

Universidad del Sureste

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Biología Molecular

Trabajo:

INVESTIGACION

Docente:

QFB. Nanjera Mijangos Hugo

Alumno:

Gordillo López José Luis

Semestre y grupo:




4º "A"

Comitán de Domínguez, Chiapas a; 23 De Junio del 2021

BIOLOGIA MOLECULAR DEL CANCER DE PROSTATA

Genes alterados:

Normalmente, las alteraciones genéticas que conllevan al cáncer consisten en mutaciones de genes reguladores, cambios en los productos proteicos y cambios en la cantidad de los mismos (se producen como resultado de la expresión genética). Al acumularse, estos cambios provocan que las células se vuelvan más anormales y que el desarrollo de un cáncer progrese. Puede encontrar más detalles acerca de estas transformaciones genéticas en nuestra página dedicada a las mutaciones. La siguiente lista incluye a algunos de los genes que se han demostrado ser importantes en el desarrollo del cáncer de próstata:

-  Receptor androgénico
-  Gen PTEN
-  Gen TP53

Receptor androgénico

Muchas de las hormonas masculinas, incluyendo la testosterona, se clasifican como andrógenos. Los receptores androgénicos (abreviados como AR por sus siglas en inglés) son proteínas celulares que regulan el crecimiento y la división de la célula. Una vez que un andrógeno entra a la célula y se adhiere a su receptor molecular, el complejo actúa como un factor de transcripción, promoviendo el crecimiento celular. Por lo tanto, estos receptores son fundamentales para la regulación del crecimiento normal de las células de la próstata.

Varias mutaciones pueden estimular una sobre-expresión del gen del receptor androgénico, resultando en un crecimiento no regulado de las células prostáticas:

- El gen se puede amplificar, aumentando la expresión del mismo, promoviendo un crecimiento celular continuo aun cuando la cantidad de un andrógeno presente en el cuerpo es baja
- Aprenda más sobre la amplificación de un gen
- Las mutaciones que se presentan en este gen pueden modificar al producto proteico de tal manera que ya no puede adherirse al andrógeno. Como resultado, el receptor se adhiere a otras sustancias además del andrógeno.
- Las mutaciones pueden facilitar la activación del receptor androgénico sin tener que unirse a otra molécula

Los cánceres de próstata pueden adquirir la habilidad de crecer sin la estimulación androgénica. Estos cánceres se denominan cánceres de próstata andrógeno-independientes o andrógeno-negativos. Es poco probable que un cáncer de próstata andrógeno-independiente reaccione a una terapia anti-androgénica.

PTEN

La enzima PTEN (fosfatasa y tensina) es el producto proteico del gen PTEN, un gen de supresión de tumoral ubicado en el cromosoma 10, y sus configuraciones mutadas se encuentran presentes con frecuencia en pacientes con cáncer de próstata. Este gen es fundamental para varios mecanismos celulares, incluyendo el control del crecimiento de las células basales de la próstata. Varios ensayos clínicos realizados con ratones indican que la proliferación de estas células es un paso importante en el desarrollo inicial del cáncer de próstata.

p53

El p53 es un gen de supresión tumoral que participa en la reparación del ADN y la regulación de la apoptosis. Las mutaciones de p53 ocurren únicamente en una pequeña fracción de casos de cáncer de próstata, y usualmente están asociadas con tumores metastáticos.

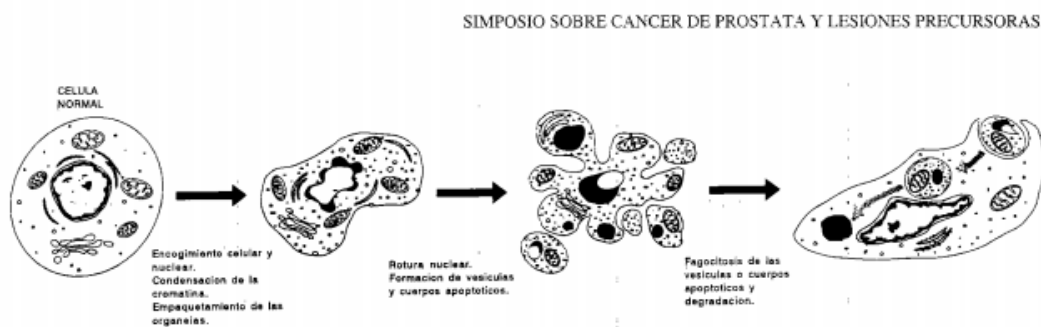


Figura 2.- Representación esquemática de la secuencia de cambios ultraestructurales característicos de la apoptosis.

Características clínicas:

A menudo, el cáncer de próstata en estadio inicial no tiene síntomas ni signos. Normalmente se detecta mediante un análisis del PSA o un DRE, un proceso llamado detección. Si se sospecha la presencia de cáncer de próstata en función de un análisis del PSA o un DRE, se requieren más controles y pruebas para diagnosticar cáncer de próstata. Cuando el cáncer de próstata provoca efectivamente síntomas o signos, generalmente se diagnostica en un estadio posterior. Estos signos y síntomas incluyen:

- Micción frecuente.
- Flujo miccional débil o interrumpido, o necesidad de hacer fuerza para vaciar la vejiga.
- Urgencia de orinar frecuentemente por la noche.
- Sangre en la orina
- Sangre en el líquido seminal.

- Nueva aparición de disfunción eréctil.
- Dolor o ardor al orinar, que es mucho menos frecuente.
- Molestias o dolor al estar sentado, causadas por un aumento del tamaño de la próstata.

A veces, los hombres con cáncer de próstata no manifiestan ninguno de estos cambios. Otras afecciones de la próstata no cancerosas, como la BPH o un aumento del tamaño de la próstata, pueden producir síntomas similares

Diagnóstico molecular

La prueba estándar para detección de cáncer de próstata es el Antígeno Prostático Específico (PSA). La prueba consiste en la medición de dicho antígeno en el suero sanguíneo y su comparación con un nivel normal. Si el nivel de antígeno es igual o inferior al normal, no existe indicio de padecimiento de cáncer; si el resultado es superior al rango normal, es probable que exista un padecimiento, aunque no necesariamente se trate de cáncer, ya que el PSA es también expresado y producido por células prostáticas no cancerosas, por ejemplo en presencia de Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) o de Prostatitis. Frecuentemente, cuando la prueba PSA tienen valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml, el paciente es sometido a una biopsia de próstata.

