



PASIÓN POR EDUCAR

NOMBRE DEL ALUMNO: Juan Carlos
López Gómez

NOMBRE DEL PROFESOR: Q.F.B Alberto
Alejandro Maldonado López

NOMBRE DEL TRABAJO: Hepatitis B y C

MATERIA: Biología Molecular.

PASIÓN POR EDUCAR

GRADO: Cuarto semestre grupo A

Comitán de Domínguez Chiapas a 23 de mayo de 2022

Hepatitis B

Se clasifica dentro de la familia Hepadnaviridae, del género Orthohepadnavirus, presenta tropismo por el hígado y se caracteriza por ser un virus de ADN circular de doble cadena, el cual se replica a través de un ARN intermediario mediante transcripción inversa.

El período de incubación puede durar entre 4 y 10 semanas.

El genoma del VHB puede integrarse en los cromosomas del hospedero, el hígado es el principal órgano de replicación del virus.

El virus no daña directamente los hepatocitos, por lo que se cree que el daño es mediado por la respuesta inmune.

Vías de transmisión

- Perinatal (madre a hijo).
- Inyecciones y transfusiones de productos sanguíneos no seguras.
- Contacto sexual.
- Uso de jeringas y agujas no estériles.

Genómica y proteómica

ADN de 3 200 pb, sus cadenas son más pequeña que la otra.
 Replicación utiliza un ARN intermediario.
 Cuatro regiones principales que son fragmentos de lectura abierta (FLA): S, C, P y X.
 FLA contienen los genes que codifican para las proteínas de la envoltura viral, las proteínas de la cápside, el antígeno e (HBeAg), la polimerasa y la proteína X.

Replicación

La cadena positiva del ADN viral no completa se termina de sintetizar por medio de la polimerasa viral, donde forma un ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc).

La ARN polimerasa II del huésped transcribe la cadena negativa del ADN viral en un ARN pregenómico (ARNpg) de 3.5 kb y tres ARN mensajeros (ARNm) que sirven para la traducción de las proteínas virales. El ARNpg sale del núcleo y, en el citoplasma, tiene dos funciones: por un lado, sirve como mensajero para la síntesis de la polimerasa y de la proteína central, y por otro, es un intermediario en el proceso de la replicación.

Historia natural

La probabilidad de desarrollar infección aguda (ictericia, dolor abdominal, orina oscura, fiebre) y la eliminación posterior del VHB está relacionada con la edad; en niños menores de cuatro años, 10% de los casos, aproximadamente, los adultos jóvenes, es mayor (aproximadamente, 90%).

Hepatitis crónica por el VHB es elevada en los individuos infectados por vía perinatal (90%) o durante la infancia (20 a 30%), un adulto inmunocompetente (< 10%).

Fases de la hepatitis crónica

- Immunotolerancia, con biopsia hepática normal o con cambios mínimos de inflamación sin fibrosis.
- Fase inmunoactiva, que se subdivide en b1) HBeAg positivo y b2) HBeAg negativo, con inflamación hepática con o sin presencia de fibrosis determinada mediante biopsia hepática.
- Fase de hepatitis B inactiva, en la que la inflamación hepática con o sin fibrosis puede mejorar con el tiempo.

Seroconversión del HBeAg; esto quiere decir que la proteína HBe del VHB no se detecta en sangre y aparecen los anticuerpos dirigidos contra esta proteína.

Se dispone de evidencias que muestran que la incidencia de cirrosis se incrementa en los pacientes con una carga viral elevada.

Para cuantificar el ADN viral es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real por su alta sensibilidad de detección; es positiva a partir de 10 a 15 UI/m.

Mutaciones presentes en la región precentral y central

Afectan la síntesis del HBeAg: las que se encuentran en la región precentral Y las localizadas en el promotor basal central.

La presión que ejerce el sistema inmune para erradicar el virus conduce al desarrollo de estas "mutaciones de escape", lo que permite la sobrevivencia de las variantes del virus que no producen HBeAg (mutante precentral) o lo producen a niveles muy bajos, pero que aún con esas mutaciones el virus no pierde la capacidad de replicarse, y algunas veces lo hace con mayor eficiencia (mutaciones en el promotor basal central).

