



Mi Universidad

Bases Moleculares de hepatitis B y C

Nombre del Alumno: Rudy Ángel Osvaldo Vázquez zamorano

Nombre del tema: Bases moleculares de hepatitis B y C

Unidad: 3

Nombre de la Materia: Biología molecular

Nombre del profesor: Alberto Alejandro Maldonado López

Nombre de la Licenciatura: Medicina humana.

Semestre: 4-A

Bases moleculares de hepatitis B

El término hepatitis significa “inflamación del hígado”, y las causas más comunes de esta inflamación son las infecciones por uno o más de los virus conocidos como virus de la hepatitis A, B, C, D y E (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, respectivamente).

Epidemiología mundial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 2 000 millones de personas están infectadas por el VHB, de las cuales 350 millones presentan una infección crónica.

Es la décima causa de muerte a escala mundial y al año mueren alrededor de 500 000 a 1.2 millones de personas por complicaciones de infección por el VHBZ.

Las zonas de prevalencia intermedia incluyen el este y el sureste de Europa, África del norte, Oriente Medio, Japón, India y algunas partes de Sudamérica.

Vías de transmisión

- Perinatal (madre a hijo).
- Inyecciones y transfusiones de productos sanguíneos no seguros.

• Contacto sexual.

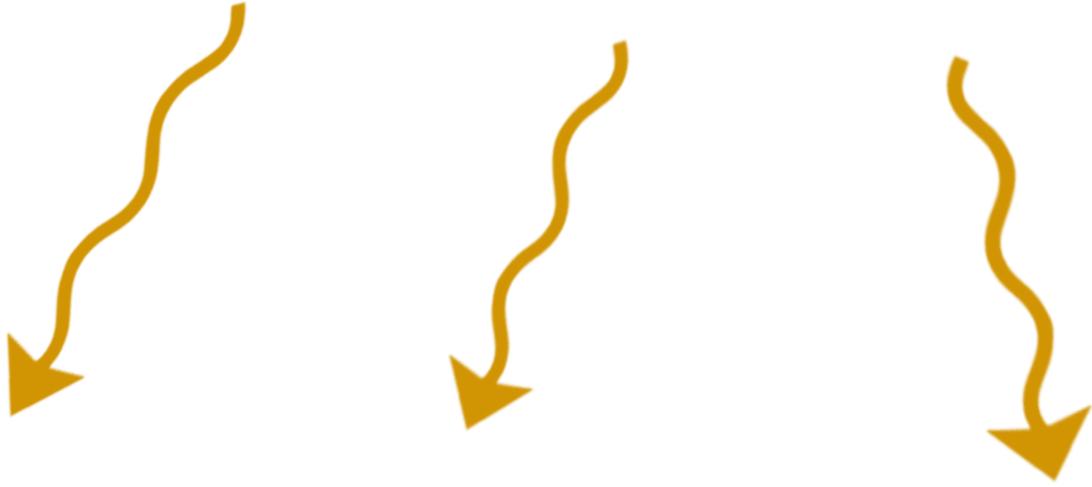
• Uso de jeringas y agujas no estériles.

Virus de la hepatitis B

El hígado es el principal órgano de replicación del virus; sin embargo, se han encontrado genomas virales intermediarios de la replicación fuera del hígado, como en el epitelio del ducto biliar, el páncreas, las células renales, los linfocitos y los monocitos.

La partícula viral madura está compuesta de una nucleocápside rodeada por una bicapa de lípidos en la cual se incorporan las proteínas de la envoltura.

Dentro de la nucleocápside se encuentra el genoma viral que contiene toda la información genética organizada.



Genómica y proteómica

El genoma del VHB está constituido por ADN de 3 200 pb, aunque su tamaño varía un poco según el genotipo.

Se divide en cuatro regiones principales que son fragmentos de lectura abierta (FLA): S, C, P y X.

Estos 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

Una vez que el virus penetra en el hepatocito, libera la nucleocápside en el citoplasma.

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.