Para evitar la biopsia o asegurarse de que es necesaria, cuando la prueba PSA resulta positiva, es recomendable realizar una prueba llamada Marcador PCA3 para diagnóstico de cáncer de próstata. El biomarcador hKLK3 (PCA3) es un gen específico del cáncer de próstata ya que solo se sobreexpresa en células que han sufrido transformación a cáncer prostático; su expresión en estas células, es 100 veces superior que en las células prostáticas normales. Por lo tanto, su principal ventaja es que su expresión no se ve afectada por enfermedades prostáticas no cancerosas. Este estudio se realiza en una muestra de semen.

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 TMPSS2/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.

Tratamiento

Hay varias opciones para tratar un cáncer que está confinado a la próstata. Cada opción se debe considerar cuidadosamente, tomando en cuenta las ventajas y desventajas de acuerdo a la edad, salud general y preferencias personales de cada hombre.

Las opciones históricas estándares incluyen:

- ✚ Cirugía (prostatectomía radical): Se hace una incisión en la parte inferior del abdomen o a través del periné (entre el ano y el escroto), y se extirpa la próstata. La cirugía incompleta, en la que el tumor entero no se puede quitar, puede ser seguida por la radioterapia. Luego del procedimiento se requiere que el paciente mantenga colocado un catéter urinario por varias semanas. Los posibles efectos secundarios de la cirugía pueden incluir incontinencia (incapacidad de controlar la micción) e impotencia (incapacidad de lograr la erección).
- ✚ La radioterapia de haz externo (EBT): un método para entregar un haz de rayos X o haces de protones de alta energía al sitio del tumor. El haz de radiación se genera fuera del paciente (por lo general mediante un acelerador lineal de rayos X y un ciclotrón o un sincrotrón para el haz de protón) y se dirige al sitio del tumor. Los haces de radiación pueden destruir las células cancerosas, y los tratamientos con planes conformacionales permiten evitar los tejidos normales circundantes.
- ✚ Prostatectomía radical con protección de los nervios: Procedimiento quirúrgico en el que se quita la próstata sin cortar los nervios críticos a su alrededor que transmiten señales entre el cerebro y el pene para permitir un funcionamiento sexual normal.
- ✚ Radioterapia conformacional de haz externo con fotones o rayos X: Usa tecnologías de avanzada para adaptar la radioterapia con rayos X o fotones a las estructuras anatómicas de cada paciente. Con la ayuda de imágenes tridimensionales computarizadas de la próstata, la vejiga y el recto, es posible moldear el haz de radiación para que se ajuste a la forma de la próstata. De esta forma llega menos radiación a los tejidos normales circundantes. Actualmente existen tres tipos de radioterapia conformacional: la radioterapia conformacional tridimensional, la radioterapia de intensidad modulada

(IMRT), y la radioterapia estereotáctica del cuerpo (SBRT). Las tres modalidades permiten administrar mayores dosis de radiación al tumor mientras se protegen los órganos normales circundantes. Se considera que la IMRT y la SBRT son las más conformacionales.

- ✚ Radioterapia de haz de protones: un tipo de radioterapia conformacional que bombardea el tejido afectado con partículas de protones en vez de rayos X (fotones). Con un arreglo de haces múltiples, el área de alta dosis alrededor del tumor es similar entre protones y rayos X con IMRT. Existe, no obstante, menos dosis de radiación baja y moderada suministrada a los tejidos circundantes normales (intestino, vejiga, huesos, tejidos blandos) con protones.
- ✚ La braquiterapia: tratamiento con radiación que es suministrado en la próstata mediante la colocación de material radiactivo dentro de la próstata. Existen dos tipos de braquiterapia que incluyen la braquiterapia de dosis bajas (LDR) y la de dosis alta (HDR):
- ✚ Braquiterapia de dosis baja (LDR) o tratamiento de implantación de semillas permanente: alrededor de cien semillas radioactivas pequeñas son insertadas en la glándula prostática a través de agujas huecas utilizando la guía por ultrasonido o por RMN.
- ✚ Braquiterapia de Dosis Alta (HDR): esta técnica fue desarrollada para suplementar la radioterapia externa, en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. Los pacientes reciben alrededor de cinco semanas de radioterapia externa, seguida de entre una a tres sesiones de braquiterapia de dosis alta (HDR).
- ✚ Tratamiento con Radio 223: El radio 223, que se vende bajo la marca Xofigo, es un isótopo del metal radio que se utiliza para tratar cánceres de próstata que se han diseminado a los huesos. Debido a su similitud con el calcio, el radio es absorbido por las células de los huesos. Debido a que las células cancerosas son más activas que las células normales de los huesos, es más probable que absorban el radio 223. Una vez que el radio está en los huesos, libera radiación alrededor de una área muy pequeña para matar a las células cancerosas cercanas mientras se evita afectar a las células sanas del hueso que se encuentran alrededor del cáncer. El radio 223 es efectivo para controlar el cáncer de próstata avanzado y para reducir el dolor en más de un área de los huesos porque viaja a través del cuerpo. La inyección lleva solamente un minuto y se repite generalmente cada cuatro semanas hasta un máximo de seis o más tratamientos en total. El tratamiento se hace en forma ambulatoria, así que usted puede regresar a su casa luego del tratamiento. Los efectos secundarios del radio 223 incluyen diarrea, anemia y dolor en las áreas del tumor en las que está actuando el radio. Los hombres que reciben tratamiento con radio no deberían tener hijos por al menos seis meses, ya que el radio podría causar daño al esperma.

