



Universidad del Sureste
Licenciatura en Medicina Humana

Nombre del alumno: Emanuel de Jesús Andrade Morales

Nombre del profesor: Hugo Nájera Mijangos

PASIÓN POR EDUCAR

Nombre del trabajo: Investigación sobre la biología molecular de CP, VIH, HCV y Sars-Cov-2

Materia: Biología molecular

Grado: 4°

Grupo: "A"

Comitán de Domínguez Chiapas a 22 de junio del 2021.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el 15% de todos los cánceres y el segundo cáncer más frecuente en hombres. El riesgo aumenta con la edad, en dietas ricas en grasas y obesidad y con antecedentes de familiar de primer grado afecto. Menos del 10% son hereditarios y sobre todo por mutaciones germinales en *BRCA2*.

El cáncer de próstata es un tumor hormonodependiente. El receptor de andrógenos (RA) está implicado tanto en el desarrollo como en la progresión del de este cáncer. El gen del RA está situado en el cromosoma Xq11-12 y codifica un factor de transcripción que pertenece a la superfamilia de los receptores esteroideos. La unión a andrógenos activa al RA, lo que tiene como consecuencia la transcripción de genes diana implicados en la progresión tumoral y de PSA. La supresión del estímulo androgénico induce la regresión tumoral.

La acumulación de los polimorfismos genéticos que regulan la proliferación y la muerte celular se han observado durante muchos años en el CP. La heterogeneidad de la expresión génica en el CP es muy común y debida a muchas aberraciones cromosómicas diferentes.

pérdida de heterocigosidad (LOH) y perfiles de ADN. Las innovaciones en la citogenética molecular, tales como la hibridación genómica comparada (CGH) y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) han mostrado algunas de las predominantes regiones cromosómicas implicadas en la carcinogénesis del CP. Las alteraciones más comunes son las pérdidas en 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q, y 18q y las ganancias en 1q, 2p, 7, 8q, 18q y Xq.

Más recientemente, un estudio diseñado para comparar la precisión del array comparativo de hibridación genómica (aCGH) con el CGH convencional y el análisis LOH se ha demostrado que aCGH es un instrumento poderoso y preciso para la detección completa de las pérdidas en las secuencias de ADN.

una evaluación aCGH de líneas de células prostáticas, xenoinjertos de cáncer de próstata y adenocarcinomas identificados primarios y metastásicos, identificó 3 genes sobreexpresados en el cáncer de manera significativa en comparación con el tejido prostático normal, que puede considerarse marcadores putativos de progresión para CP (PDP, situado en 8q22.1, PABPC1 situado en 8q22.3, y KIAA0196 ubicado en 8q24.13).

Las mutaciones somáticas acumuladas durante la carcinogénesis pueden ser usadas para los tratamientos farmacológicos específicos, ya que muchas proteínas expresadas en las células del cáncer son diferentes a las de correlación normal. El gen *KLF6* (Krüppel-como factor de transcripción del dedo de zinc) es un gen supresor de tumores que con frecuencia se inactiva por la pérdida de

heterocigosidad (LOH), la mutación somática y/o disminución de la expresión en el cáncer.

Codifica una familia de proteínas generadas a través de splicing alternativo que participa en la regulación del desarrollo y progresión del cáncer. El corte alternativo de este gen provoca cuatro isoformas más de corte y empalme alternativos.

La variante de empalme KLF6 1 (KLF6- SV1) es una variante oncogénica sobreexpresada en la próstata y otros cánceres, que ha demostrado ser biológicamente activa y que promueve la difusión del tumor.

La hipermetilación del ADN es la anomalía epigenética más común del cáncer. La hipermetilación es responsable de la inactivación de muchos genes en el cáncer de próstata, como el APC (36), CDH1 (37), MDR1 (38) y RASSF1A (39).

Sin embargo, sólo unos pocos genes son candidatos potenciales, como marcadores tumorales para el diagnóstico precoz y la evaluación de riesgo de CP.

VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es el agente productor del sida una enfermedad reconocida desde hace 30 años que ha alcanzado proporciones pandémicas. Su origen se remonta a la ~ transmisión a humanos de retrovirus que infectan a poblaciones de chimpancés en África central hace aproximadamente 100 años.

Dada su nula capacidad de autorreplicación, debido a que carece de ADN y otros organismos auxiliares en este proceso, es necesario que invada una célula huésped. De manera general las células eucariotas que cuentan con los receptores CD4 y con receptores CCR5 y CXCR4.

El ciclo biológico del VIH se divide en dos etapas bien diferenciadas: la primera etapa del ciclo comprende desde el reconocimiento celular hasta la integración Del ADN viral al ADN huésped.