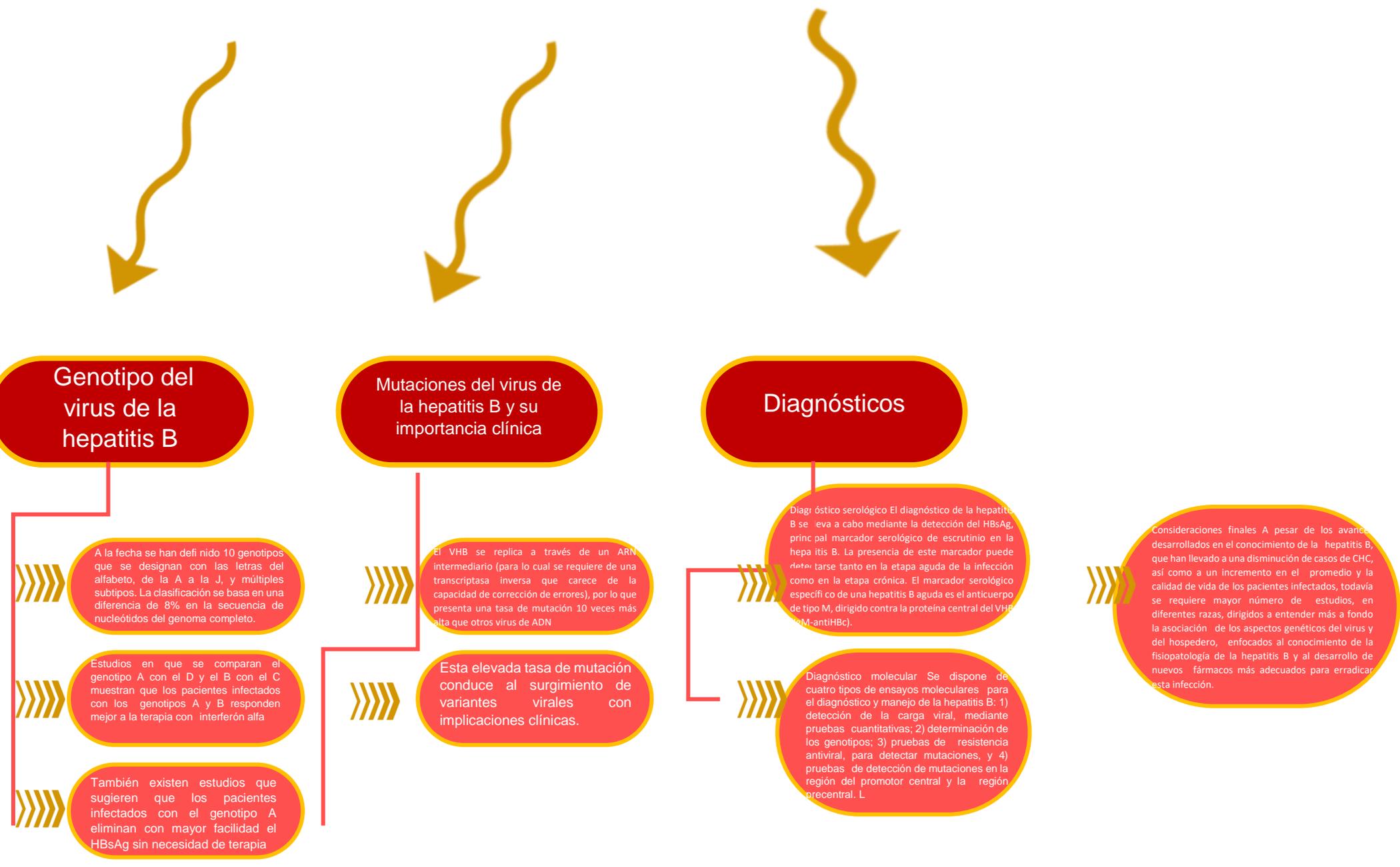
Historia natural de la hepatitis B

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

La probabilidad de evolucionar a una hepatitis crónica por el VHB es elevada en los individuos infectados por vía perinatal (90%) o durante la infancia (20 a 30%), comparada con la que se adquiere cuando se infecta un adulto inmunocompetente (< 10%).

Se han descrito tres fases de la hepatitis crónica según lo observado durante el seguimiento de los individuos infectados a edad temprana. Estas fases son: a) inmunotolerancia, con biopsia hepática normal o con cambios mínimos de inflamación sin fibrosis; b) 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, y c) fase de hepatitis B inactiva, en la que la inflamación hepática con o sin fibrosis puede mejorar con el tiempo y, en algunas ocasiones puede no detectarse el HBeAg.