■ **Bajo riesgo**

PSA \leq 10 ng/ml

GLEASON \leq 6

ESTADIO CLINICO T1-T2a

■ **Mediano riesgo**

PSA 10-20 ng/ml

SUMA DE GLEASON =7

ESTADIO CLINICO T2b

■ **Alto riesgo**

PSA > 20 ng/ml

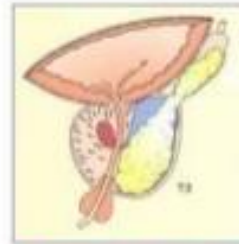
SUMA DE GLEASON 8-10

ESTADIO CLINICO \geq T2C



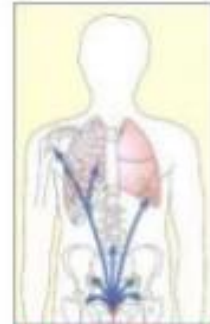
Cáncer de próstata
LOCALIZADO

RADIOTERAPIA
CIRUGÍA
CRIOTERAPIA
BRAQUITERAPIA



Cáncer de próstata
Localmente avanzado

RADIOTERAPIA+HI
CIRUGÍA+RT
CIRUGÍA+CRIOTERAPIA
CIRUGÍA+HI



Cáncer de próstata
DISEMINADO

HI
QUIMIOTERAPIA

BIOLOGIA MOLECULAR DEL HIV

Genes alterados

El ciclo vital del VIH sigue, en general, las pautas del resto de retrovirus. Después de que el virus alcanza la célula diana y logra penetrar a través de la membrana plasmática, la RT convierte el ARN viral en ADN. El ADN retrotranscrito es transportado al núcleo e integrado al ADN celular, proceso mediado por la enzima IN. Debido a las características de replicación de los retrovirus, el ADN proviral está flanqueado por las regiones LTR (long terminal repeats), con importantes funciones reguladoras.

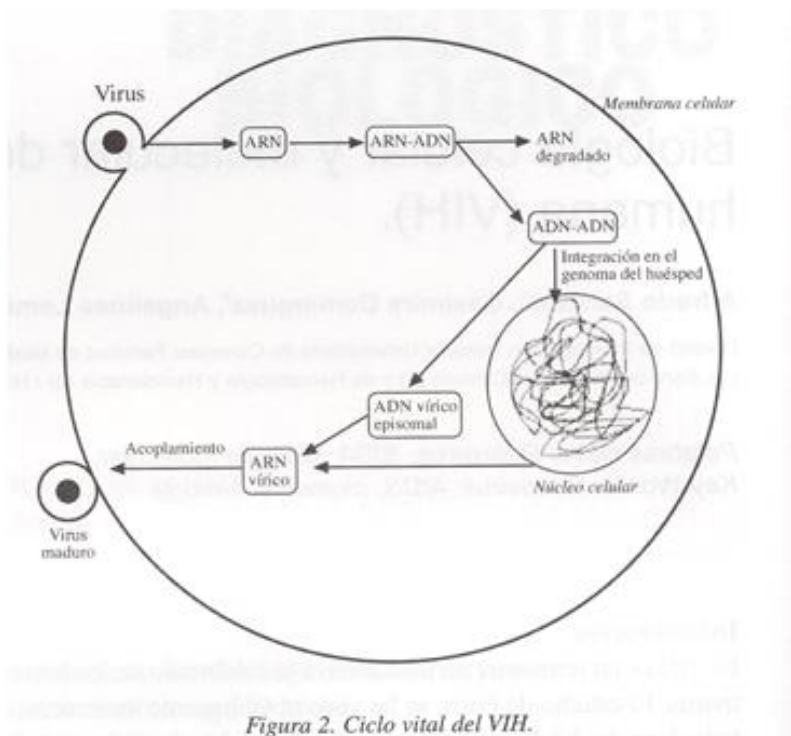


Figura 2. Ciclo vital del VIH.

Después de la integración, el ADN retroviral (provirus) usa la maquinaria celular para expresar el ARN viral. El ARN genómico, junto a las proteínas virales, son ensamblados en la partícula viral, que sale de la célula e infecta nuevas células mediante la unión a receptores celulares específicos.

El provirus integrado y flanqueado por los LTR's se organiza como una unidad transcripcional eucariótica. El LTR 5' contiene un promotor/activador y el LTR 3' contiene un eficiente sitio de poliadenilación. La transcripción del provirus, vía ARNpol II celular, da lugar a un transcrito primario que tiene dos importantes funciones: puede servir como ARN genómico para ser incorporado en el virión, o

bien ser procesado para proveer todos los ARN mensajeros (ARNm) que codifican las proteínas virales.

El promotor del VIH es regulado por factores celulares y virales y su actividad varía dependiendo del estado celular. En muchas células de individuos VIH positivos la expresión del virus es indetectable. De este modo, puede existir un estado de latencia en células individuales aunque la infección esté crónicamente activa debido a la expresión continua de VIH en una fracción de las células.

La proteína Tat incrementa en gran medida la expresión del promotor de VIH. Esta proteína es la que permite la alta expresión de ARNm en los primeros momentos posteriores a la infección. Mientras que la activación de Tat conduce básicamente a la obtención de ARNm maduros, la proteína Rev (regulación postranscripcional) regula el balance entre ARNm pre y post splicing. La activación de Rev conduce la última etapa de la expresión viral donde el ARNm que no ha sufrido splicing predomina. La función de Rev dirige el balance de la expresión de las proteínas virales a través de un feedback negativo; la disfunción de esta proteína conduce al estancamiento del virus en un estado en el que domina un patrón ineficaz de la expresión génica.

En la mayoría de las células, la transición desde la primera etapa de la expresión viral (producción de Tat y ARNm maduros) a la última (producción de Tat y Rev con expresión eficiente de todos los ARNm virales) ocurre con rapidez (horas). Aunque pueden detectarse muchas células conteniendo el genoma de VIH pero sin expresión proteica, parece que sólo unas pocas pueden bloquearse en las primeras etapas de la expresión viral

Características clínicas

En el primer momento de la infección, muchas personas no tienen síntomas aparentes, pero al cabo de entre 1 y 4 semanas algunos afectados sufren fiebre, erupciones cutáneas, dolor de garganta, inflamación de los ganglios linfáticos, fatiga y varios síntomas menos frecuentes. Los síntomas de la infección inicial (primaria) por VIH suelen durar entre 3 y 14 días.

Una vez que desaparecen los primeros síntomas, la mayoría de las personas infectadas, incluso sin tratamiento, no presentan ningún otro síntoma, o bien solo de forma muy leve. Este intervalo con pocos o ningún síntoma puede durar de 2 a 15 años. Los síntomas que aparecen más frecuentemente durante este intervalo son los siguientes:

- Ganglios linfáticos inflamados, que se pueden palpar como pequeños bultos indoloros en el cuello, las axilas o las ingles
- Manchas blancas en la boca (muguet) debidas a una candidiasis (una infección por levaduras)

- Herpes zóster (culebrilla)
- Diarrea
- Fatiga
- Algunas veces fiebre con sudoración
- Pérdida progresiva de peso
- Anemia
- Algunas personas pierden peso progresivamente y presentan febrícula o diarrea.

