

**Nombre del alumno: Jonatan
Emmanuel Silva López**

**Nombre del profesor: Q.F.B Hugo
Nájera Mijangos**

**Nombre del trabajo: Dx Molecular,
Tratamiento (Investigación).**

Materia: Biología Molecular

Grado: 4

Grupo: "A"

Biología molecular en el cáncer de próstata

Genes alterados:

- Neoplasias intraepiteliales prostática de alto grado y la atrofia inflamatoria proliferativa (PIA) son potencialmente precursoras del cáncer de próstata.
- El gen DD3 fue descrito como altamente expresado en la microdissección de cáncer de próstata.
- El gen DD3 fue posteriormente llamado antígeno de cáncer de próstata 3 (PCA3)
- PC3
- Genes en el cáncer de próstata, como el APC, CDH1, MDR1 y RASSF1A
- (NKX2-5; SPOCK2 r; GALR2; LSTN1; NSE1; DPYS; FOXN4; SLC16A12

Características clínicas:

- Problemas al orinar, incluyendo un flujo urinario lento o debilitado o necesidad de orinar con más frecuencia, especialmente de noche.
- Sangre en la orina o el semen.
- Dificultad para lograr una erección (disfunción eréctil).
- Dolor en las caderas, la espalda (columna vertebral), el tórax (costillas) u otras áreas debido a que el cáncer que se ha propagado a los huesos.
- Debilidad o adormecimiento de las piernas o los pies, o incluso pérdida del control de la vejiga o los intestinos debido a que el cáncer comprime la médula espinal.

Diagnóstico molecular:

En pacientes con cáncer prostático el gen hKLLK2 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.

En pacientes con cáncer prostático el

gen hKLLK2 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.

Marcador Potencial	Posible papel en el cáncer de próstata (CP)
DD3	CP diagnóstico
AR, MYC, EIF3S3	CP diagnóstico
PDP, PABPC1, KIAA	CP diagnóstico
KLF6	CP tratamiento
TMPRSS2-ERG fusion	CP marcador precoz
NKX2-5, r SPOCK2, GALR2, LSTN1, NSE1, DPYS, FOXN4, SLC16A12	CP exploración
TIG1, GSTP1	CP diagnóstico
HPC1	CP susceptibilidad
HPC2	CP susceptibilidad
PCAP	CP susceptibilidad
Hepsin	CP progresión
GST-pi	CP progresión
P27	CP progresión
E-cadherin	CP progresión
NKX3-1	CP progresión
GRP78	Marcador para enfermedad avanzada

Tratamiento:

Etapa I

Estos cánceres de próstata son pequeños (T1 o T2) y no han crecido fuera de la próstata. Tienen bajas puntuaciones Gleason (6 o menos) y bajos niveles de PSA (menos de 10). Generalmente crecen muy lentamente, y puede que nunca causen ningún síntoma ni otros problemas médicos.

Para aquellos hombres que no presentan ningún síntoma de cáncer de próstata y que están en edad avanzada o presentan otros problemas médicos graves que pudieran limitar el tiempo de vida, a menudo se recomienda observación o vigilancia activa. Por otro lado, la radioterapia (radiación externa o braquiterapia) o la prostatectomía radical pueden ser opciones para los hombres que desean comenzar el tratamiento.

Los hombres más jóvenes y que disfrutan de una buena salud pueden considerar la vigilancia activa (sabiendo que necesitarán posteriormente tratamiento), la prostatectomía radical o la radioterapia (radiación externa o braquiterapia). En algunos hombres, la prostatectomía radical puede ir seguida de radiación y un ciclo corto de terapia hormonal.

Etapa II

Los cánceres en etapa II aún no han crecido fuera de la glándula prostática, pero son más grandes, tienen mayores puntuaciones Gleason, y/o niveles de PSA más elevados en comparación con los cánceres en etapa I. Los cánceres en etapa II que no son tratados con cirugía o radiación tienen, con el pasar del tiempo, más probabilidades de propagarse más allá de la próstata y causar síntomas que los cánceres en etapa I.

Al igual que con los cánceres en etapa I, la observación es frecuentemente una buena opción para los hombres con cánceres que no producen ningún síntoma y quienes están en edad avanzada o presentan otros problemas de salud graves. La radioterapia (radioterapia con rayo externo o braquiterapia) con o sin un ciclo de terapia hormonal también puede ser una opción adecuada.