Diagnóstico

Molecular

- detección de la carga viral, mediante pruebas cuantitativas.
- determinación de los genotipos.
- pruebas de resistencia antiviral, para detectar mutaciones.
- pruebas de detección de mutaciones en la región del promotor central y la región precentral

Serológico

- Más importante para el diagnóstico de la infección por VHB es su antígeno de superficie (HBsAg, por la sigla en inglés de hepatitis B surface antigen).
- Luego de tener un resultado positivo para HBsAg, es definir si se trata de una infección aguda o crónica.
- La presencia de anticuerpos de tipo IgM indica una infección aguda, pues predominan en los primeros cuatro a seis meses.
- La infección crónica por VHB se define como aquella en la que el HBsAg sigue siendo positivo en el suero durante más de seis meses.
- La presencia del HBeAg en suero indica que hay una elevada replicación viral en el hígado. La "seroconversión del HBeAg" se asocia a una mejoría clínica de la hepatitis.

Antígeno de superficie del VHB (HBsAg)
Antígeno e del VHB (HBeAg) y su anticuerpo (anti-HBe).
ADN-VHB.
Anticuerpo IgM del VHB contra el antígeno core (IgM-anti-HBc) (si se sospecha de hepatitis B aguda).
Pruebas bioquímicas de rutina, incluyendo alanina y aspartato aminotransferasas (ALT, AST, respectivamente), fosfatasa alcalina (FA), creatín fosfocinasa (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total y directa, albúmina, proteínas totales, nitrógeno ureico en sangre y creatinina.
Biometría hemática incluyendo plaquetas.
Tiempo de protrombina.
Niveles de inmunoglobulinas.
Alfa fetoproteína.
Anticuerpos contra los virus de las hepatitis A, C y D (anti-VHA y anti-VHD) y contra el virus de la inmunodeficiencia humana (anti-VIH).
Ultrasonido abdominal.

Tratamiento

Tratamiento antiviral se les debe hacer un seguimiento periódico para evaluar la respuesta; las pruebas de mayor utilidad para este propósito son la detección del HBeAg y de la viremia y la medición de la carga viral.

Tratamientos actuales emplean interferón alfa (IFN α) o análogos de nucleósido/nucleótido y su objetivo es que el HBsAg se mantenga negativo.³³ Se sugiere hacer el primer control de carga viral cuando se completen 12 semanas de tratamiento; esto sirve para detectar a los pacientes no respondedores primarios, o sea, a los que no han tenido una disminución mayor de 1 log₁₀ UI/ml. en el nivel de ADN viral, Para quienes están recibiendo IFN α se sugiere una nueva medición de la carga viral al completar 24 semanas de tratamiento.

Hepatitis C

Es un virus de ARN pequeño, encapsulado, que presenta tropismo hepático y que causa hepatitis aguda y crónica en humanos, pertenece a la familia Flaviviridae. y es el único miembro del género Hepacivirus. El período de incubación puede durar entre seis y 12 semanas. no causa daño directo a los hepatocitos y se cree que también en este caso la lesión hepática ocurre por efecto de la respuesta inmune. La fase de infección aguda es asintomática en el 80% de los casos.

Vías de transmisión

- Consumo de drogas por vía intravenosa.
- Inyecciones y transfusiones de productos sanguíneos no seguros.
- Contacto sexual.
- Transmisión perinatal
- Transmisión a personal de la salud y en prácticas de salud.

Proteínas

Proteína	Función
Central	Une al ARN viral y forma la nucleocápside.
E1	Envoltura. Fusión.
E2	Envoltura. Unión con receptor.
P7	Canal iónico.
NS2	Autoproteasa en unión con NS3.
NS3	En unión con NS2 autoproteasa. Helicasa.
NS4A	Cofactor de la NS3 autoproteasa.
NS4B	Unida a membrana de retículo endoplásmico, participa en la formación del complejo viral de replicación.
NS5A	Formación del complejo de replicación.
NS5B	ARN polimerasa.

