

**Universidad del Sureste
Licenciatura en Medicina Humana**

**Nombre de la alumna: Victoria Belén de la Cruz
Escobar**

Nombre del profesor: QFB. Hugo Nájera Mijangos

Nombre del trabajo: Investigación

Materia: Biología Molecular I

Grado: 4°

Grupo: "A"

Comitán de Domínguez, Chiapas a 21 de junio del 2021

Índice

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	3
GENES ALTERADOS POR EL CÁNCER DE PRÓSTATA	4
CUADRO CLÍNICO DEL PACIENTE.....	5
FACIE DE PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN FASE TERMINAL	5
.....	5
PRUEBAS DE LABORATORIO REQUERIDAS.....	6
DIAGNOSTICO PRECOZ.....	6
DIAGNOSTICO MOLECULAR.....	6
TRATAMIENTO	8
BIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIH	9
GENES ALTERADOS POR EL VIH	10
CUADRO CLINICO DEL VIH.....	11
SÍNTOMAS.....	11
 Infección primaria (VIH agudo).....	11
 Infección clínica latente (VIH crónico).....	11
 Infección por el VIH sintomática	12
FACIES DEL PACIENTE CON VIH.....	13
PRUEBAS DE LABORATORIO/ DIAGNOSTICO MOLECULAR	14
TRATAMIENTO	15
BIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)	16
GENES ALTERADOS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).....	17
.....	17
CUADRO CLÍNICO	17
FACIE DEL PACIENTE CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS C	19
DIAGNOSTICO MOLECULAR.....	20
TRATAMIENTO	20
BIOLOGÍA MOLECULAR DEL SAR-COV2	20
GENES AFECTADOS POR EL SAR-COV2	21
CUADRO CLÍNICO DEL SAR-COV2.....	22
BIBLIOGRAFÍA	26

Biología Molecular del Cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CP) es una neoplasia maligna que se presenta en los varones de edad avanzada. Su ocurrencia se incrementa rápidamente después de los 50 años y la mediana de edad al momento del diagnóstico es de 72 años. Esta enfermedad muestra grandes diferencias en su distribución de acuerdo con la raza y la región geográfica. Se ha observado que es particularmente común en los negros americanos y que Suiza tiene la tasa de incidencia más elevada del mundo en población blanca. Dado que el 90% de las muertes por cáncer de próstata ocurren después de los 65 años de edad, el mayor impacto se encuentra en un subgrupo de población con una expectativa de vida relativamente limitada. En cuanto a otros tipos de tumores, se han descrito muchas lesiones pre-malignas en el CP. Neoplasias intraepitelial prostática de alto grado (PIN) (4, 5) y la atrofia inflamatoria proliferativa (PIA) (4) son potencialmente precursoras del cáncer de próstata. Es evidente, por tanto, que muchas otras características de la enfermedad, tales como marcadores moleculares y genes implicados en la progresión, todavía están por descubrir, a fin de aclarar los mecanismos de inicio del CP, progresión y, eventualmente, reducir la mortalidad asociada. La biología molecular ofrece muchas herramientas que pueden ayudar a una mejor comprensión del CP.

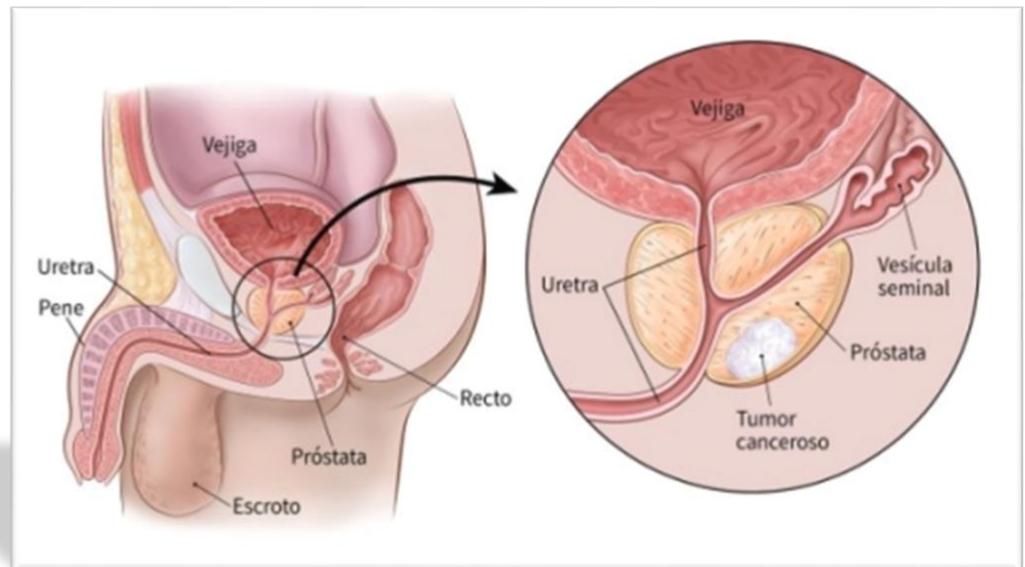


Imagen 1. Representación del cáncer de prostata

Genes alterados por el cáncer de próstata

Las mutaciones heredadas en ciertos genes particulares, como los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13*, de acuerdo pueden conducir al desarrollo de algunos casos de cáncer de próstata hereditario. Los varones con mutaciones en estos genes tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata y, en algunos casos, otros tipos de cáncer durante su vida.

Las proteínas a partir del gen *BRCA1*, situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) y del gen *BRCA2*, situado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12.3) están involucradas en la fijación de ADN dañado, lo que ayuda a mantener la estabilidad de la información genética de una célula. Las proteínas *BRCA1* y *BRCA2* son consideradas supresores tumorales, lo que significa que ayudan a evitar que las células crezcan y se dividan demasiado rápido o de forma incontrolada. Se han identificado al menos 5 mutaciones del gen *BRCA1* y 30 mutaciones del gen *BRCA2* que aumentan el riesgo de padecer cáncer de próstata. Las mutaciones en estos genes afectan la capacidad de la célula para reparar el ADN dañado, lo que permite que persistan mutaciones potencialmente dañinas. A medida que estos defectos se acumulan, pueden hacer que las células crezcan y se dividan sin control y desarrollen un tumor.

En gen *HOXB13*, situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.2), codifica una proteína que actúa como factor de transcripción. Al igual que los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se cree que la proteína *HOXB13* actúa como un supresor de tumores. Se han asociado al menos dos mutaciones en el gen *HOXB13* con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Las mutaciones genéticas *HOXB13* pueden dar lugar al deterioro de la función supresora de los tumores de la proteína, lo que provoca el crecimiento y la división celular incontrolada que puede conducir al cáncer de próstata.