Estos síntomas pueden ser resultado de la infección por el VIH o de las infecciones oportunistas que se desarrollan porque el VIH ha debilitado el sistema inmunitario.

En algunas personas, los primeros síntomas pueden ser los del sida.

El sida se define como la aparición de infecciones oportunistas muy graves o cánceres; se trata de enfermedades que generalmente solo aparecen en personas con un número de linfocitos CD4 por debajo de 200 células por microlitro de sangre.

Las infecciones oportunistas específicas y los cánceres que se desarrollan causan muchos de los síntomas. Estas infecciones ocurren con más frecuencia o son más graves en personas con infección por el VIH que en aquellos que no la padecen. Por ejemplo, una infección por el hongo *Candida* puede causar manchas blancas en la boca y en ocasiones dolor al tragar (candidiasis bucal) o una secreción espesa y blanca en la vagina que se asemeja a requesón (infección vaginal por levaduras). La culebrilla (herpes zóster) puede provocar dolor y una erupción.

Infecciones oportunistas más graves pueden provocar varios síntomas en función del órgano afectado:

- Pulmones: fiebre, tos o dificultad respiratoria (disnea)
- Encéfalo: dolor de cabeza (cefalea), debilidad, pérdida de coordinación o deterioro de la funcionalidad mental
- Tubo digestivo: dolor, diarrea o hemorragia
- El VIH también puede causar síntomas cuando infecta directamente y daña órganos como los siguientes:
 - Encéfalo: daño cerebral con pérdida de memoria, dificultad para pensar y concentrarse, o ambos, que a largo plazo puede provocar demencia si la infección por VIH no recibe tratamiento, así como debilidad, temblores o dificultad para caminar.
 - Riñones: insuficiencia renal con hinchazón en las piernas y en la cara, fatiga y cambios en la micción (más frecuente en las personas de ascendencia africana que en las caucásicas), pero a menudo estos síntomas no se presentan hasta que la infección es grave.

- Corazón: insuficiencia cardíaca con dificultad respiratoria (disnea), tos, sibilancias y fatiga (poco frecuente)
- Órganos genitales: disminución de los niveles de hormonas sexuales, lo cual puede producir fatiga y disfunción sexual en los hombres.

El VIH probablemente es la causa directa de una pérdida sustancial de peso (consunción por sida) en algunas personas. La consunción en las personas con sida también puede estar causada por una serie de infecciones o por una infección persistente no tratada del sistema digestivo.

Diagnóstico molecular

Se pueden realizar varias pruebas para determinar la existencia de enfermedades que pueden acompañar a la infección por el VIH. Estas pruebas son las siguientes:

- Pruebas para detectar anticuerpos contra el virus del VIH en una muestra de sangre o saliva
- Pruebas para detectar ARN del VIH en una muestra de sangre
- Anticuerpos contra el VIH
- Antígenos del VIH (antígeno p24)
- Aspiración y biopsia de médula ósea: para verificar el recuento bajo de células sanguíneas (incluida la anemia), que puede deberse a linfomas, cánceres e infecciones oportunistas
- Tomografía computarizada (TC) con un agente de contraste o imágenes por resonancia magnética (RMN): para detectar daños en el encéfalo o la médula espinal

Tratamiento

- ✚ Fármacos antirretrovirales
- ✚ Fármacos para la prevención de las infecciones oportunistas
- ✚ Medicamentos para aliviar los síntomas

Se recomienda el tratamiento con fármacos antirretrovirales para casi todas las personas con infección por el VIH, ya que sin tratamiento esta infección puede conducir a complicaciones graves y porque además se dispone ahora de fármacos nuevos menos tóxicos.

El tratamiento no puede eliminar el virus del organismo, aunque a menudo el nivel de VIH se reduce tanto que no puede detectarse en la sangre o en otros líquidos o tejidos. Los objetivos del tratamiento son

- Reducir el nivel de VIH a indetectable
- Restablecer el recuento de CD4 a la normalidad

Si se interrumpe el tratamiento, aumenta la presencia de VIH y el recuento de linfocitos CD4 empieza a caer. Por lo tanto, las personas afectadas necesitan tomar medicamentos antirretrovíricos durante toda su vida.

BIOLOGIA MOLECULAR DE HCV (VIRUS DE HEPATITIS C)

Genes alterados

La predisposición genética juega un papel muy importante en el desarrollo de las hepatopatías ya que entre más genes de riesgo posee un individuo para la enfermedad hepática, mayores serán sus posibilidades de llegar a presentar cirrosis en caso de consumo de alcohol o por infección viral.

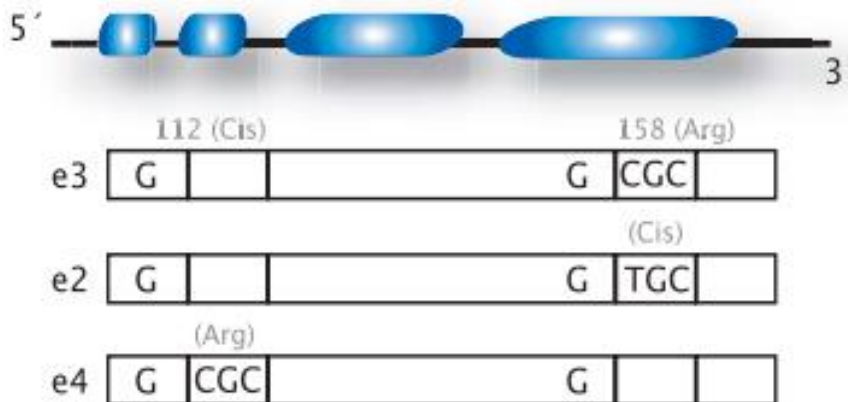
APO E

Recientemente se le ha dado particular interés a las lipoproteínas, especialmente a la apolipoproteína E (apoE) y su asociación con la evolución y severidad de la infección por VHC.

La apoE desempeña importantes funciones en el transporte y metabolismo de lípidos. Existen evidencias que sugieren que el ingreso del virus al tejido hepático puede ser a través de la unión del virus con el receptor apoE/apoB. Este receptor es el encargado de enviar a la partícula.