La mayoría de los portadores del VHB experimentan la 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.



Genotipo del virus de la hepatitis B

A la fecha se han definido 10 genotipos que se designan con las letras del alfabeto, de la A a la J, y múltiples subtipos. La clasificación se basa en una diferencia de 8% en la secuencia de nucleótidos del genoma completo.

Estudios en que se comparan el genotipo A con el D y el B con el C muestran que los pacientes infectados con los genotipos A y B responden mejor a la terapia con interferón alfa.

También existen estudios que sugieren que los pacientes infectados con el genotipo A eliminan con mayor facilidad el HBsAg sin necesidad de terapia.

Mutaciones del virus de la hepatitis B y su importancia clínica

El VHB se replica a través de un ARN intermediario (para lo cual se requiere de una transcriptasa inversa que carece de la capacidad de corrección de errores), por lo que presenta una tasa de mutación 10 veces más alta que otros virus de ADN.

Esta elevada tasa de mutación conduce al surgimiento de variantes virales con implicaciones clínicas.

Diagnósticos

Diagnóstico serológico El diagnóstico de la hepatitis B se lleva a cabo mediante la detección del HBsAg, principal marcador serológico de escrutinio en la hepatitis B. La presencia de este marcador puede detectarse tanto en la etapa aguda de la infección como en la etapa crónica. El marcador serológico específico de una hepatitis B aguda es el anticuerpo de tipo M, dirigido contra la proteína central del VHB (IgM-antiHBc).

Diagnóstico molecular Se dispone de cuatro tipos de ensayos moleculares para el diagnóstico y manejo de la hepatitis B: 1) detección de la carga viral, mediante pruebas cuantitativas; 2) determinación de los genotipos; 3) pruebas de resistencia antiviral, para detectar mutaciones, y 4) pruebas de detección de mutaciones en la región del promotor central y la región precentral. L

Consideraciones finales A pesar de los avances desarrollados en el conocimiento de la hepatitis B, que han llevado a una disminución de casos de CHC, así como a un incremento en el promedio y la calidad de vida de los pacientes infectados, todavía se requiere mayor número de estudios, en diferentes razas, dirigidos a entender más a fondo la asociación de los aspectos genéticos del virus y del hospedero, enfocados al conocimiento de la fisiopatología de la hepatitis B y al desarrollo de nuevos fármacos más adecuados para erradicar esta infección.

Bases moleculares de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus de ARN pequeño, encapsulado, que presenta tropismo hepático y que causa hepatitis aguda y crónica en humanos. En el mundo existen 200 millones de personas afectadas y, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 3% de la población mundial está crónicamente infectada por este virus. La gran mayoría de los pacientes infectados permanecen asintomáticos durante la fase aguda y son incapaces de eliminar el virus, lo que provoca que cientos de miles de pacientes mueran cada año por complicaciones crónicas de la enfermedad, tales como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC).

Vías de transmisión

Consumo de drogas por vía intravenosa (DIV). En países desarrollados, como Estados Unidos, el uso de DIV es el principal factor de riesgo, a pesar de que se ha observado una disminución en el número de casos.

Inyecciones y transfusiones de productos sanguíneos no seguros. En los países con prevalencia elevada, la mayoría de las infecciones se adquieren por no contar aún con medidas seguras de transfusión sanguínea, por la administración de inyecciones con jeringas no desechables y el uso inadecuado de material de curación cortante en consultorios médicos y dentales.

Contacto sexual. De los casos con hepatitis aguda reportados en Estados Unidos, 15 a 20% de los pacientes se reportan como factor de riesgo en la actividad sexual de alto riesgo (más de dos parejas sexuales durante un periodo de seis meses o tener relaciones con personas infectadas).