Marcador Potencial	Posible papel en el cáncer de próstata (CP)	Referencias
DD3	CP diagnóstico	14-19
AR, MYC, EIF3S3	CP diagnóstico	20
PDP, PABPC1, KIAA	CP diagnóstico	22
KLF6	CP tratamiento	26-28
TMPRSS2-ERG fusion	CP marcador precoz	29-34
NKX2-5, r SPOCK2, GALR2, LSTN1, NSE1, DPYS, FOXN4, SLC16A12	CP exploración	40
TIG1, GSTP1	CP diagnóstico	41
HPC1	CP susceptibilidad	42
HPC2	CP susceptibilidad	43
PCAP	CP susceptibilidad	44
Hepsin	CP progresión	45
GST-pi	CP progresión	46
P27	CP progresión	47,48
E-cadherin	CP progresión	49-51
NKX3-1	CP progresión	52
GRP78	Marcador para enfermedad avanzada	58,67

Tabla 1. Marcadores moleculares candidatos, y su papel potencial en la evaluación del cáncer de próstata

Cuadro Clínico del paciente

En su etapa inicial es asintomática

En la etapa avanzada, presenta:

- Disuria (dolor/molestias al orinar), nocturia (necesidad de despertarse de noche para ir a orinar en repetidas ocasiones), hematuria (presencia de sangre en la orina)
- Obstrucción uretra prostática
- Disminución de la cantidad de orina
- Tenesmo urinario (deseos de orinar continuo o frecuente, incluso con la vejiga vacía)
- Metástasis
- Edema
- Debilidad en miembros inferiores
- Molestias al estar sentado (aumento de próstata)
- Dolor en la región rectal
- Dolor de espalda (columna vertebral, medula espinal), tórax (costillas) y en las caderas
- Disfunción eréctil

Facie de paciente con cáncer de próstata en fase terminal



Imagen 2. Facie de un paciente geriátrico con cáncr de próstata en fase terminal

Pruebas de laboratorio requeridas



Prueba de PSA en sangre

- El antígeno prostático específico (PSA) es una proteína producida por las células en la glándula prostática (es producida por células normales y cancerosas). El PSA se encuentra principalmente en el semen, aunque también se puede encontrar en pequeñas cantidades en la sangre.
- La prueba de PSA se usa principalmente para detectar el cáncer de próstata en hombres que no presentan síntomas. También es una de las primeras pruebas realizadas en los hombres que presentan síntomas que podrían ser causados por cáncer de próstata.



Biopsia de la próstata

- Una biopsia de próstata es un procedimiento para extraer muestras de tejido sospechoso de la próstata. La próstata es una glándula pequeña con forma de nuez que tienen los hombres y que produce un líquido que nutre y transporta el esperma.



Ecografía transrectal (Transrectal ultrasound, TRUS)

- Un médico inserta una sonda en el recto para tomar una fotografía de la próstata usando las ondas sonoras que rebotan contra la próstata. La TRUS se realiza generalmente al mismo tiempo que la biopsia.

Diagnostico Precoz

Al encontrarnos entonces ante una patología muy frecuente, responsable de la mortalidad de muchos hombres en todo el mundo, y sin herramientas para modificar su ocurrencia, se impone la necesidad de modificar, e idealmente detener su progresión una vez detectada, y para lograr este objetivo, el principal recurso con el que se cuenta hoy en día es el diagnóstico precoz, es decir, detectar a pacientes con CP clínicamente significativo, con enfermedad órgano localizada, y susceptible de ser sometido a un esquema terapéutico con intenciones curativas. Lamentablemente este paciente es totalmente asintomático, por lo que debemos ir en su búsqueda a través de un screening o tamizaje, estrategia que ha demostrado su utilidad en reducir las muertes por CP. Para orientar esta búsqueda hay que enfocar los esfuerzos en los grupos de riesgo.

Tabla 2. Grupos de riesgo y tamisaje para cáncer prostático

Variable	Nivel
Edad	Más frecuente desde la quinta década de la vida; ausente en menores de 35 años.
Raza	Ancestros africanos: doble incidencia que blancos (asiáticos y nativos de Alaska: factor protector).
Genética	Antecedentes familiares por rama paterna.
Oncogenes	Antecedentes de otras patologías oncológicas.
Dieta	Dieta rica en grasas y pobre en verduras, frutas y cereales.
Otros	PREVENCIÓN, párrafo 2.

presencia de la fusión aberrante de los genes TMPRSS2+ERG es indicativo de un

tipo de cáncer prostático más agresivo y puede servir como referencia para orientar el tratamiento. La calicreína es una enzima que se produce en la próstata gracias al gen hKLK2; su función principal es licuar el semen eyaculado. En pacientes con cáncer prostático el gen hKLK2 se expresa de 5 a 10 veces más que el PSA y se ha demostrado que su medición es capaz de detectar cáncer prostático en pacientes con niveles normales de antígeno PSA.

La realización del análisis del PCA3, la fusión TMPRSS-2+ERG y la calicreína, mediante técnicas de biología molecular (RT-PCR) en muestras de semen, ha mostrado elevados niveles de especificidad para el cáncer de la próstata. Se ha demostrado una asociación del 95% entre la expresión de los biomarcadores PCA3 y TMPRSS2/ERG con la presencia de cáncer prostático. La relevancia clínica de las mutaciones encontradas depende del historial de desarrollo de cáncer en la familia del paciente, de la población étnica a la que pertenece y de su edad.

Se recomienda realizar el análisis de PCA3 si:

- Se tiene un resultado de antígeno prostático elevado u otros resultados clínicos sospechosos.
- Se tiene una historia familiar de cáncer de próstata
- Se ha tenido una biopsia negativa sin diagnóstico de cáncer, pero se sigue sospechando que puede haber cáncer de próstata.
- Es recomendable realizar el estudio si se tiene una biopsia positiva y se quiere saber más acerca de la agresividad del cáncer para decidir el tratamiento adecuado.
- También es recomendable realizarlo si se tiene un cáncer de próstata precoz y no agresivo como control de la efectividad del tratamiento.

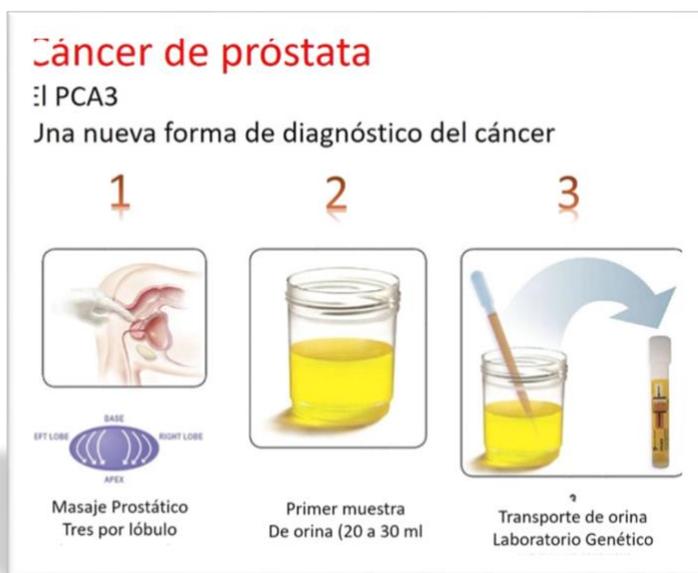


Imagen 3. Realización de la prueba pca3

Tratamiento

Etapa I

- Observación/ vigilancia activa
- Radioterapia
- Prostatectomía radical

Etapa II

- Radioterapia
- Braquiterapia solamente
- Braquiterapia y radioterapia externa combinadas
- Participación en un estudio clínico de tratamientos más nuevos

Etapa III

- Radioterapia con rayo externo más terapia hormonal
- Radiación (rayo externo más braquiterapia) con un ciclo de terapia hormonal
- Prostatectomía radical en casos seleccionados (a menudo con extirpación de los ganglios linfáticos de la pelvis).

