 72- 81- 83-84 y CP6108

FISIOPATOLOGÍA El ciclo de infección del VPH va en estrecha relación con la forma de diferenciación de su hospedador natural, el queratinocito. El VPH penetra las células supra basales del epitelio cervical donde por transcripción y represión viral de sus genes tardíos L1 y L2 que son los inmunogenes más poderosos que el VPH sintetiza, esta represión es la que permite al virus escaparse del reconocimiento y la vigilancia inmune del huésped. Como el VPH infecta queratinocitos no puede alcanzar los órganos linfoides regionales y las células de

Langerhans a cargo de la inducción de la inmunidad de células T dependientes una vez infectadas con VPH no demuestran la expresión genética viral, la impresión de células T antivirales dependen de la presentación cruzada de antígenos virales por la células de Langerhans. Un número alto del aclaramiento de infecciones por VPH y lesiones premalignas VPH positivos; indica en general, que la repuesta inmune producida por las células de Langerhans como presentación de células antigénicas en el epitelio es capaz de producir una respuesta inmune eficiente contra el VPH. La ignorancia del huésped por la infección de VPH permite que este virus replique su ciclo y de paso a VPH persistente, mientras el VPH progresa su programa de replicación también progresa. Las proteínas tempranas E6 y E7 que son elementos para el proceso de transformación, causan que las células epiteliales no hagan la apoptosis. Estas proteínas son producidas en todas las fases del ciclo de vida del VPH, mientras que las proteínas tardías L1 y L2 no son producidas hasta que el virus se encuentre en la mayor parte de la superficie del epitelio, estas células infectadas se liberan al descamarse la superficie epitelial. Algunas de las proteínas producidas por el VPH han demostrado ser inmunosupresoras, la E6 inhibe la interacción de la célula epitelial con la célula dendrítica el cual es un componente vital para la defensa contra agentes infectocontagiosos y el cáncer; la E6 y la E7 bloquean la producción de interferon¹ en las células infectadas el cual es un mecanismo de defensa contra los virus; la E6 y la E7 también inhiben la actividad de la proteína quimiotáctica. (12) Si bien es cierto que el VPH es causante de múltiples lesiones a nivel de tracto genital y otros además de cáncer cervical, la mayoría de las infecciones por dicho virus van a ser eliminadas o aclaradas por el sistema inmune. En un estudio donde un grupo de mujeres VPH ADN positivas fueron valoradas, se vio que un 80.7% de estas mujeres se aclaró la infección en un periodo aproximado de 19 meses, pero para aquellas con infección por VPH 16 el periodo aproximado de aclaramiento fue de 22 meses. Aquellos subtipos de VPH no oncogénicos son aclarados en un periodo aproximado de 5 meses, los subtipos oncogénicos son aclarados en un periodo de 8 a 12 meses. La edad no influyó en la eliminación del virus; sin embargo se vio que la etnia, la coinfección con *Clamidia trachomatis*, y una historia previa de frotis de PAP fueron asociados con mayor aclaramiento de la infección con VPH como se explicara más adelante. (14)

DIAGNÓSTICO Frotis de Papanicolaou: Desde 1940 ha sido una útil herramienta para el diagnóstico de cáncer cervical. Su sensibilidad es de un 50% a un 90%. A pesar de la innovación en las técnicas de detección queda una población de mujeres con frotis de Papanicolaou falsos negativos, ya que la identificación de la enfermedad depende de varios factores como la colección de la muestra, la preparación de la misma y la exanimación de las células exfoliadas del cérvix.