Las opciones de tratamiento para los hombres más jóvenes y que por lo demás se encuentran sanos pueden incluir:

Prostatectomía radical (a menudo con extirpación de los ganglios linfáticos de la pelvis). A esto le puede seguir radioterapia con rayo externo si durante la cirugía se descubre que su cáncer se propagó fuera de la próstata, o si el nivel de PSA sigue siendo detectable varios meses después de la cirugía.

Radioterapia externa solamente*

Braquiterapia solamente*

Braquiterapia y radioterapia externa combinadas*

Vigilancia activa

Participación en un estudio clínico de tratamientos más nuevos

Todas las opciones de radiación pueden ser combinadas con varios meses de terapia hormonal si existe una gran probabilidad de recurrencia del cáncer basándose en el nivel de PSA y/o puntuación de Gleason.

Etapa III

Los cánceres en etapa III se propagaron fuera de la próstata, y puede que hayan alcanzado la vejiga o el recto (T4). No hay propagación a los ganglios linfáticos ni a órganos distantes. Estos cánceres tienen una probabilidad mayor de regresar después del tratamiento que los tumores en etapas más tempranas.

Las opciones de tratamiento en esta etapa pueden incluir:

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). A esto le puede seguir radioterapia, terapia hormonal, o ambas.

Puede que los hombres de edad más avanzada que presenten otros problemas de salud opten por un tratamiento menos agresivo, como terapia hormonal (por sí sola), radiación con rayo externo o incluso observación.

La participación en un estudio clínico de tratamientos más nuevos también es una opción para muchos hombres con cáncer de próstata en etapa III.

Etapa IV

Los cánceres en etapa IV ya se han propagado a las áreas adyacentes, como los ganglios linfáticos cercanos u órganos distantes, como los huesos. La mayoría de los cánceres en etapa IV no se pueden curar, pero se pueden tratar. Los objetivos del tratamiento son mantener el cáncer bajo control por tanto tiempo como sea posible y mejorar la calidad de vida de un hombre.

Las opciones iniciales de tratamiento pueden incluir:

- Terapia hormonal
- Terapia hormonal con quimioterapia
- Terapia hormonal con radiación de rayo externo
- Quimioterapia

Cirugía (TURP) para aliviar los síntomas tales como sangrado u obstrucción urinaria

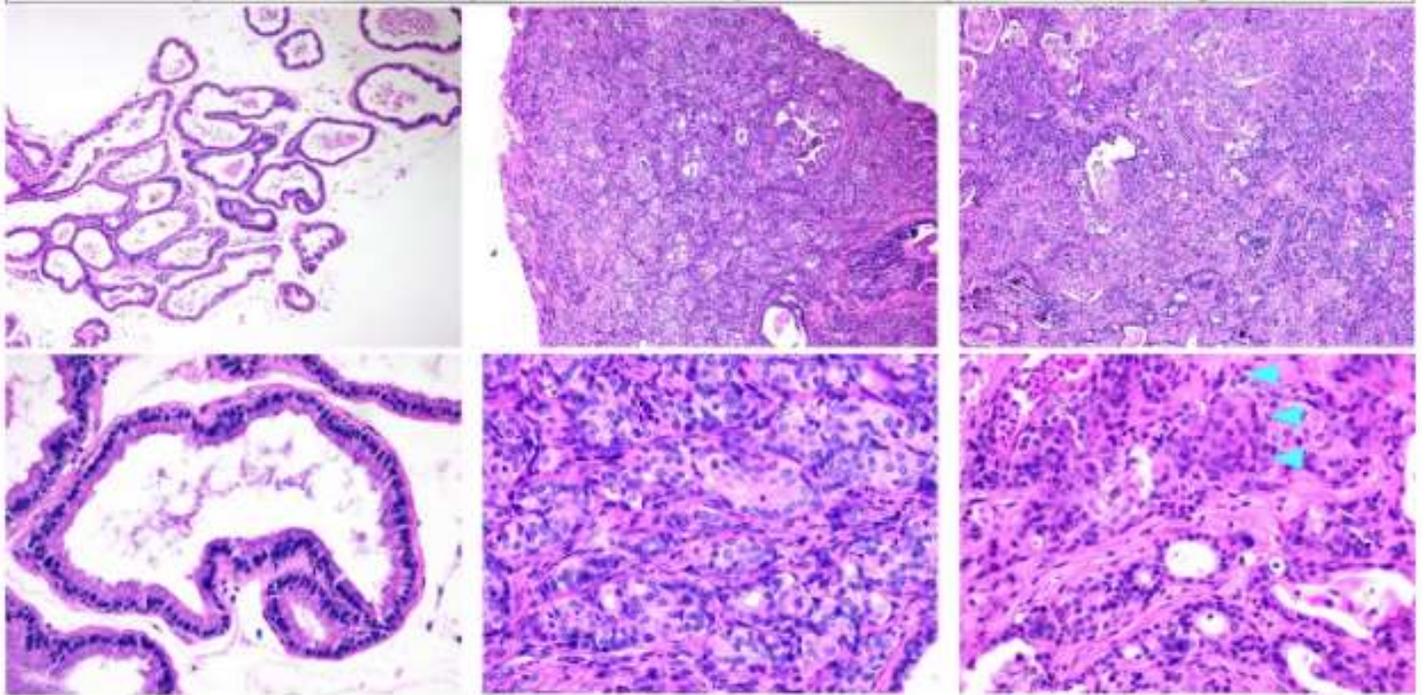
Tratamientos dirigidos a las metástasis en los huesos, tal como denosumab (Xgeva), un bisfosfonato como el ácido zoledrónico (Zometa), radiación externa dirigida a los huesos o un radiofármaco como el estroncio-89 o el samario-153 o radio-223