Etapa IV

- Terapia hormonal
- Terapia hormonal con quimioterapia
- Terapia hormonal con radiación de rayo extremo
- Quimioterapia
- Cirugía TURP
- Tratamiento dirigido a la metástasis en los huesos

Biología Molecular del VIH

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ha constituido desde su emergencia hace 2 décadas, un enorme desafío a la investigación biomédica. Utilizando una amplia gama de recursos para interferir y evadir la respuesta inmune normal, infecta las células CD4⁺, ingresa a ellas a través de sus receptores de superficie, y expresa una alta frecuencia de mutación lo que le permite cambiar repetidamente sus determinantes antigénicos. Los VIH tipo 1 y 2 corresponden a lentivirus, los cuales, junto a los oncornavirus y espumavirus integran la familia de retrovirus RNA humanos

Las tres clases de retrovirus humanos: oncornavirus, lentivirus y espumavirus, están integrados por virus RNA cubiertos con una envoltura de composición muy similar a la membrana celular. Los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2, respectivamente) se clasifican como lentivirus por tener una organización genómica y por producir patologías similares a otros miembros de esta subfamilia, como el virus caprino Visna/Maevi.

El genoma de los retrovirus, un RNA de simple hebra, se replica a través de un proceso único. La enzima transcriptasa reversa, un producto viral, cataliza el ciclo de replicación tan peculiar de estos virus al convertir el RNA genómico en un DNA de doble hebra denominado provirus. Otro producto viral, la enzima integrase, incorpora el provirus al genoma celular, integración que constituye un evento esencial para la expresión de los genes virales, ya que además de permitir a los retrovirus persistir en las células de por vida, también contribuye a la extensa latencia que caracteriza las enfermedades producidas por los retrovirus humanos.

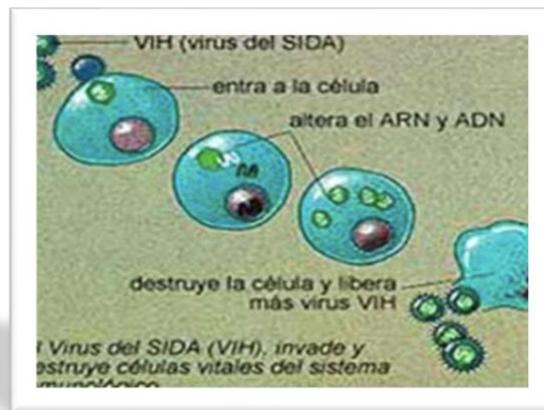


Imagen 4. Proceso de invasión del virus del SIDA, invade y destruye células vitales del sistema inmunológico

Genes alterados por el VIH

El gen gag codifica las principales proteínas estructurales: la proteína de matriz p17, anclada en el interior de la membrana y la proteína de la cápside p24, que forma por polimerización una estructura nuclear cónica que contiene en su interior un complejo proteína-ácido nucleico formado por dos copias del ARN genómico del VIH-1, la nucleoproteína p7 y la transcriptasa inversa p66 (RT). El gen pol codifica los tres enzimas necesarios para el ciclo infeccioso del virus: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (RT) y la integrasa (IN). Además, el VIH-1 contiene otros seis genes denominados inicialmente accesorios: tat, rev, nef, vif, vpr y vpr, que dan lugar a sus correspondientes proteínas con un papel muy importante en el ciclo biológico del virus. (imagen

Muchos de los efectos de la infección por el VIH-1 sobre las células del sistema inmune no dependen directamente de la infección, sino que son el producto de la acción de las proteínas del virus tanto en las células infectadas como en otras células vecinas no infectadas

La proteína Tat es un potente inhibidor de la señalización celular, al inhibir la acción de cinasas como las de la familia MAPK. Esta proteína es proapoptótica porque se une y altera la integridad de la membrana mitocondrial y aumenta la expresión de moléculas que favorecen la apoptosis, como Bax, TRIAL, FAS ligando y caspasa 8. De otro lado, Tat aumenta la producción de citocinas inmunosupresoras como el TGF- β y la IL-10

La proteína Nef regula negativamente la expresión de las moléculas CD4 y CD28, esenciales durante la presentación antigénica y la activación de los linfocitos T CD4+. Esta proteína también bloquea muchas vías de señalización intracelular, como las derivadas del TCR y las dependientes de GTPasas, Lck, Fyn, MAPK, PKC

La proteína Vpr detiene el ciclo celular en la fase G2 para permitir la producción de proteínas virales y el ensamblaje de los viriones; este fenómeno sobrepasa la capacidad de síntesis proteica de la célula infectada impidiendo la producción de las proteínas necesarias para su normal funcionamiento. Además, Vpr inhibe la secreción de varias citocinas, entre ellas la IL-2 y la IL-12

Finalmente, la proteína Vpu también regula negativamente la expresión de CD4 y de las moléculas del CMH clase I, y favorece la apoptosis al aumentar la expresión de moléculas proapoptóticas

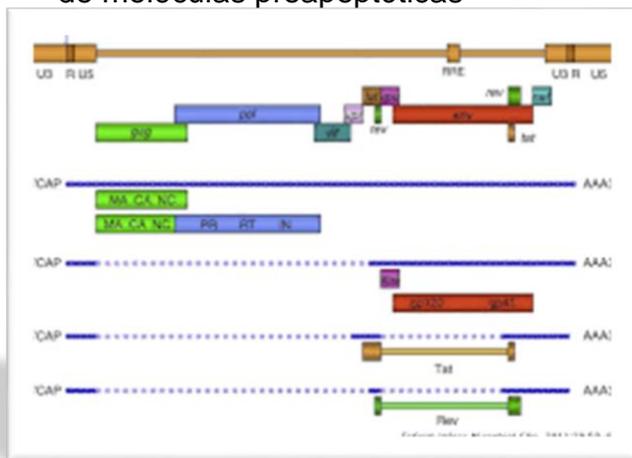


Imagen 6. Proteínas y genes afectados por el virus del sida

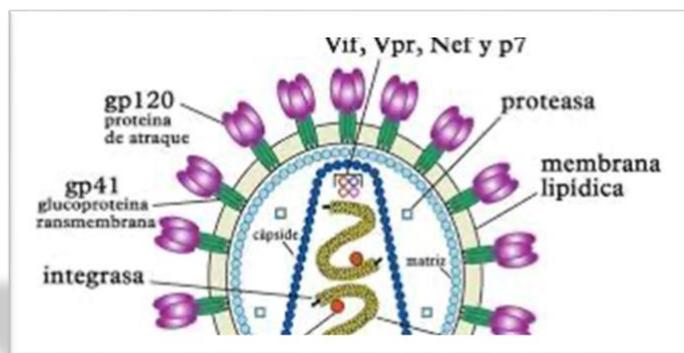


Imagen 5. Organización del genoma de VIH-1. En la forma proviral el virus integrado está flanqueado por las regiones terminales repetidas (LTR) compuestas por las regiones U3, R y U5. El LTR 5' controla la expresión de los genes estructurales: gag, pol y env, y los accesorios: tat, rev, nef, vif, vpr y vpr.