Vías de transmisión

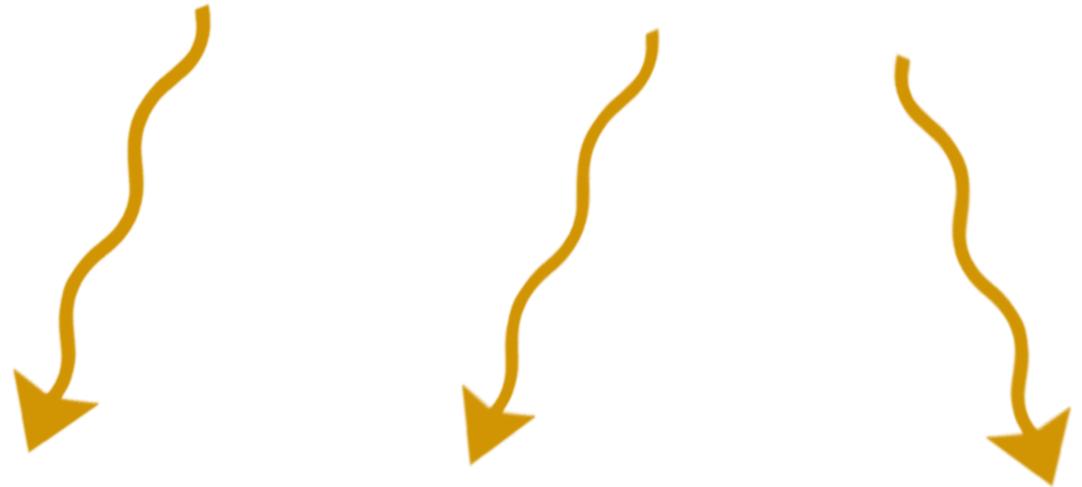
Transmisión perinatal. La transmisión a recién nacidos de madres infectadas varía de 4.6 a 10%. La única característica maternal asociada a la transmisión de la hepatitis C al recién nacido es la presencia del ARN viral en las madres durante el tiempo del parto.

Transmisión a personal de la salud y en prácticas de salud. En países desarrollados no es común observar la transmisión de paciente a paciente, cuando se detecta, ésta está relacionada con prácticas inadecuadas de curación, tales como el uso de viales multidosis, limpieza inadecuada de equipo y falta de técnicas de asepsia. La transmisión del VHC de pacientes infectados al personal de salud se presenta principalmente por accidentes con agujas contaminadas.

Características estructurales del VHC

Existen seis genotipos (1 a 6) identificados según su secuencia de ácidos nucleicos, con una divergencia en su genoma completo de 30 a 50%; existen, además, más de 70 subgenotipos (a, b, c, d, etc.), identificados por diferencias en la comparación del genoma de 20 a 25% entre los genotipos.

El VHC es un virus de ARN de cadena sencilla, con sentido positivo, que se replica mediante una ARN polimerasa dependiente de ARN. Su principal órgano de replicación es el hígado; sin embargo, se dispone de evidencia de reservorios extrahepáticos para el VHC, tales como linfocitos B de sangre periférica, células epiteliales en el intestino y el sistema nervioso central.



Proteínas estructurales Proteína central

La proteína central del VHC contiene una elevada proporción de aminoácidos básicos, característica que le permite unión al ARN viral que da lugar a la formación de la nucleocápside.

Glicoproteínas de la envoltura Las glicoproteínas de la envoltura E1 y E2 son proteínas transmembranales tipo I que forman heterodímeros no covalentes que forman los bloques que construyen la envoltura viral y participan en la entrada del virus a la célula.

P7 Es un polipéptido de 63 aminoácidos dentro de la poliproteína viral se localiza en la parte de unión de las proteínas estructurales y no estructurales. P7 contiene dos dominios transmembranales que forman hexámeros con actividad de canal iónico

Proteínas no estructurales NS2/3 autoproteasa

En la poliproteína viral, la unión de NS2/3 se hidroliza por medio de su actividad de autoproteasa que se localiza en el NH-terminal de NS3; este proceso es indispensable para la replicación del virus