La observación (para los que son de edad más avanzada o tienen otros problemas de salud graves y no tienen síntomas principales de cáncer)

Participación en un estudio clínico de tratamientos más nuevos

El tratamiento de cáncer de próstata en etapa IV también puede incluir tratamientos para ayudar a prevenir o aliviar síntomas, tal como el dolor.

Cortes histológicos (Cáncer de próstata)



Biología molecular del VIH

Genes alterados:

Gen Gag

Gen Pol

Gen Env

Genes Tat y Rev

Genes Vpu, Vpr, Vif y Nef

Características clínicas:

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
- ✚ Dolor de garganta y llagas dolorosas en la boca
- ✚ Ganglios linfáticos inflamados, principalmente, en el cuello
- ✚ Diarrea
- ✚ Pérdida de peso
- ✚ Tos
- ✚ Sudores nocturnos
- ✚ Candidiasis vaginal oral (candidiasis)
- ✚ Herpes (herpes zóster)
- ✚ Manchas blancas persistentes o lesiones inusuales en la lengua o la boca
- ✚ Fatiga persistente, sin causa aparente
- ✚ Debilidad
- ✚ Erupciones cutáneas o bultos

Diagnóstico molecular:

El diagnóstico de la infección por el VIH se establece al aislar el virus en cultivo, detectar el antígeno P24, medir la respuesta de anticuerpos o detectar su ácido nucleico.

- ✚ ELISA
- ✚ Western Blot
- ✚ Inmunofluorescencia

Tratamiento:

- ✚ Los inhibidores de la proteasa (IP). Al bloquear una enzima, la proteasa, desorganizan la producción de nuevas proteínas virales en las células infectadas. Los virus que se producen NO son funcionales.
- ✚ Los inhibidores de transcriptasa inversa no Análogos de Nucleósidos (ITINAN). Impiden que dicha enzima (transcriptasa inversa) traduzca el ARN viral en ADN, que es el material en el que están los genes de la célula.
- ✚ Los inhibidores de transcriptasa inversa Análogos de los Nucleósidos (ITIAN). Se caracterizan por su capacidad de influencia sobre la transcriptasa inversa del virus para impedir la síntesis del ADN viral.
- ✚ Inhibidores de la entrada. Son fármacos que actúan bloqueando la entrada del virus al compartimento intracelular.
- ✚ Inhibidores de la integrasa. Bloquean la integrasa que tiene la función de integrar el ADN viral dentro del genoma celular del huésped.