El principal objetivo de la terapia antirretroviral es reducir la carga viral a niveles indetectables en el paciente es decir a niveles inferiores a 50 copias por mililitro en un lapso de 24 semanas de iniciado el tratamiento, usar como mínimo tres diferentes fármacos en modo simultaneo con el objetivo de sacar diferentes blancos y en consecuencia obtener una mayor eficiencia farmacológica.

Los antirretrovirales actuales no eliminar el virus VIH el organismo huésped, sino que pues en diferentes estadios biológicos limitando su replicación y Asimismo evitan el deterioro del sistema inmune del paciente.

Debido a la resistencia farmacológica presentada en algunos individuos bajo tratamiento ARV que tuvo la necesidad de diseñar métodos o técnicas que ayudan a detectar las mutaciones, esto para modificar el tratamiento en curso. Existen dos métodos básicos utilizados para determinar la resistencia de cepas de virus frente a los fármacos ARV'S; la genotipificación y la fenotipificación.

La genotipificación es el método que se basa en el análisis del genoma del virus para identificar mutaciones presentes asociadas con la ineficiencia terapéutica a los ARV. Es un marcador indirecto de la resistencia e identifica mutaciones antes de ser expresadas, es un proceso simple y rápido, menos complejos técnicamente y mucho más económico.

En cambio, la fenotipificación es un método directo y cuantitativo de sensibilidad a uno o más fármacos, a partir de la concentración de fármaco necesaria para reducir la replicación del agente patógeno.

Virus de la hepatitis C

El VHC es un virus de ARN de simple cadena, de polaridad positiva, que se clasifica dentro del género Hepacivirus de la familia Flaviviridae.¹ En el virión, la cadena simple de ARN está protegida por una cápsida proteica que, a su vez, está cubierta por una envoltura, como demuestra el hecho de ser sensible al cloroformo.² La envoltura viral está compuesta por elementos virales y del hospedero.

El genoma del VHC está constituido por una única molécula de ARN, de polaridad positiva. El genoma completo contiene aproximadamente 9.600 nt y consta de un único marco de lectura de entre 9.024 y 9.111 nt, dependiendo del genotipo. El marco de lectura está flanqueado por 2 regiones no traducidas en los extremos 5' y 3', las cuales tienen una conservada estructura secundaria (fig. 1). Estas 2 regiones del virus son esenciales para la replicación y la traducción del ARN.

El extremo 5' (341 nt) actúa como sitio interno de entrada al ribosoma, desde el cual se puede iniciar la síntesis proteica. También contiene señales ~ de la replicación esenciales para la síntesis de los intermediarios replicativos de ARN de polaridad negativa, que servirán como moldes para la replicación viral.

La traducción del marco de lectura da lugar a una poliproteína precursora de unos 3.000 aminoácidos (aa), aproximadamente. Esta poliproteína es procesada tanto por proteasas virales como del huésped dando lugar a 3 proteínas estructurales (core, E1, E2), la proteína p7 y 6 proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).

Además de las 10 proteínas codificadas en el marco de lectura abierto, se ha descrito la existencia de una forma diferente de la proteína core originada a partir del desplazamiento a través de desplazamientos del marco de lectura del ribosoma. La proteína F (frameshift) o ARFP, es una proteína quimérica que contiene los aminoácidos de los extremos N-terminal y C-terminal de core y una nueva parte central codificada por el marco de lectura +1. Esta proteína se expresa de manera natural durante la infección por el VHC de genotipo 1 a, ya que se han encontrado anticuerpos antiproteína F.

La replicación del VHC puede ser inhibida de forma eficiente con inhibidores de la proteasa NS3/4A. En 2011 se aprobaron 2 inhibidores de la proteasa viral, boceprevir y telaprevir, para el tratamiento de la infección por el VHC en combinación con pegIFN y ribavirina. Con la triple terapia, la respuesta virológica sostenida ha aumentado de forma significativa en pacientes infectados por el VHC de genotipo 1. Sin embargo, este tratamiento es menos efectivo contra los genotipos no 1 y conlleva la aparición de efectos secundarios graves.

Probablemente, los inhibidores de proteasa de segunda generación vayan dirigidos a disminuir los efectos adversos y ampliar su espectro de eficacia.

La replicación del VHC también puede ser inhibida con inhibidores de la polimerasa viral NS5B, que es la responsable de la replicación viral. Existen 2 tipos de inhibidores de la polimerasa: los análogos de nucleósidos y los no nucleósidos. En general, los análogos de nucleósidos son activos contra múltiples genotipos debido a que se unen al sitio activo de la polimerasa y este está muy conservado entre genotipos.