FIGURA 2
GEN DE APOE. EN EL GEN DE APOE, EN EL EXÓN 4 SE LOCALIZAN LOS SITIOS POLIMÓRFICOS. SE OBSERVA LA SUSTITUCIÓN DE UNA C (ALELO E3) POR UNA T (ALELO E2) EN LA POSICIÓN 158; Y DE UNA T POR UNA C PARA EL ALELO E4 EN LA POSICIÓN 112. LOS DIFERENTES ALELOS POLIMÓRFICOS QUE SE OBSERVAN (2/2, 3/3, 4/4, 2/3,2/4, 3/4) SON GENERADOS POR ENZIMAS DE RESTRICCIÓN Y VISTOS EN UN GEL (NO REPRESENTADOS).

Poliformismo de Apo E

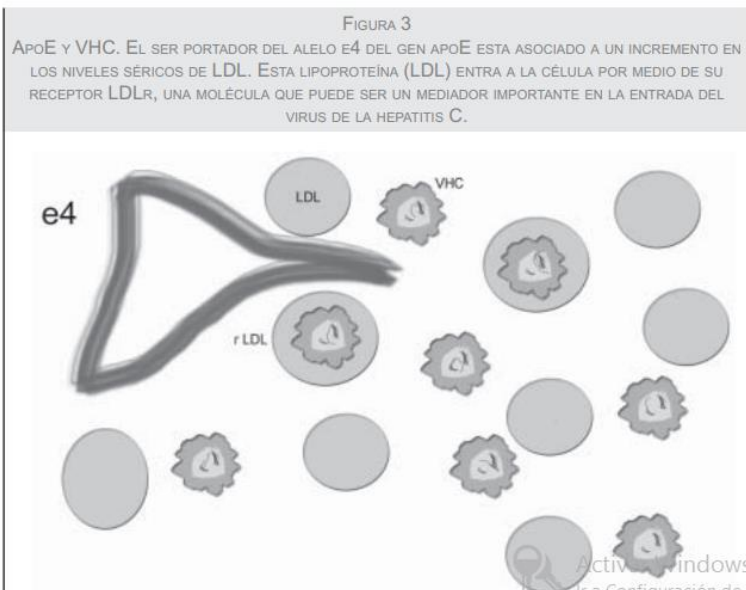


El gen de la apoE posee 3 alelos comunes: e2, e3, y e4 .En la población general el alelo predominante es el e3, mientras que el alelo e2 se encuentra en estados hipertrigliceridemicos por lo que se ha asociado con el desarrollo más rápido de la cirrosis hepática comparado con los otros alelos de apoE.

Al alelo e4 se le asocia comúnmente con la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, en distintos estudios también se le ha reconocido como un genotipo protector ya que en el caso de las hepatopatías existe una evolución menos severa de la infección por VHC aun en presencia de otros cofactores.

Diversos estudios describen que el virus herpes simple y virus de la inmunodeficiencia humana interactúan con ApoE o sus componentes para evadir la respuesta inmune, facilitando aun más la re-infección. El efecto protector para el portador del alelo e4 de apoE se explicaría por el aumento en los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que ingresan a la célula por medio de su receptor (LDLR), el cual también puede ser un intermediario para el ingreso del VHC. La expresión de receptores LDLR sobre la superficie celular de los hepatocitos es inversamente proporcional a la concentración de LDL séricas. De esta manera, se puede explicar que, aquellos individuos portadores del alelo e4, al tener aumentadas las LDL presentan menor ingreso del virus a los hepatocitos, ya que, disminuye por competencia el numero de receptores del virus. Por este motivo, varios investigadores le consideran al e4 como alelo protector.En el caso de las isoformas e3 y e2, las cuales tienen una escasa afinidad por el receptor LDL (especialmente e2), no existe este mecanismo de competencia por los receptores, consecuentemente el VHC entra fácilmente al hepatocito.

Sin embargo, algunos otros autores como Coperchot presentan lo contrario en sus trabajos, donde la isoforma e4 se asocia con un aumento significativo de fibrosis hepática sin que dé una explicación plausible de este mecanismo.



Características clínicas

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.

Diagnóstico molecular

Las técnicas moleculares comerciales que podemos emplear en el laboratorio son básicamente dos: INNO-LiPA HCV II y Truprep HCV 5'NC Genotyping Kit (ambos de Bayer Diagnostics). El primero es un ensayo basado en la hibridación inversa: una vez obtenido el amplificado de la región 5'UTR, este se desnaturaliza, y se enfrenta a una tira de nitrocelulosa que contiene sondas que permiten la hibridación del producto de amplificación. Dichas sondas son específicas de genotipo/subtipo. El producto de la hibridación se somete posteriormente a un revelado de tipo inmunoenzimático. Todo el proceso queda automatizado, y finalmente se interpreta la tira comparándola con un patrón que proporciona la casa comercial. El procedimiento y los patrones de Truprep HCV 5'NC Genotyping Kit se basa en la secuenciación bidireccional del producto de amplificación de la región 5'UTR. Para ello necesitamos purificar el producto de amplificación, y secuenciarlo mediante el empleo de cebadores marcados con distintos fluoróforos (síntesis dirección) y (síntesis dirección), y dideoxi-terminadores (ddATP, ddCTP, ddGTP y ddTTP).

Para cada muestra se requieren 4 reacciones de secuenciación para determinar en cada una la secuencia de A, C, G y T. Al final un software de interpretación alinea las secuencias con las de referencia y establece un informe que indica el genotipo, subtipo y aislado con el que muestra una mayor homología. En esta técnica se secuencia un fragmento de 183 bases, de las que 66 son responsables de las diferencias entre genotipos/subtipos/aislados. En el resto de las posiciones no existen diferencias entre los genotipos ya que, como sabemos, la región que se secuencia es altamente conservada. Esta técnica es de mayor complejidad técnica que la citada con anterioridad.