Primo infección o infección reciente

El TAR se recomienda y debe recomendarse a los pacientes con infección aguda por el VIH-1, incluidas embarazadas, independientemente de los síntomas, su gravedad y su duración y debe comenzarse lo más pronto posible para obtener el máximo beneficio. En el caso de una cifra de CD4 menor a 500 debe iniciarse en

los primeros 4 meses. Se debe realizar siempre un test genotípico de resistencia y un tropismo viral. Las pautas de inicio de tratamiento se recomiendan que sean las mismas que las de inicio del tratamiento en personas con infección crónica por el VIH. Una vez iniciado el tratamiento se recomienda continuarlo un tiempo indefinido.

Embarazo

Es imprescindible realizar una serología de VIH en toda mujer embarazada y, si fuera negativa, repetirla en el tercer trimestre. El TAR está indicado en todas las gestantes, independientemente del número de linfocitos CD4+ y de la CV. El objetivo es conseguir una CV indetectable y disminuir el riesgo de transmisión al bebé. La elección del tipo de TAR se basará en el estudio de resistencia, en su seguridad u en su facilidad de cumplimiento. En el momento del parto se administrará ZDV vía intravenosa si la CV es mayor de 100 copias/ml o es desconocida.

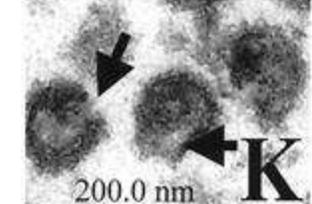
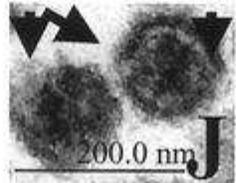
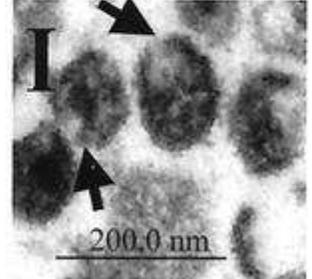
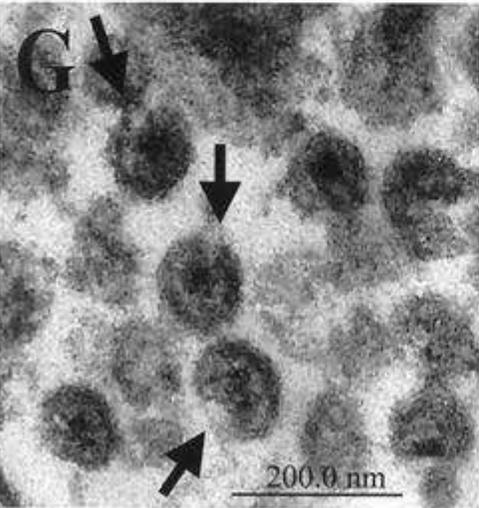
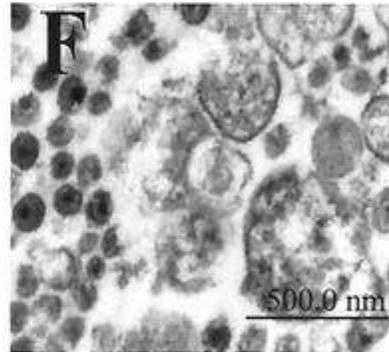
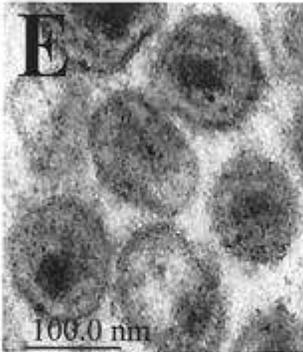
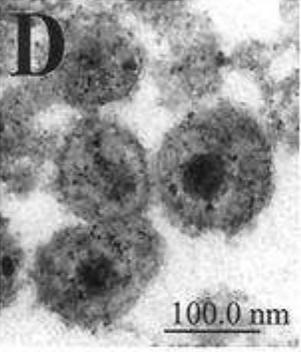
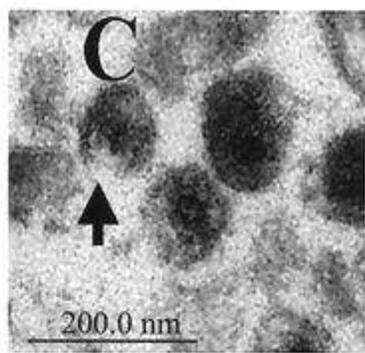
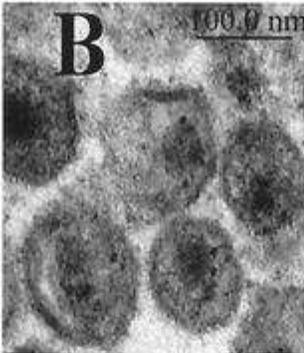
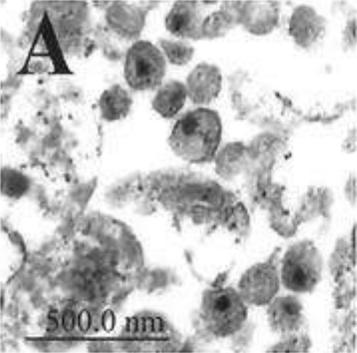
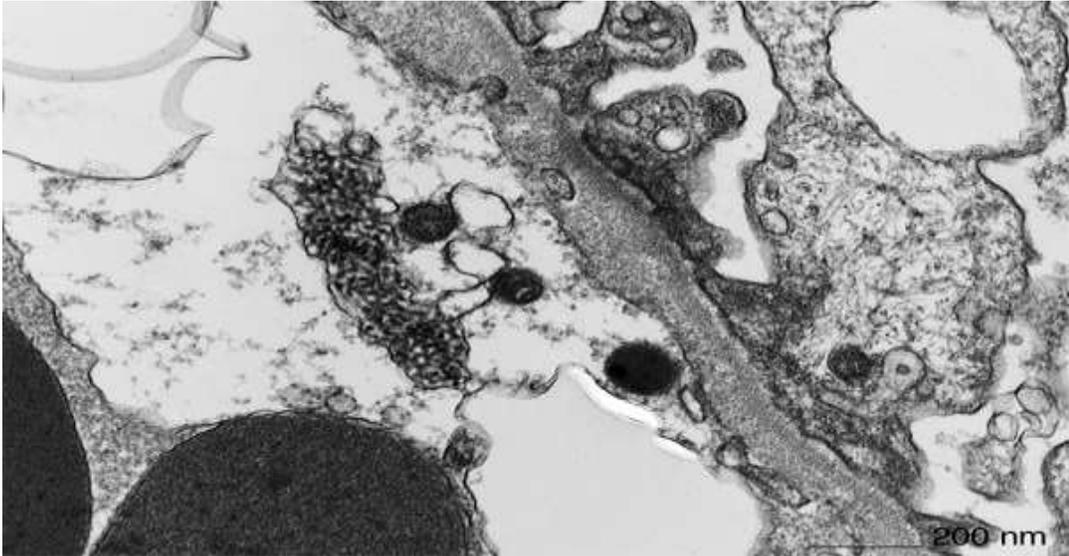
Infecciones por el VIH_2