Replicación

ARN de cadena positiva, el VHC forma un complejo de replicación asociado a membrana, compuesto de proteínas virales, ARN viral, membranas celulares alteradas y factores del huésped. E2 se une con elevada afinidad a CD81, requieren más moléculas para la entrada del VHC a la célula, entre las que se encuentran el receptor clase B tipo I (SRB1), la proteína viral E1 se considera que participa en la fusión del virus con la membrana en la cara citoplasmática. El receptor de lipoproteínas de baja densidad (low density lipoproteins, LDL) y de los glucosaminoglucanos, el heparán sulfato también participa en la entrada del VHC al hepatocito. el ARN viral funciona como molde en dos eventos importantes de la replicación: la traducción de la poliproteína, y la replicación del ARN viral. Durante la traducción se produce la poliproteína precursora, la cual se procesa en las proteínas estructurales (C, E1, E2, P7) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B),

Historia natural

No presentan un cuadro de hepatitis aguda. pueden distinguirse cuatro fases: la primera se caracteriza por la no detección o detección intermitente de concentraciones muy bajas del ARN VHC circulante; aproximadamente dos semanas después, le sigue una fase corta de ocho a 10 días, en la cual hay un incremento rápido de la carga viral circulante; la tercera fase se caracteriza por una etapa estacionaria en los niveles circulantes del ARN viral, con una duración de alrededor de 40 a 60 días; por último. la cuarta fase se caracteriza por la detección de los anticuerpos anti-VHC, una disminución de la carga viral o el avance a un estado crónico de la enfermedad en la mayoría de los pacientes infectados

La mayoría de las personas infectadas con el VHC evolucionan a cronicidad. De los pacientes que desarrollan cirrosis, la probabilidad de presentar enfermedad hepática descompensada es de 4% por año.

Diagnóstico

Actualmente no se dispone de pruebas para detectar antígenos del VHC por lo que el diagnóstico se hace por medio de la detección de anticuerpos y ARN viral, se utilizan inmunoensayos enzimáticos (EIA) de tercera generación para detectar anticuerpos de tipo IgG contra las proteínas core, NS3, NS4 y NS5;

Situación clínica	Prueba
Sospecha de infección aguda.	RT-PCR cualitativa o RT-PCR en tiempo real
Sospecha de infección crónica (anti-VHC positivo).	RT-PCR cualitativa o RT-PCR en tiempo real
Anti-VHC negativo, inexplicable enfermedad hepática o inmunocomprometido.	RT-PCR cualitativa o RT-PCR en tiempo real
Anti-VHC y ARN-VHC positivos, elegibles para tratamiento.	RT-PCR cuantitativo y determinación del genotipo viral
Hijo nacido de madre con anti-VHC positivo.	RT-PCR cualitativa o RT-PCR en tiempo real

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta virológica sostenida (RVS), esto es, eliminación de la carga viral por lo menos durante seis meses posteriores a la conclusión del tratamiento. Se recomienda estudiar la carga viral a las cuatro, 12 y 24 semanas de tratamiento; a la cuarta semana sirve para detectar a los pacientes que presentan respuesta virológica rápida, o sea, aquellos en quienes se obtiene una prueba negativa en ese lapso de tratamiento; a la semana 12 sirve para detectar a quienes presentan respuesta virológica precoz o temprana. uso de polietilenglicol, conocido como IFN pegilado (PEG-IFN)., uso de 5 MUI de IFN diario, por cuatro semanas, seguido por 5 MUI tres veces por semana por 20 semanas. Para el tratamiento de la infección crónica por VHC las guías recomiendan PEG , IFN más 1000 a 1200 mg de ribavirina por 48 semanas para los genotipos 1 o 4, y PEG-IFN más 800 mg de ribavirina por 24 semanas para genotipo 2 o 3, con lo que se ha demostrado RVS de 55 y 80%, respectivamente.

Bibliografía

Aristizábal, M. C. (s.f.). *Serología en hepatitis virales*. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180522540008.pdf>

Montes, A. M. (s.f.). *Biología molecular fundamentos y aplicaciones*. Obtenido de https://www.academia.edu/35632007/Biologia_molecular_Fundamentos

s