SARS-CoV-2

Los coronavirus son una familia de virus que en años recientes han causado brotes epidémicos: el SARS en 2002, el MERS en 2012 y actualmente la pandemia de COVID-19. El SARSCoV-2 es un nuevo coronavirus que se caracteriza por ser un virus con envoltura y RNA que proviene de los murciélagos y se transmite principalmente a través de gotas respiratorias, causando una infección de vías aéreas de gravedad variable.

El SARS-CoV-2, nombrado así debido a que su secuencia genética es similar a la del SARS-CoV en 79.6%,³ es un betacoronavirus de 60 a 140 nm de diámetro, que posee una envoltura y una nucleocápside helicoidal formada por ácido ribonucleico (RNA, por sus siglas en inglés de ribonucleic acid) monocatenario positivo (+ssRNA) con 29,903 pares de bases, siendo el RNA más largo descrito en un virus.

Dos tercios de su material genético (ORF1a y ORF1b) codifica para 16 proteínas no estructurales (nsps), la mayoría de ellas necesarias para el proceso de replicación y otras con funciones aún desconocidas; y del tercio restante se sintetiza RNA subgenómico que codifica proteínas estructurales (de envoltura [E], membrana [M], nucleocápside [N] y espícula [S]) y proteínas accesorias entre cuyas funciones destaca la evasión de la respuesta inmune innata del huésped.

El material genético del SARS-CoV-2, al igual que el de otros virus, es un patrón molecular asociado con patógeno, el cual es reconocido por los receptores de reconocimiento de patrones como TLR-3, TLR-7, TLR-8, RIG-I y MDA-5 que se encuentran en las células presentadoras de antígenos, especialmente en las células dendríticas.

Esto desencadena cascadas de señalización que llevan a la producción de interferones (IFN) de tipo I (IFN- α e IFN- β) y a la activación del factor de transcripción NF κ B (por sus siglas en inglés de: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells).

Los IFN de tipo I a través de la vía de señalización de STAT inician la transcripción de proteínas antivirales codificadas en genes estimulados por IFN; mientras que NF κ B induce la transcripción de citocinas proinflamatorias.

Éstas, junto con otros mediadores de inflamación liberados como consecuencia del daño citopático, reclutan macrófagos y neutrófilos, lo que resulta en una hiperproducción de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, similar a la «tormenta de citocinas» descrita en SARS y MERS, que favorecen la vasodilatación, fuga vascular y el edema alveolar, además de la acumulación de detritos celulares dentro de los alvéolos y la aparición de membranas hialinas, que en conjunto causan hipoxia.

La interleucina (IL)-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), al ser pirógenos endógenos, actúan sobre el hipotálamo para producir fiebre.

Una de las características de los coronavirus es su capacidad de evadir la respuesta inmune, principalmente mediante la inhibición o retraso en la síntesis de IFN tipo I a través de nsp1 y nsp3, lo que permite una mayor replicación viral y daño pulmonar, así como la inducción de apoptosis de células T, generando linfopenia y, por lo tanto, una respuesta inmune mal controlada.

Además de esto, evitan que su RNA sea reconocido al replicarse dentro de vesículas de doble membrana que no tienen receptores de reconocimiento de patrones. El hecho de que pacientes asintomáticos con COVID-19 transmitan el virus puede ser un indicador de una respuesta retardada del sistema inmune innato para el control viral.

Bibliografías:

- Arap, M. A. (2010). <https://scielo.isciii.es/>. Obtenido de <https://scielo.isciii.es/pdf/urol/v63n1/01.pdf>
- Delgado, R. (2011). <https://www.elsevier.es/>. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X10004040>
- Dheni Aidé Fernández-Camargo, L. E.-B. (24 de Mayo de 2020). <https://www.medigraphic.com/>. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2020/rmts202b.pdf>
- Fernando Salas, F. V. (Diciembre de 2014). [isbib.unmsm.edu.pe/](http://sisbib.unmsm.edu.pe/). Obtenido de https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/v4n2_2014/pdf/a05v4n2.pdf
- George Koutsoudakis, X. S.-d.-P. (13 de Marzo de 2013). <https://www.elsevier.es/>. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570513000149>
- Patricia Piña-Sánchez, A. M.-G.-d.-G. (2020). <http://salud.dgire.unam.mx/>. Obtenido de <http://salud.dgire.unam.mx/PDFs/Biologia-de-los-virus.pdf>
- Rosas Escareño Abraham Noé, H. M. (2013). <https://www.medigraphic.com/>. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2013/ei134f.pdf>
- Santiago Dueñas-Carrera, N. A.-R.-G.-F. (Mayo-Junio de 2018). <https://www.medigraphic.com/>. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim183l.pdf>