En el caso del VIH_2 no disponemos de evidencia científica sobre cuándo iniciar el TAR y con qué pautas. Tampoco disponemos de pruebas de detección de la CV de este virus ni de pruebas genotípicas de resistencia específicas para el mismo. Sin embargo, no hay razón para pensar que sea diferente del VIH_1 y se aconseja seguir las guías relativas al primero con algunas pequeñas variaciones.

Infecciones oportunistas y Comorbilidades

En el caso de las infecciones oportunistas no tuberculosas se aconseja iniciar el TAR de forma precoz dentro de los primeros 15 a 10 días del inicio del tratamiento de la infección, excepto en el caso de la Meningitis criptocócica que se aconseja esperar más. En caso de la Tuberculosis (TB), en las que, si el nivel inmunitario no es muy deficiente, se puede esperar a las 8 semanas tras el inicio del tratamiento antituberculoso. El síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica (SIRI) es una complicación frecuente del TAR en paciente con TB, especialmente en pacientes con recuento de células CD4+ muy bajas y cuando el TAR se inicia muy precozmente en relación al inicio del tratamiento antituberculoso.

Cortes histológicos:



Biología molecular de HCV (Virus de hepatitis C)

Genes alterados:

- ✚ Entre los polimorfismos genéticos asociados al desarrollo y severidad de la infección del VHC se encuentran: la apolipoproteína E (apoE)
- ✚ Alelo A4 (APO E)
- ✚ El gen de la apoE posee 3 alelos comunes: e2, e3, y e4
- ✚ 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 ENF- α , TGF- β 1.
- ✚ El alelo DRB1 (*1101) está asociado a una progresión lenta de la enfermedad por el VHC
- ✚ HLA
- ✚ Gen RANTES
- ✚ La expresión del alelo -403 del gen RANTES (CCL5) se observa en pacientes con progresión clínica más agresiva de la infección crónica del VHC.