Cuadro clínico del VIH

Síntomas

Los síntomas del VIH y del SIDA varían, según la etapa de la infección.

Infección primaria (VIH agudo)

Algunas personas infectadas por el VIH desarrollan una enfermedad parecida a la gripe entre dos y cuatro semanas después de que el virus entra en el cuerpo. Esta enfermedad, conocida como infección primaria (aguda) del VIH, puede durar unas pocas semanas. Estos son algunos de los posibles signos y síntomas:

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Dolor muscular y articular
- Erupción
- Dolor de garganta y llagas dolorosas en la boca
- Ganglios linfáticos inflamados, principalmente, en el cuello
- Diarrea
- Pérdida de peso
- Tos
- Sudores nocturnos

Estos síntomas pueden ser tan leves que es posible que ni siquiera los note. Sin embargo, la cantidad de virus en el torrente sanguíneo (carga viral) es bastante alta en este momento. Como resultado, la infección se propaga más fácilmente durante la infección primaria que durante la siguiente etapa.

Infección clínica latente (VIH crónico)

En esta etapa de la infección, el VIH sigue presente en el cuerpo y en los glóbulos blancos. Sin embargo, es posible que muchas personas no tengan ningún síntoma o infección durante este tiempo.

Esta etapa puede durar muchos años si no recibes terapia antirretroviral. Algunas personas desarrollan enfermedades más graves mucho antes.

Infección por el VIH sintomática

A medida que el virus continúa multiplicándose y destruyendo células inmunológicas, las células del cuerpo que ayudan a combatir los gérmenes, puedes desarrollar infecciones leves o signos y síntomas crónicos como los siguientes:

- Fiebre
- Fatiga
- Ganglios linfáticos inflamados: a menudo, uno de los primeros signos de la infección por el VIH
- Diarrea
- Pérdida de peso
- Candidosis vaginal oral (candidiasis)
- Herpes (herpes zóster)
- Neumonía

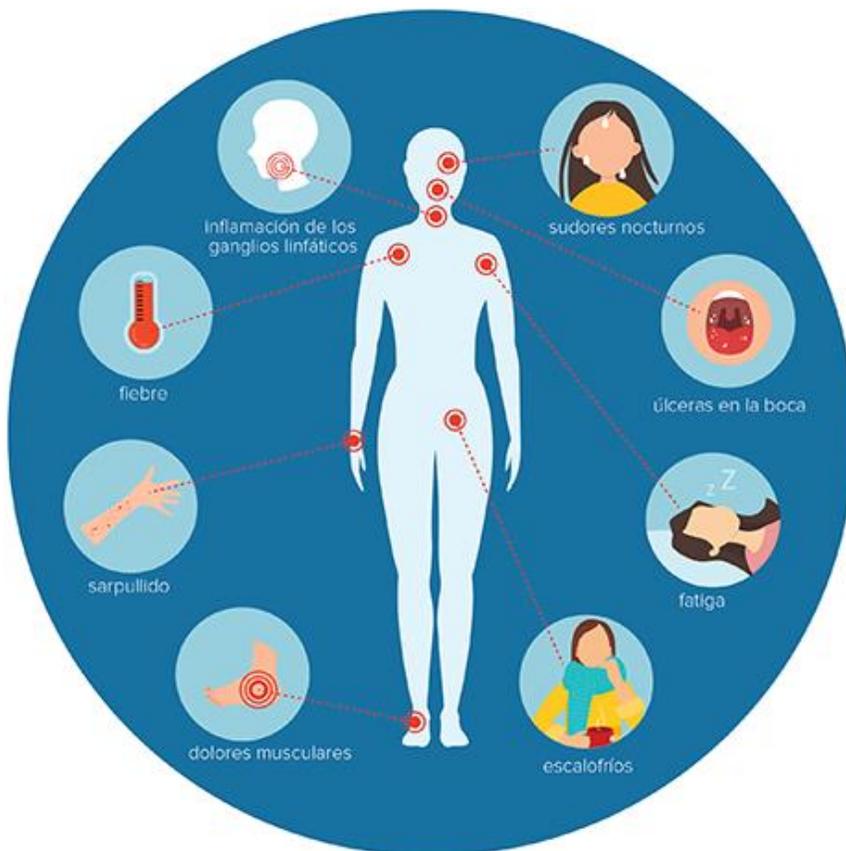


Imagen 7. Signos y síntomas del VIH

Facies del paciente con VIH

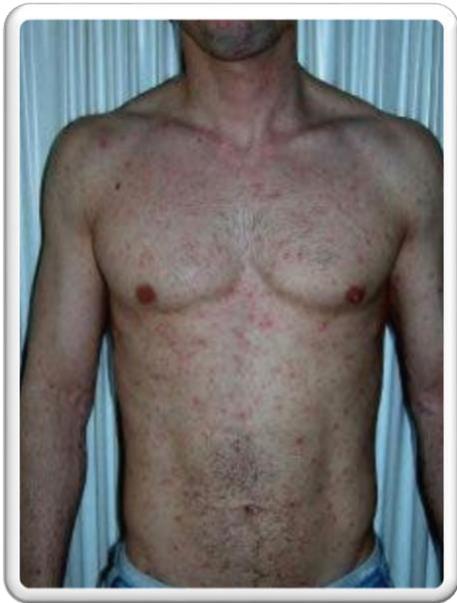


Imagen 8. Collage de fascias y signos de los pacientes con VIH



Pruebas de laboratorio/ diagnóstico molecular

Pruebas de ácido nucleico (NAT)

- Buscan el virus mismo en la sangre e implican extraer sangre de una vena. La prueba puede indicar si la persona tiene el VIH o la cantidad de virus presente en la sangre (se conoce como prueba de carga viral de VIH). Aunque las pruebas de ácido nucleico pueden detectar el VIH antes que los otros tipos de prueba, son muy caras y no se usan rutinariamente como pruebas de detección a menos que la persona haya tenido recientemente una exposición de alto riesgo

Pruebas de antígenos y anticuerpos

- Buscan tanto los antígenos del VIH como los anticuerpos contra el virus. El sistema inmunitario produce anticuerpos cuando se expone a un virus, como el del VIH. Los antígenos son sustancias extrañas al cuerpo que provocan la activación del sistema inmunitario. En las personas con infección por el VIH, se produce un tipo de antígeno llamado p24 incluso antes de que se produzcan anticuerpos

Pruebas de anticuerpos

- Solo buscan los anticuerpos contra el VIH en la sangre o en secreciones bucales. En general, después de la infección, las pruebas de anticuerpos que se hacen con la sangre extraída de una vena pueden detectar el VIH antes que las que se hacen con la sangre de una punción del dedo o con secreciones bucales. La mayoría de las pruebas rápidas del VIH y la única prueba aprobada en la actualidad para hacerse uno mismo son pruebas de anticuerpos.