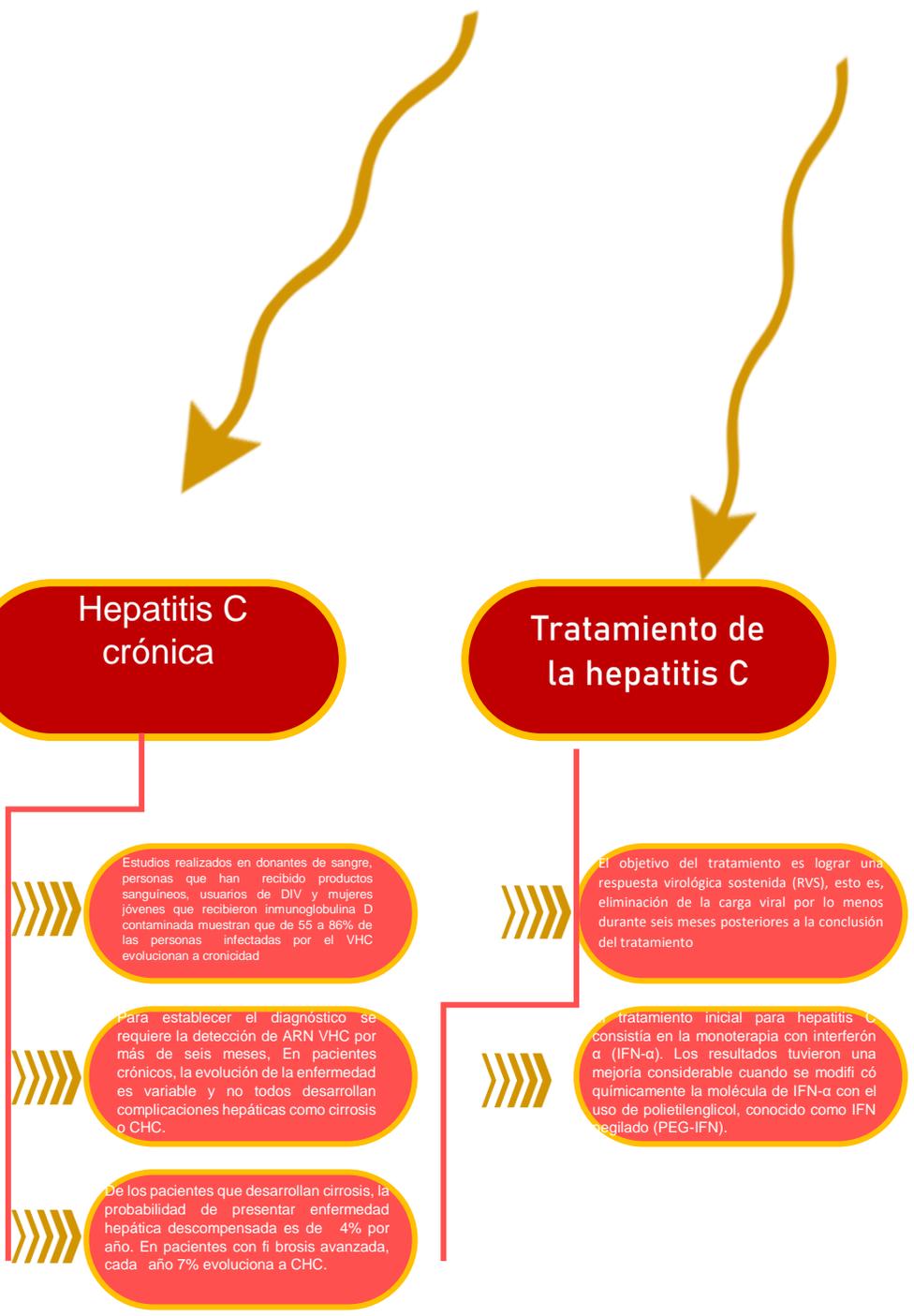
NS4A y NS4B NS4A es un polipéptido de 54 aminoácidos que funciona como cofactor de la serina proteasa localizada en el dominio NS3. NS4B es una proteína muy hidrofóbica de 27 kDa que se integra en la membrana del retículo endoplásmico.

Historia natural de la hepatitis Hepatitis C aguda

La infección aguda por el VHC raramente es sintomática (15%). Durante la evolución de la hepatitis C aguda, pueden distinguirse cuatro fases:

La primera se caracteriza por la no detección o detección intermitente de concentraciones muy bajas del ARNVHC 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



BIBLIOGRAFIA

María Clara Jaramillo Aristizábal¹ , María Valentina García Rendón¹ , Juan Carlos Restrepo Gutiérrez. (1, marzo-mayo, 2011). Serología en hepatitis virales. 23 de mayo del 2022, de Iatreia