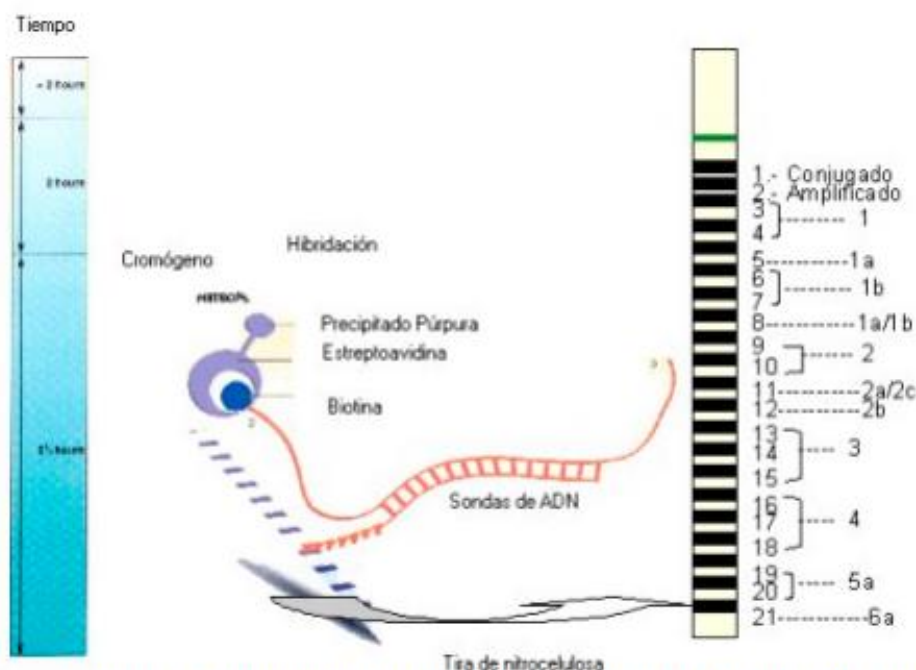


Figura 3. Fundamento e interpretación del INNO-LiPA® HCV II.

Ambas técnicas comerciales muestran una muy buena correlación para la determinación del genotipo y subtipo de VHC, pero hay que destacar que ninguna muestra una eficacia superior al 80% para la estimación del subtipo. Aunque de menor difusión, la PCR específica de tipo y el estudio del polimorfismo de los fragmentos de restricción del producto de amplificación (PCRRFLP), que hasta hace poco se consideraba como la técnica de referencia, también se pueden utilizar para la determinación de genotipos. Actualmente se usan en pocos laboratorios debido a su menor facilidad para incorporarlas al trabajo habitual del laboratorio de diagnóstico.

Tratamiento

Medicamentos antivirales

La infección de hepatitis C se trata con medicamentos antivirales destinados a eliminar el virus del cuerpo. El objetivo del tratamiento es que no se detecte ningún virus de la hepatitis C en el cuerpo al menos 12 semanas después de completar el tratamiento.

Trasplante de hígado

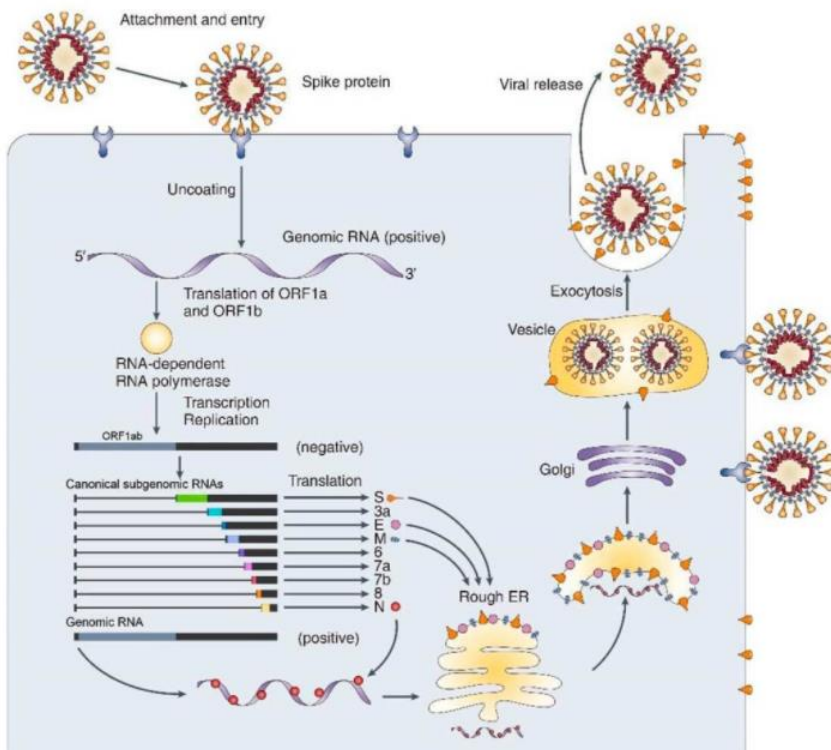
Si desarrollaste complicaciones serias de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, el trasplante de hígado puede ser una opción. Durante un trasplante de hígado, el cirujano extrae el hígado dañado y lo reemplaza por uno sano. La mayoría de los hígados trasplantados provienen de donantes fallecidos, si bien una pequeña cantidad proviene de donantes vivos que donan una porción de sus hígados.

En la mayoría de los casos, un trasplante de hígado por sí solo no cura la hepatitis C. Es probable que la infección reaparezca y requiera tratamiento con medicamentos antivirales para prevenir el daño al hígado trasplantado. Varios estudios han demostrado que los nuevos regímenes de medicamentos antivirales de acción directa son eficaces para curar la hepatitis C después del trasplante. Al mismo tiempo, se puede lograr el tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes adecuadamente seleccionados antes del trasplante de hígado.