Tratamiento

Actualmente, no hay cura para el VIH/SIDA. Una vez que tienes la infección, tu cuerpo no puede deshacerse de ella. Sin embargo, hay muchos medicamentos que pueden controlar el VIH y evitar complicaciones. Estos medicamentos se denominan terapia antirretroviral (TARV). Todas las personas diagnosticadas con VIH deben comenzar con la terapia antirretroviral, independientemente de la etapa de la infección o de las complicaciones. La terapia antirretroviral suele ser una combinación de tres o más medicamentos de varias clases de fármacos diferentes. Esta estrategia es la más eficaz para reducir la cantidad de VIH en la sangre. Hay muchas opciones de terapia antirretroviral que combinan tres medicamentos para el VIH en un solo comprimido, que se toma una vez al día.

Cada clase de fármaco bloquea el virus de manera diferente. El tratamiento consiste en combinaciones de fármacos de diferentes clases para:

- Tener en cuenta la resistencia individual a los fármacos (genotipo viral)
- Evitar la creación de nuevas cepas de VIH resistentes a los fármacos
- Maximizar la supresión del virus en la sangre

Normalmente se utilizan dos fármacos de una clase, más un tercer fármaco de una segunda clase.

Las clases de fármacos contra el VIH incluyen:

- **Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)** bloquean una proteína que el VIH necesita para replicarse. Entre los ejemplos se incluyen el efavirenz (Sustiva), la rilpivirina (Edurant) y la doravirina (Pifeltro).
- **Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIN)** son versiones defectuosas de los componentes básicos que el VIH necesita para replicarse. Entre los ejemplos se incluyen el abacavir (Ziagen), el tenofovir (Viread), la emtricitabina (Emtriva), la lamivudina (Epivir) y la zidovudina (Retrovir). También se dispone de fármacos combinados, como la emtricitabina/tenofovir (Truvada) y la emtricitabina/tenofovir alafenamida (Descovy).
- **Los inhibidores de la proteasa (IP)** inactivan la proteasa del VIH, otra proteína que el VIH necesita para replicarse. Entre los ejemplos

se incluyen el atazanavir (Reyataz), el darunavir (Prezista) y el lopinavir/ritonavir (Kaletra).

- **Los inhibidores de la integrasa** funcionan inhibiendo a una proteína llamada integrasa que el VIH utiliza para insertar su material genético en los linfocitos T CD4. Entre los ejemplos figuran el bictegravir sódico/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (Biktarvy), raltegravir (Isentress) y dolutegravir (Tivicay).
- **Los inhibidores de entrada o fusión** bloquean la entrada del VIH en los linfocitos T CD4. Algunos ejemplos son la enfuvirtida (Fuzeon) y el maraviroc (Selzentry).

Biología Molecular del Virus de la Hepatitis C (VHC)

El VHC es un virus de ARN de simple cadena, de polaridad positiva, que se clasifica dentro del género Hepacivirus de la familia *Flaviviridae*. 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. La envoltura viral está compuesta por elementos virales y del hospedero.

Se ha demostrado la existencia de partículas icosaédricas de 50-75 nm aproximadamente y otras más pequeñas de 30-35 o 45-55 nm, en estudios de microscopía electrónica de partículas de VHC en suero, extracto de hígado o en líneas de células B o T humanas, infectadas de manera ineficiente con suero de VHC *in vitro*. Los análisis demostraron que la densidad de los viriones del VHC puede variar considerablemente desde 1.03 a 1.20 g/mL.

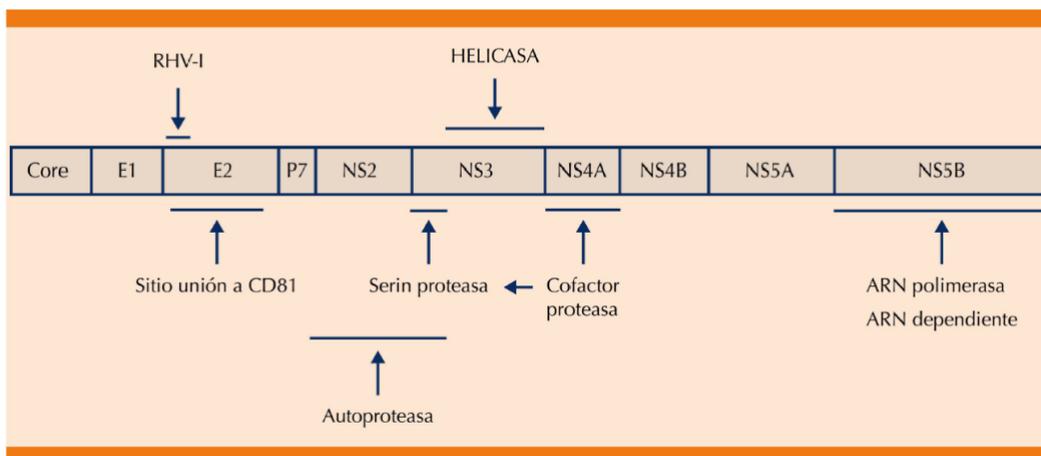


Imagen 9. Representación esquemática de la poliproteína del VHC

Genes alterados por el Virus de la Hepatitis C (VHC)

Entre los polimorfismos genéticos asociados al desarrollo y severidad de la infección del VHC se encuentran: la apolipoproteína E (apoE), genes involucrados en la respuesta inmune como el HLA-II, quimocinas (RANTES, MCP-1, MCP-2, MIP- 1 α , CCR2, CCR3, y CCR5), así como sus ligandos; y el gen TNF- α , TGF- β 1, entre otros.