Características clínicas:

- ✚ 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).

Diagnóstico molecular:

(RT-PCR)

PCR en tiempo real

Sistema de bDNA

Métodos de cribado, técnicas EIA enzimoimmunoensayo

Prueba de inmunoblot

El formato RIBA (recombinant immunoblot assay), que es un inmunoensayo sobre una tira de nitrocelulosa, fue desarrollado por Bayer-Chiron

Tratamiento:

El protocolo estándar de tratamiento actual consiste en interferón alfa por vía subcutánea, a dosis de 3 Millones de Unidades (MU), tres veces por semana, durante 12 meses, junto con ribavirina, 1000 mg/día (o 1200 mg/día si el peso es de más de 75 Kg; comprimidos de 200 mg) durante 24-48 semanas. Esta pauta general es susceptible de modificación dependiendo del genotipo y de la carga viral basal. Por lo dicho anteriormente, es obligado determinar el genotipo y la carga vírica antes de iniciar el tratamiento. También lo es establecer controles periódicos clínicos y analíticos, con el fin de decidir a las 24 semanas si se continúa el tratamiento. Actualmente, el tratamiento combinado con interferón y ribavirina se administra a los pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C y que no han recibido tratamiento previo.

(interferón, ribavirina, amantadina).

Trasplante Hepático y VHC

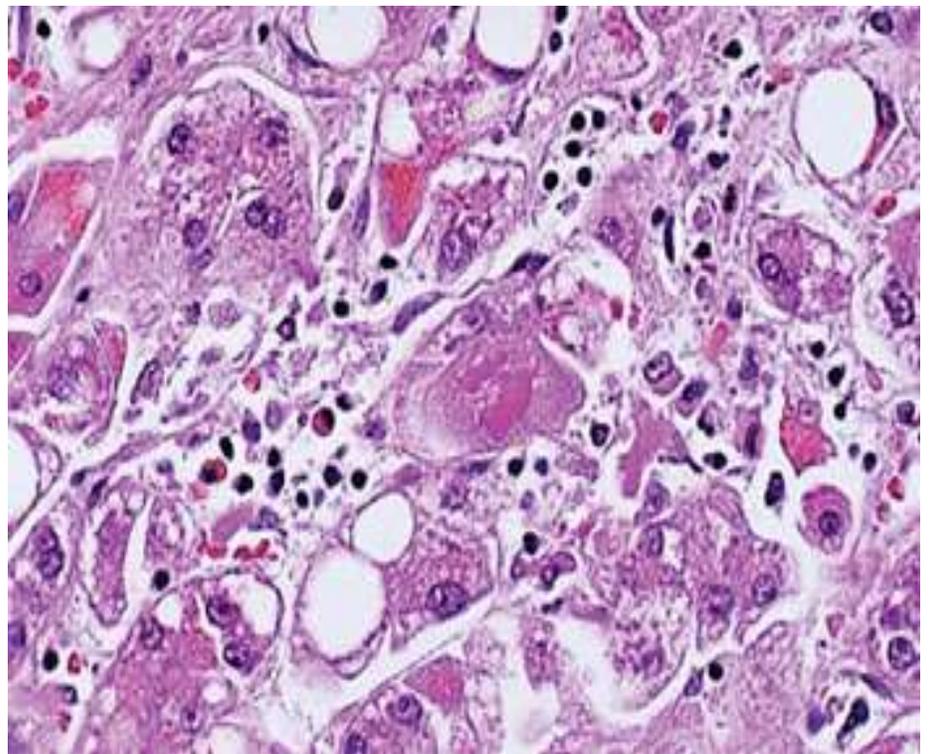
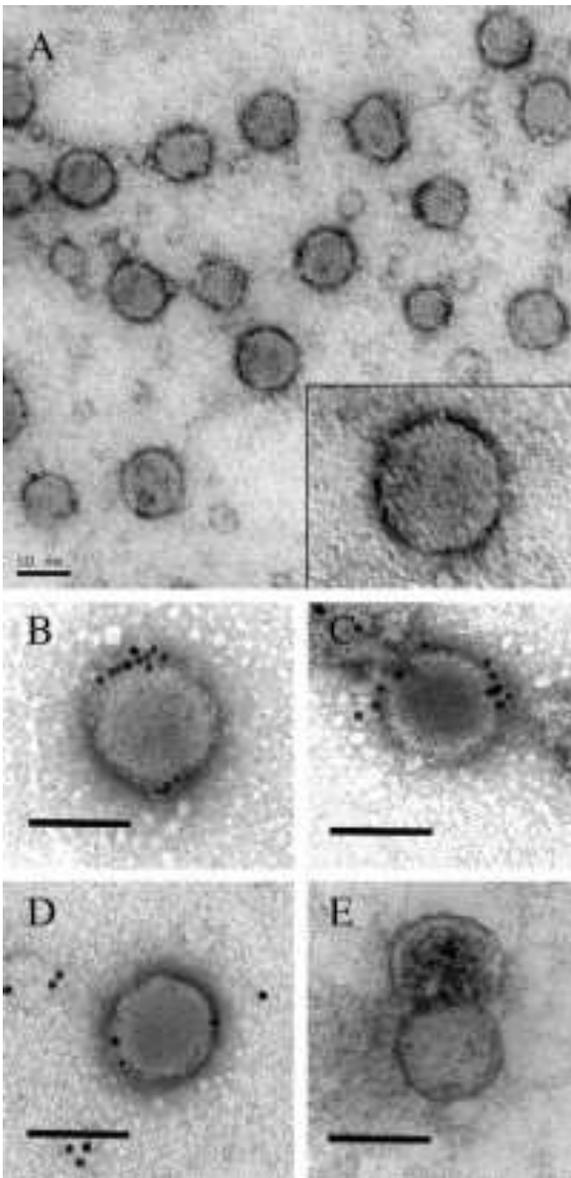
La cirrosis hepática secundaria a la hepatitis crónica C es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático en los