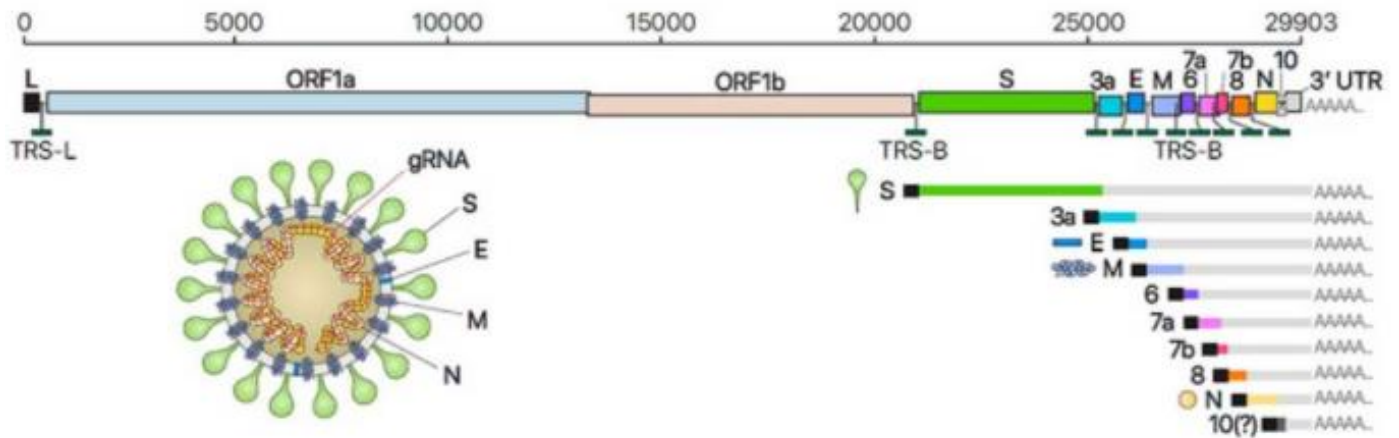
BIOLOGIA MOLECULAR DE VIRUS DE SAR-Cov2

Genes alterados

Cuando la proteína espiga del SARS-CoV-2 se une al receptor de la célula huésped, el virus ingresa a la célula y luego se despegan la envoltura, lo que permite que el ARN genómico esté presente en el citoplasma. Los ARN ORF1a y ORF1b están formados por ARN genómico, y luego se traducen en proteínas pp1a y pp1ab, respectivamente. Estas proteínas se escinden por la proteasa para formar un total de 16 proteínas no estructurales. Algunas de ellas forman un complejo de replicación / transcripción (ARN polimerasa dependiente de ARN, RdRp), que utiliza el ARN genómico de la cadena (+) como plantilla. El ARN genómico de la cadena (+) producido a través del proceso de replicación se convierte en el genoma de la nueva partícula viral. Los ARN subgenómicos producidos a través de la transcripción se traducen en proteínas estructurales (S: proteína de pico, E: proteína de envoltura, M: proteína de membrana y N: proteína nucleocápsida) que forman una partícula viral. Las proteínas de la espiga, la envoltura y la membrana ingresan al retículo endoplásmico, y la proteína nucleocápsida se combina con el ARN genómico de la cadena (+) para convertirse en un complejo de nucleoproteína. Se fusionan en la partícula viral completa en el compartimento del aparato de Golgi y retículo endoplásmico, y se excretan en la región extracelular a través del aparato de Golgi y la vesícula.



Los ARN del SARS-CoV-2 consisten en ORF1a, ORF1b, ORFS, ORFE, ORFM, ORFN, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 y ORF10. En este estudio, todos los ARN, excepto ORF10, se validaron experimentalmente. La predicción de que existe ORF10 parece estar equivocada. Hay nueve ARN subgenómicos (S, E, M, N, 3a, 6, 7a, 7b, 8) efectivamente transcritos a partir de ARN genómicos. Entre ellos, los ARN S, E, M y N se traducen en cada proteína, respectivamente, formando una estructura de partículas virales (S: proteína de pico, E: proteína de envoltura, M: proteína de membrana y N: proteína de nucleocápside).



Características clínicas

Se puede presentar como una influenza con síntomas respiratorios bajos. La fiebre está presente entre el 30 y 90% de los pacientes, siendo más frecuente entre quienes se hospitalizan y menos entre pacientes ambulatorios y de mayor edad. La adinamia, la cefalea y las mialgias son los síntomas más comúnmente reportados entre los pacientes ambulatorios, mientras que la odinofagia, la rinorrea y la conjuntivitis también son síntomas frecuentes. Muchos pacientes con COVID-19 tienen síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea, antes que aparezcan la fiebre y los síntomas respiratorios inferiores, al igual que la anosmia y la ageusia. Estos últimos síntomas se ven más frecuentemente en pacientes de edad media que no requieren hospitalización. La anosmia aparece como un síntoma muy específico de COVID-19. Otros síntomas neurológicos además de la cefalea son alteración de conciencia, mareos, convulsiones, agitación y signos meníngeos.

En el examen físico se puede encontrar fiebre, polipnea y reducción de la saturación de oxígeno. El examen pulmonar muestra pocas alteraciones en contraposición con la disnea del paciente.

Diagnóstico molecular

Uno de los inconvenientes para lograr una identificación rápida del SARS-CoV mediante este examen inmunológico es el tiempo requerido para la generación de la respuesta inmune (alrededor de 10 días). También se logró cultivar el virus.

Otras de las pruebas que se estandarizaron fueron los ensayos moleculares, mediante los cuales se amplifican secuencias específicas del genoma viral por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los iniciadores utilizados en la PCR fueron obtenidos a partir de secuencias consenso de otros coronavirus ya conocidos, además de analizar las muestras con iniciadores para otros virus causantes de neumonías e influenza. La técnica de RT-PCR resultó ser una prueba rápida y sensible para detectar la infección producida por el SARSCoV en estadios tempranos de la infección. Esta prueba permite la identificación del virus directamente de muestras de pacientes como esputo, exudados faríngeos, suero o plasma desde la primera semana de hospitalización. Además se obtienen resultados en 24 a 48 horas y a un bajo costo. La OMS ha publicado los métodos de laboratorio para el diagnóstico de SARS validados internacionalmente y como método principal se menciona la identificación del virus mediante PCR.