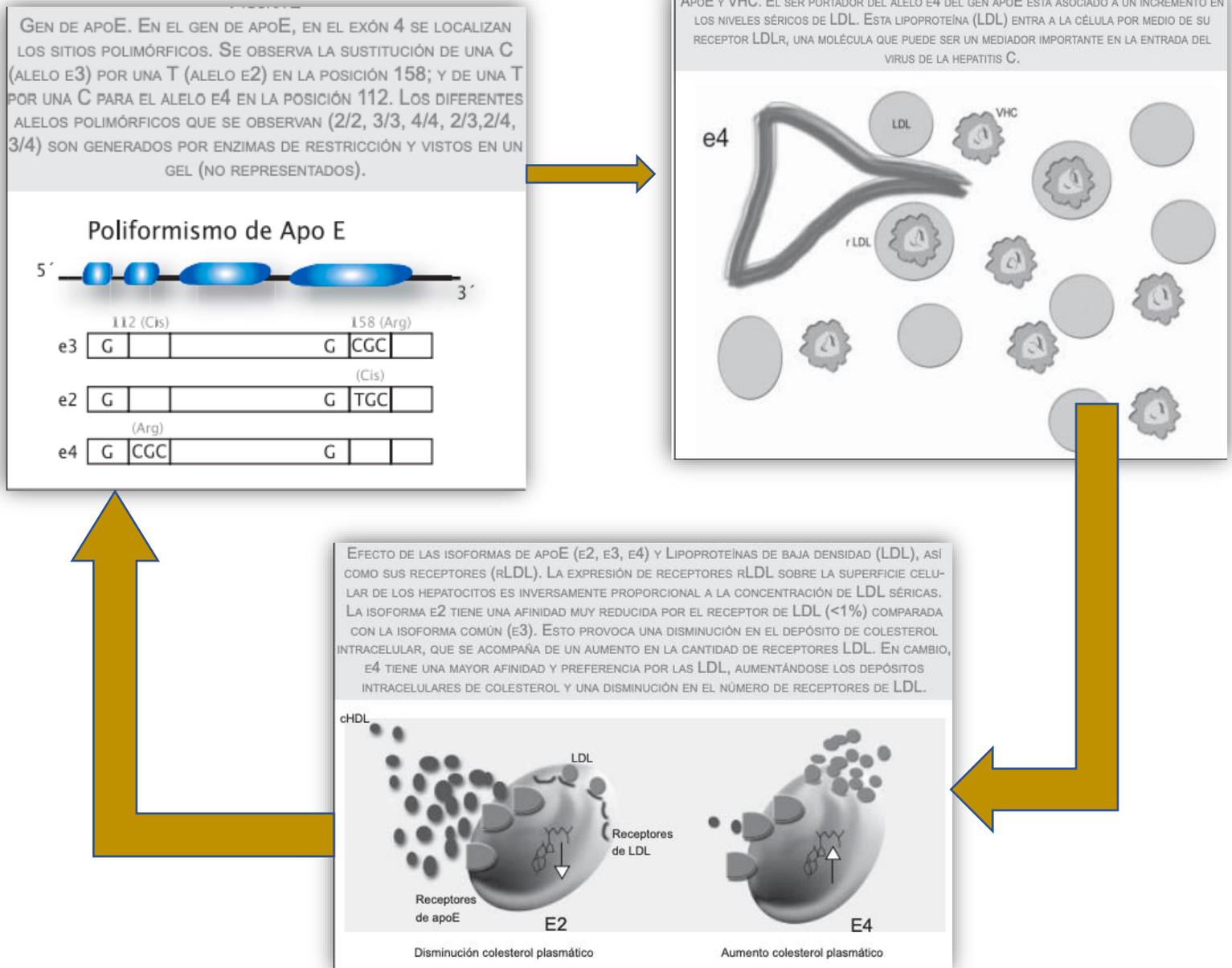


Imagen 10. Representación esquemática de los efectos de las isoformas

Cuadro clínico

La infección a largo plazo con el virus de la hepatitis C se conoce como hepatitis C crónica. La hepatitis C crónica suele ser una infección "silenciosa" durante muchos años, hasta que el virus daña el hígado lo suficiente como para causar los signos y síntomas de la enfermedad hepática.

Los signos y síntomas incluyen los siguientes:

- Aparición de hemorragias con facilidad
- Propensión a hematomas
- Fatiga
- Falta de apetito
- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- Orina de color oscuro
- Picazón en la piel
- Acumulación de líquido en el abdomen (ascitis)
- Hinchazón en las piernas
- Pérdida de peso
- Confusión, somnolencia y dificultad en el habla (encefalopatía hepática)
- Vasos sanguíneos en forma de araña en la piel (araña vascular)

Toda infección crónica de hepatitis C comienza con una fase aguda. La hepatitis C aguda generalmente no se diagnostica porque rara vez causa síntomas. Cuando los signos y síntomas están presentes, pueden incluir ictericia, junto con fatiga, náuseas, fiebre y dolores musculares. Los síntomas agudos aparecen de uno a tres meses después de la exposición al virus y duran de dos semanas a tres meses.

La infección por hepatitis C aguda no siempre se vuelve crónica. Algunas personas eliminan el VHC del cuerpo después de la fase aguda, un resultado conocido como eliminación viral espontánea. En los estudios de personas diagnosticadas con el VHC agudo, las tasas de eliminación viral espontánea han variado entre el 15 % y el 25 %. La hepatitis C aguda también responde bien a la terapia antiviral.



Imagen 10. Representación del cuadro clínico de acuerdo a sus tres fases

Facie del paciente con el virus de la hepatitis C

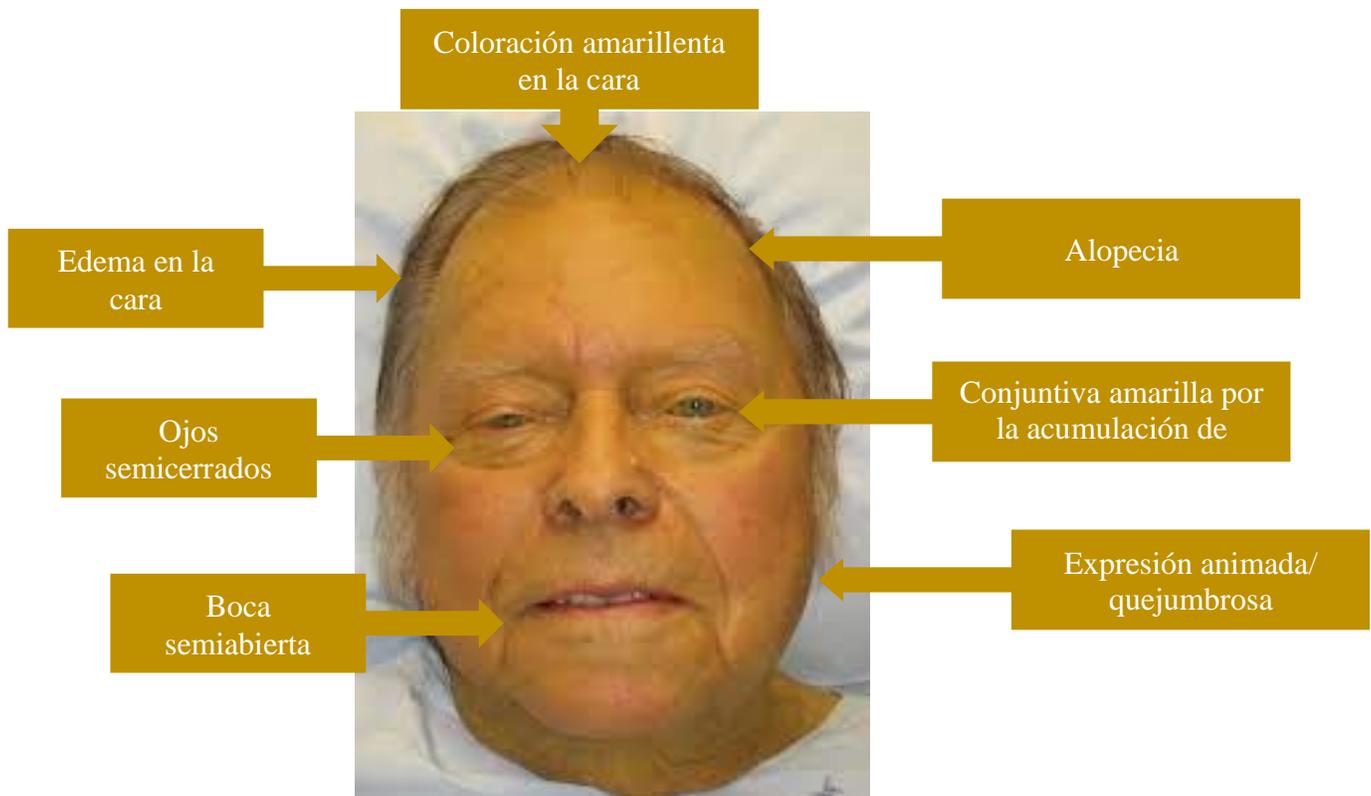


Imagen 11. Interpretación de la facie icterica

Diagnostico Molecular

Las pruebas serológicas de detección de anticuerpos contra el VHC y las pruebas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *del inglés Polymerase Chain Reaction*) son los métodos eficaces de diagnóstico de esta infección. Las primeras tienen la limitante de no diferenciar la infección activa y presentar resultados falsos negativos en pacientes inmunodeprimidos.⁹ Las pruebas moleculares, por su parte, permiten detectar, cuantificar y caracterizar el ARN viral y tienen la ventaja de indicar una infección activa

Tratamiento

Una nueva infección por el VHC no siempre requiere tratamiento, porque en algunas personas la respuesta inmunitaria elimina la infección. En cambio, cuando la infección se cronifica el tratamiento es necesario, y su objetivo es la curación.