adultos. En nuestro ámbito representa el 50-60% de los casos, siendo el 90% aproximadamente originado en cepas del genotipo

1b. En ocasiones se asocia a hepatocarcinoma, o bien puede acompañar a otras enfermedades hepáticas, como la cirrosis biliar

primaria, cirrosis alcohólica, hemocromatosis, etc. En el período post-trasplante, el 98% de los pacientes continúan virémicos.

Cortes histológicos:



Biología molecular de Virus de SARS-COV2

Genes alterados:

Gen TYK2.

Gen DPP9

Gen OAS

El gen IFNAR2 está vinculado a una potente molécula antiviral llamada interferón, que ayuda a activar el sistema inmunológico tan pronto como se detecta una infección.

El estudio GenOMICC y otras investigaciones han revelado un grupo de genes en el cromosoma 3 fuertemente vinculados a síntomas graves de covid-19.

Mutaciones de los genes: ACE2, ACE1, TMPRSS2, TLR7, así como haplotipos HLA asociadas a la susceptibilidad genética a la COVID-19. Variantes de los genes: SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 y XCR1; así como de los que codifican para el receptor de la Vitamina D y las citoquinas proinflamatorias (como las IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , y TNF- α), pudieran también estar relacionadas con un incremento de la susceptibilidad al SARS-CoV-2. Ante la posibilidad de transmisión vertical de la COVID-19 y su posible papel teratogénico, las embarazadas constituyen un grupo de riesgo.

Características clínicas:

En población general el cuadro clínico más frecuente se caracteriza por síntomas leves como fiebre, tos y fatiga, el tiempo de incubación en promedio va de cinco a seis días hasta 14 días.

-  Molestias y dolores
-  Dolor de garganta
-  Diarrea
-  Conjuntivitis
-  Dolor de cabeza
-  Pérdida del sentido del olfato o del gusto.