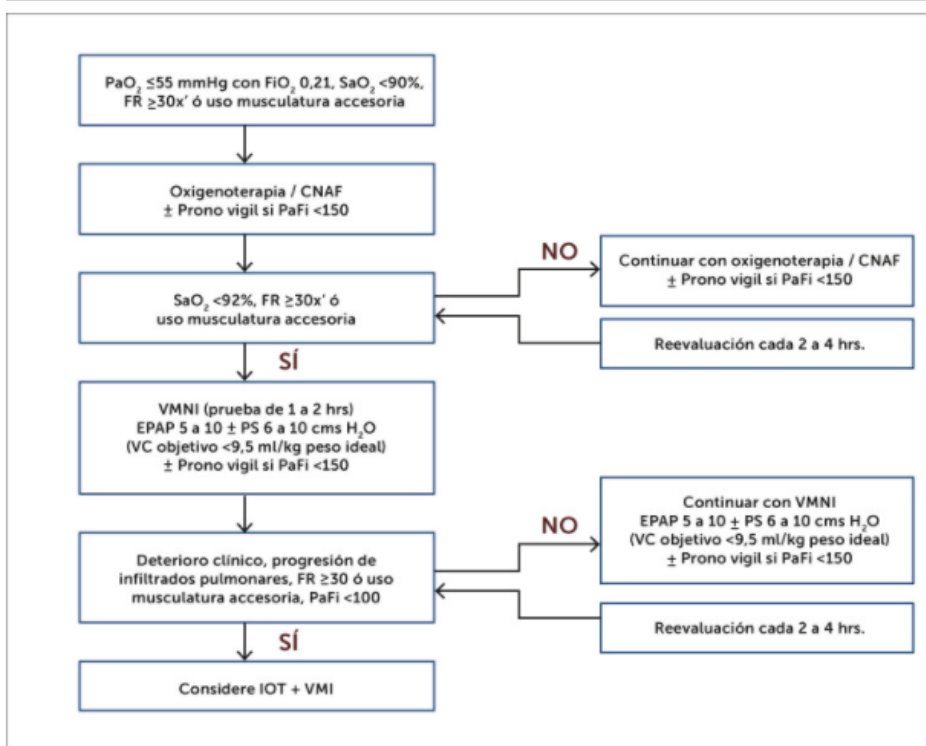
Tratamiento

Corticoides

Durante los primeros meses de la pandemia por SARS-CoV-2 se desaconsejó el uso de corticoides sistémicos, basado en experiencias previas con otros coronavirus (SARS-CoV-1 y MERS) en donde se evidenció aumento de excreción y disminución del aclaramiento viral e incluso aumento de mortalidad e infecciones nosocomiales en neumonía por Influenza H1N1.

xigenoterapia y Prono Vigil

La infección por SARS-CoV-2 en la mayoría de los sujetos produce manifestaciones leves a moderadas, sin requerimientos de oxígeno suplementario en más del 80% de los pacientes, mientras que se estima que alrededor del 5% requerirá apoyo con ventilación mecánica invasiva (VMI). En aquellos que desarrollan compromiso pulmonar se ha reportado que existe un fenómeno de “happy hypoxemia”, dado que los sujetos consultan con avanzada hipoxemia, pero con escasos síntomas. Si se requiere de mayores requerimientos de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) o existe un trabajo ventilatorio aumentado se debe iniciar un mayor apoyo para evitar la necesidad de VMI.



Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)

La CNAF permite aportar una alta FiO₂, calentada y humidificada a un alto flujo, lo que genera una PEEP extrínseca de ± 4 a 6 cm H₂O y permite el barrido de la nasofaringe con oxígeno al exhalar, mejorando la oxigenación y reduciendo el espacio muerto anatómico, permitiendo a su vez disminuir el trabajo ventilatorio. Durante la pandemia de COVID-19 se ha usado ampliamente en combinación con prono vigil y ventilación mecánica no invasiva (VMNI), principalmente para pacientes con oxigenación límite y trabajo ventilatorio leve a moderadamente aumentado. La humidificación activa facilita la eliminación de secreciones. La CNAF es mejor tolerada que la VMNI y dado que puede favorecer a dispersión de aerosoles con SARS-CoV-2, se recomienda que el paciente use una mascarilla por sobre ella.

Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)

La VMNI se ha usado rutinariamente en los últimos 30 años en insuficiencia ventilatoria.

Prono Vigil

La maniobra de prono fue descrita hace más de 4 décadas y se ha usado rutinariamente en pacientes con en VMI que cursan con SDRA, dado la mejoría en sobrevida evidenciada en el estudio PROSEVA. Los beneficios fisiológicos del prono son múltiples, reducción de la sobre distensión alveolar en las áreas no dependiente, así como del colapso de alvéolos en áreas dependientes mejorando

las alteraciones V/Q, además permite una menor compresión de la región dorsal pulmonar con mantenimiento de la perfusión lo que también mejora la relación V/Q, facilita el drenaje de vías respiratorias y permite una ventilación más homogénea.

Bibliografías:

Arap, M. A. (s. f.). Biología molecular en el cáncer de próstata. SCIELO. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142010000100001

Diagnóstico Molecular de cáncer de próstata. (s. f.). BIMODI. <https://www.bimodi.com/diagnostico-molecular-de-cancer-de-prostata/>

Cáncer de próstata. (s. f.). CancerQuest. <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/cancer-por-tipo/cancer-de-prostata>

Acr, R. A. (2020, 16 enero). Tratamiento del cáncer de próstata. Radiologyinfo.Org. https://www.radiologyinfo.org/es/info/pros_cancer

Santana, A. (s. f.). Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). SCIELO. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100001

Manuales MSD. (s. f.-d). Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Manual MSD versión para público general. <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/infecciones/infecci%C3%B3n-por-el-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-vih/infecci%C3%B3n-por-el-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-vih>

Hepatitis C - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic. (2020, 20 marzo). MAYO CLINIC. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hepatitis-c/diagnosis-treatment/drc-20354284>

Hepatitis: tipos, síntomas, tratamiento y prevención. (s. f.). Fundahigado America. https://www.fundahigadoamerica.org/es/noticias/2020/07/hepatitis-tipos-sintomas-tratamiento-y-prevencion/?gclid=CjwKCAjwn6GGBhADEiwAruUcKvtqdxo3Zjvk2WxqZiwKeMilHOKeFM86f6whW6kDIFasfICeOgHRlXoChZwQAvD_BwE

Sangro, B. (2000, 1 octubre). Terapia génica de las enfermedades hepáticas | Gastroenterología y Hepatología. EL SEIVER. <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-terapia-genica-enfermedades-hepaticas-12597>

Ramírez, A. P. (s. f.). Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. SCIELO. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200014

CUADRO CLÁ• NICO DEL COVID-19. (2021, 1 enero). ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300912>

Fernández-Rúa, J. M. (2020, 17 abril). Nuevo mapa genético del SARS-CoV-2. biotechmagazineandnews.com. <https://biotechmagazineandnews.com/nuevo-mapa-genetico-del-sars-cov-2/>