En las directrices de la OMS actualizadas en 2018 se recomienda el tratamiento con antiviricos de acción directa (AAD) pangenotípicos. Este tipo de antiviricos puede curar la mayoría de los casos de infección por el VHC. La duración del tratamiento es breve (normalmente de 12 a 24 semanas), dependiendo de la ausencia o presencia de cirrosis.

La OMS recomienda que se trate con AAD pangenotípicos a todas las personas de más de 12 años con infección crónica por el VHC. Los AAD pangenotípicos siguen siendo caros en muchos países de ingreso alto y mediano alto. Ahora bien, los precios se han reducido de forma espectacular en muchos países (sobre todo en países de ingreso bajo y mediano bajo) debido a la introducción de genéricos.

El acceso al tratamiento está mejorando, pero sigue siendo limitado. En 2017, de los 71 millones de personas en el mundo con infección por el VHC, se estimó que el 19% (13,1 millones) estaban diagnosticadas, y a finales de ese mismo año unos cinco millones de ellas habían sido tratadas con AAD. Queda mucho por hacer para alcanzar en 2030 la meta mundial de una cobertura terapéutica del 80%.

Biología Molecular del SAR-Cov2

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. La respuesta inmune es fundamental para el control efectivo de la infección; sin embargo, una respuesta mal regulada puede favorecer un mayor daño pulmonar y, por consiguiente, una mayor mortalidad de los pacientes. Esta revisión pretende mostrar las características del SARS-CoV-2 desde un punto de vista biológico, así como su interacción con el sistema inmune a través del cual se produce infección o enfermedad

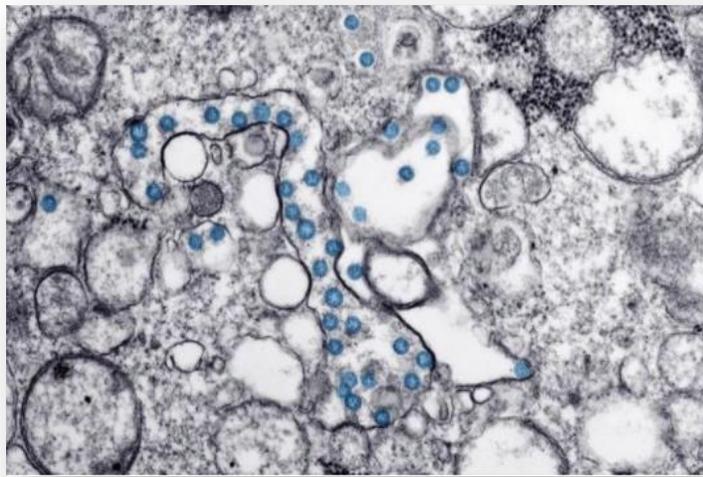


Imagen 12. Aspecto de los viriones (partículas virales) de SARS-CoV-2, observados con microscopía electrónica TEM; los virus están en el interior de vesículas de Golgi, dentro de una célula infectada

Genes afectados por el SAR-Cov2

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 (ECA2) y su proteína homóloga ECA, participan en la regulación de la presión arterial al controlar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). ECA convierte la angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II) y a su vez, ECA2 convierte Ang II en angiotensina 1-7 (Ang 1-7), que es un péptido antiinflamatorio. La Ang II al unirse a su receptor, el receptor de angiotensina II tipo 1a (AT1R), produce vasoconstricción y retención de sodio, pero también puede causar edema, inflamación y fibrosis pulmonar.^{8,12} La ECA2 es una proteína de membrana que se encuentra presente de manera abundante en las células alveolares del sistema respiratorio, especialmente en los neumocitos tipo II, y en humanos también se encuentra en el intestino delgado, endotelio, corazón, riñones, entre otros tejidos.¹³ El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 utilizan esta enzima como receptor para poder infectar a las células que la expresan en la superficie.^{3,5} Una vez que la proteína S del virus se une a ECA2, ambas se internalizan, causando una disminución de la expresión de ECA2

La proteína S es de fusión tipo I, altamente glucosilada, con tres heterodímeros S1/S2. Estas subunidades funcionales son generadas por la escisión que realiza una proteasa de tipo furina, ya sea la catepsina B o L (CatB/L) o la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). En S1 se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) y es la parte más variable del genoma viral; mientras que S2 es una subunidad altamente conservada, que media la fusión con la membrana celular y hace posible su ingreso a la célula. Debido a que realiza una función indispensable, la proteína S es el blanco principal de los anticuerpos neutralizantes.^{9,10} Al comparar las características de SARS-CoV-2 y SARS-CoV se vio que comparten únicamente el 40% de los aminoácidos del RBD y que la proteína S de SARS-CoV-2 tiene mayor afinidad por su receptor.¹⁰ La principal diferencia entre ambas proteínas es una inserción de 12 nucleótidos entre S1 y S2, que forman un motivo polibásico reconocido por furina. Se han encontrado mutaciones similares en virus altamente patogénicos como el de la influenza, por lo que esto, junto con la alta afinidad a su receptor, podrían ser la causa de la transmisión tan eficiente del SARS-CoV-2

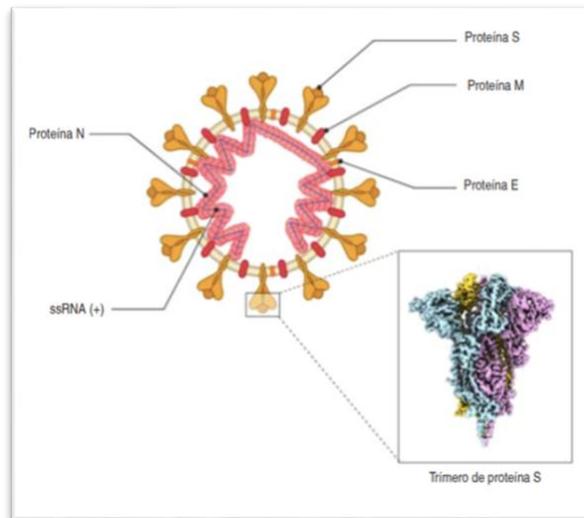


Imagen 13. Estructura del virus SARS-Cov2

Cuadro Clínico del SAR-Cov2

La sintomatología incluye:

- Fiebre (temperatura mayor a 38°C), difícil de controlar
- Tos
- Dificultad para respirar normalmente
- En otros casos poco comunes, podemos encontrar:
- Cansancio
- Dolor generalizado
- Dolor muscular y de articulaciones

- Dolor de garganta
Cefalea (dolor de cabeza intenso)
- Diarrea
- Vómitos
- Pérdida del sentido del gusto y el olfato temporal

La gravedad de los síntomas de coronavirus dependerá en gran medida del sistema inmunológico de cada persona, puesto que puede presentarse un cuadro clínico muy leve, a veces hasta imperceptible o con síntomas muy severos que requieran una atención médica especializada y hospitalización.