Diagnóstico molecular:

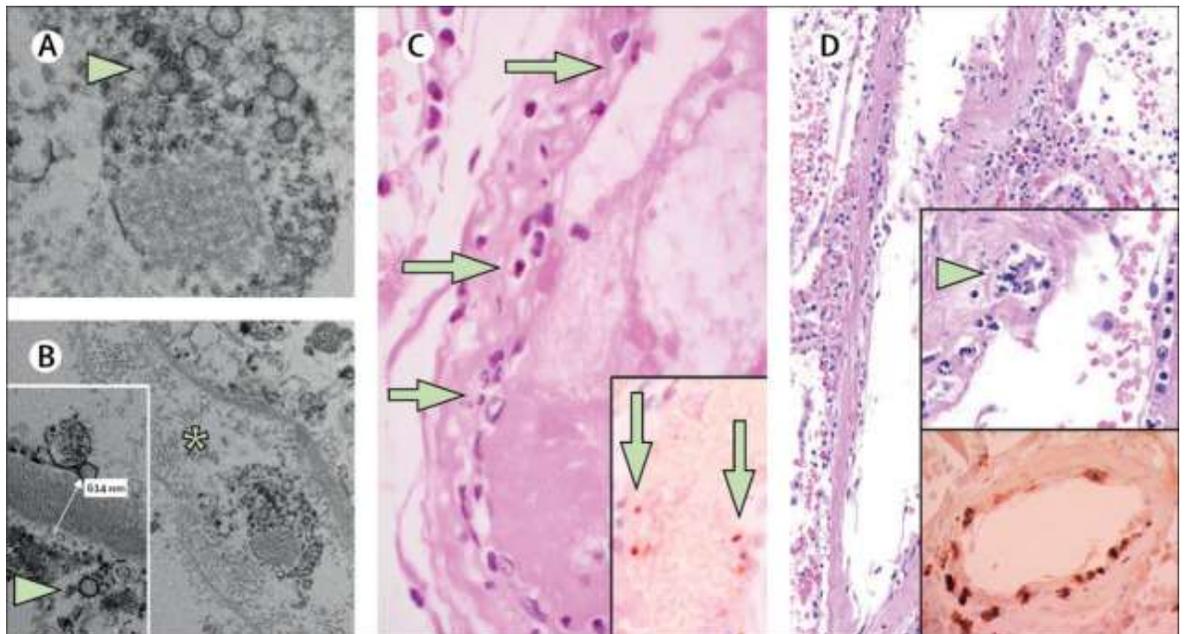
- ✚ La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
- ✚ PCR
- ✚ Pruebas serológicas (antígenos-anticuerpo).

Tratamiento:

La FDA ha aprobado un fármaco antiviral llamado remdesivir (Veklury) para tratar la COVID-19 en adultos y niños mayores de 12 años. Se puede recetar el remdesivir a los pacientes hospitalizados con COVID-19. Se administra a través de una aguja en la piel (por vía intravenosa). La FDA ha autorizado el uso de emergencia del fármaco baricitinib (Olumiant) para la artritis reumatoide para tratar la COVID-19 en algunos casos. El baricitinib es una píldora que parece funcionar contra la COVID-19 porque reduce la inflamación y tiene actividad antiviral. La FDA indica que el baricitinib puede utilizarse en combinación con el remdesivir para las personas hospitalizadas con COVID-19 que están con respiradores mecánicos o necesitan oxígeno suplementario.

Remdesivir 150mg por vial. Cada vial debe reconstituirse con 30 mL de agua para inyección (API), obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de suero fisiológico (SF) a administrar en 30 min.

Cortes histológicos:



Bibliografías:

- Mayo Clinic Family Health Book (Libro de Salud Familiar de Mayo Clinic) 5.^a edición.
- Sattentau Q, Moore J. Conformational changes in the human immunodeficiency virus envelope glycoprotein by soluble CD4 binding. *J Exp Med* 1991; 174:407.
- Ávila-Ríos S, García-Morales C, Matías-Florentino M, Romero-Mora KA, Tapia-Trejo D, Quiroz-Morales VS Pretreatment HIV-drug resistance in Mexico and its impact on the effectiveness of first-line antiretroviral therapy: a nationally representative 2015 WHO survey. *Lancet HIV* 2016. September 14, 2016
- Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33
- Vázquez VDM, Román MSM, Vázquez CJL, et al. Predisposición genética y virus de la Hepatitis C crónica. *Inv Salud*. 2005;7
- Chandler L. Diagnostic test for hepatitis C virus. *Clin Microbiol Newsletter* 2000.
- Parra-Avila I. COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Rev Mex Traspl*. 2020