Para los adultos mayores o personas que presenten padecimientos crónicos como hipertensión, diabetes, enfermedades cardíacas o pulmonares, sistema inmunológico comprometido tienden a correr un riesgo más alto de presentar una enfermedad más grave.

Aunque el mayor porcentaje de la población presenta sintomatología de leve a moderada, la enfermedad puede causar complicaciones severas entre las que podemos señalar: Neumonía, insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

La progresión del COVID-19 es variable, desde el inicio de la sintomatología hasta la recuperación total del organismo, en casos leves puede durar hasta 2 semanas a partir del primer síntoma y en casos graves se puede extender de 3 a 6 semanas. Los casos más desfavorables pueden llegar hasta la muerte a las 8 semanas del contagio.

Diagnostico Molecular del SAR-Cov2

El diagnóstico de COVID-19 se basa en la historia epidemiológica, las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio como la RT-qPCR, tomografía computarizada, identificación de IgM /IgG por Elisa ⁵. Sin embargo, los síntomas y signos clínicos de los pacientes infectados son altamente atípicos y, por lo tanto, las pruebas moleculares son indispensables para el diagnóstico. Este se lleva a cabo en laboratorios nivel BSL II, con cámaras de flujo laminar tipo II y filtros EPA. Asimismo, las muestras deben estar en triple envase en contenedores homologados bajo normativa de “Sustancia biológica clase B (UN3373)” y se transportan a 4 °C ; las áreas de trabajo que aseguran el correcto manejo de las muestras, está el área sucia para recepción, registro, desembalaje e inactivación de las muestras y el área limpia, para la extracción del ARN y realización de RT-qPCR.

La toma y el tipo de muestra dependen de la procedencia y especificaciones clínicas del paciente. Para el ambulatorio se recomienda el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo, recolectados en un mismo tubo con medio de transporte viral, que incrementa la carga viral (108- 109 copias/hisopado). Si son pacientes hospitalizados, lo adecuado son los aspirados endotraqueal y nasofaríngeo, además el lavado nasal o broncoalveolar, aunque diluye la muestra. El esputo tomado de vías respiratorias bajas contiene más carga viral (108-1011 /ml) y más virus vivos, por lo cual se recomienda después de las 2 semanas de sintomatología. Los blancos moleculares de detección más usados para el ensayo de tamizaje de primera línea, está el gen E(envoltura), usado para el diseño de *primers* y sonda Taqman; si da positivo, se continua con las pruebas confirmatorias usando el gen RdRP (RNA polimerasa dependiente de RNA). Otro blanco usado es el gen Orf1ab.

GENES E <i>Screen de primera línea</i>	CONTROL ENDOGENO (RNAse P)	Gen RdRP Confirmatorio	INTERPRETACIÓN	OBSERVACIONES FALSOS NEGATIVOS
Positivo	Positivo	Positivo	SARS Cov-2 detectado y confirmado	Umbral de detección adecuado
Positivo	Negativo	Positivo	SARS Cov-2 detectado y confirmado	Alta carga viral
Negativo	Positivo	N/A	No detectado	Buena calidad de muestra, pero poca carga viral
Negativo	Negativo	N/A	Resultado inválido	Calidad de muestra deficiente e inhibidores de PCR

Tratamiento del SAR-Cov2

- **Desacelerar la actividad del virus.** Los medicamentos antivirales reducen la capacidad del virus de multiplicarse y propagarse por el organismo.
- **Reducir una respuesta inmunitaria excesiva.** En los pacientes con COVID-19 grave, el sistema inmunitario podría generar una respuesta excesiva frente a la amenaza del virus, lo que empeora la enfermedad. Esto puede dañar los órganos y tejidos del organismo. Algunos tratamientos pueden ayudar a reducir esta respuesta inmunitaria excesiva.
- **Tratar complicaciones.** El COVID-19 puede dañar el corazón, los vasos sanguíneos, los riñones, el cerebro, la piel, los ojos y los órganos del sistema gastrointestinal. También puede causar otras complicaciones. Según las complicaciones, se pueden aplicar otros tratamientos para pacientes hospitalizados graves, como anticoagulantes.
- **Contribuir a la función inmunitaria del organismo.** El plasma de los pacientes que se han recuperado del COVID-19 —denominado plasma convaleciente— puede contener anticuerpos contra el virus. Esto podría ayudar al sistema inmunitario a reconocer al virus y responder de

manera más efectiva, pero en la actualidad las consideran que no hay evidencia suficiente para recomendar estos tratamientos.

Bibliografía

Arap, M. A. (2021). Biología molecular en el cáncer de próstata. *Archivos Españoles de Urología (Ed. Impresa)*, 63(1), 1–9. <https://doi.org/>

Lozano, José Antonio. (2004). Cáncer de próstata. *Offarm*, 23(10), 84–89. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-cancer-prostata-13069605>

Especial, A., & Antonio, M. (n.d.). . Retrieved June 23, 2021, from <https://scielo.isciii.es/pdf/urol/v63n1/01.pdf>

Ketlyn Keise. (2016). *cancer de prostata*. Slideshare.net. <https://www.slideshare.net/kkeise/prostata-oficial>

Super User. (2021). *Pruebas genéticas - Cáncer de próstata (Prostate cancer) - Genes BRCA1, BRCA2 y HOXB13. - IVAMI*. Ivami.com. <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1810-pruebas-geneticas-cancer-de-prostata-gen-brca2>

Biopsia de próstata - Mayo Clinic. (2019). Mayoclinic.org; <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/prostate-biopsy/about/pac-20384734>

Pruebas para diagnosticar y determinar la etapa del cáncer de próstata. (2020). Cancer.org. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>

Delgado, R. (2011). Características virológicas del VIH. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 29(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.10.001>

Santana, A., Domínguez, C., Lemes, A., Molero, T., & Salido, E. (2021). Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Revista de Diagnóstico Biológico*, 52(1), 07-18. <https://doi.org/>

Pérez S., L. (2000). Biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana y los recientes progresos en el tratamiento del SIDA. *Revista Chilena de Pediatría*, 71(2). <https://doi.org/10.4067/s0370-41062000000200002>

JULIO, C., EUGENIA, & TERESA. (2021). Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1. *Infectio*, 10(4), 250–265. <https://doi.org/>
Tipos de pruebas del VIH. (2021). <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/hiv-testing/test-types.html>

(2018). *Medicina Interna de México*, 34(3).
<https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1903>

Hepatitis C - Síntomas y causas - Mayo Clinic. (2020). Mayoclinic.org;
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hepatitis-c/symptoms-causes/syc-20354278>

World Health Organization: WHO. (2020, July 27). *Hepatitis C.* Who.int; World Health Organization: WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Introducción a la biología molecular del coronavirus SARS-CoV-2 – ChemEvol. (2020). Www3.Uah.es. <http://www3.uah.es/chemevol/index.php/introduccion-a-la-biologia-molecular-del-coronavirus-sars-cov-2/>