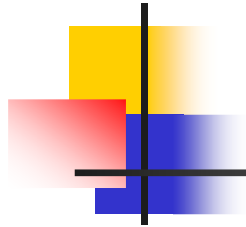


Virus DNA

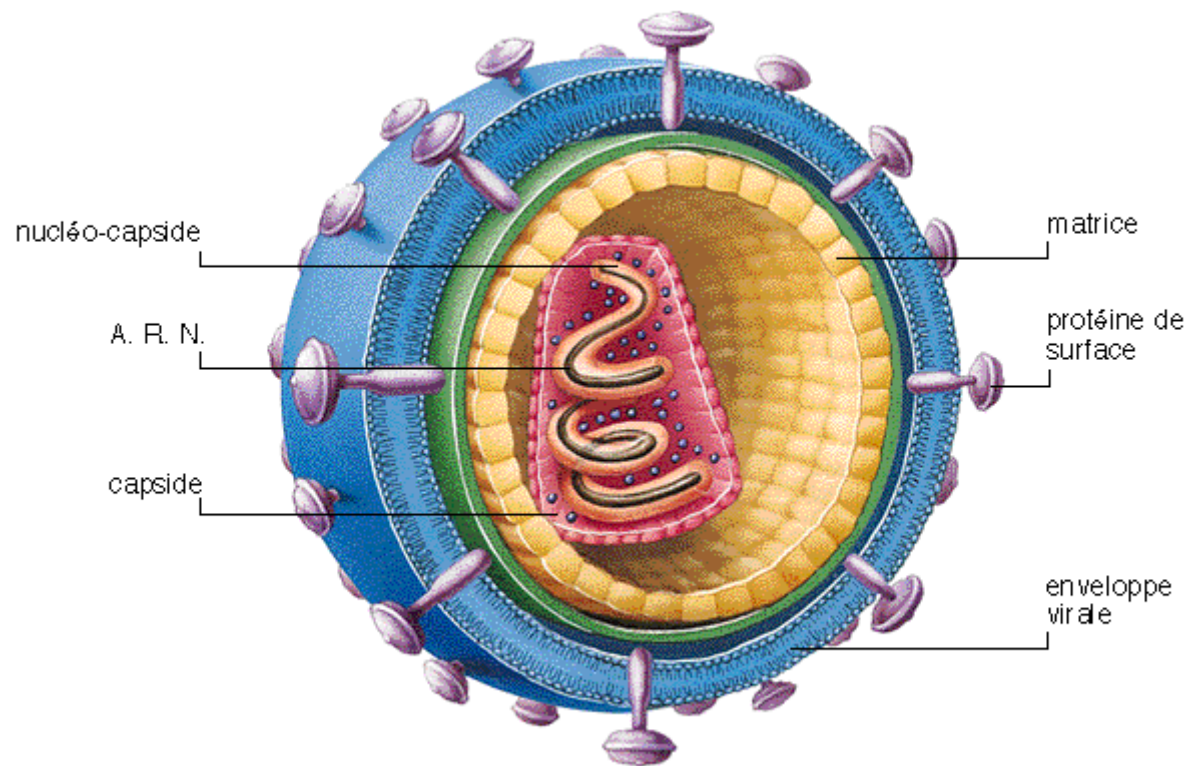
Juan Carlos Rodríguez Díaz
S. Microbiología
Hospital General Universitario de
Alicante

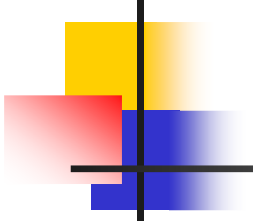


Estructura de los virus

- **Ácido nucleico**
 - Radica la información genética
 - Puede ser RNA o DNA
- **Cápsida**
 - Estructura proteica que rodea al genoma
- **Envoltura**
 - Puede tenerla o no tenerla

Estructura de los virus





Ciclo biológico de los virus DNA

■ Fase de infección

- Fijación de la partícula vírica a la célula
- Entrada del ácido nucleico

■ Fase de síntesis y maduración

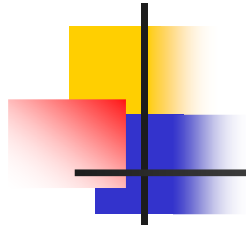
- Utilizando las polimerasas celulares, se sintetizan las proteínas y el DNA viral
- Algunos virus pueden mantenerse en fase de latencia
- Asociación entre el ácido nucleico creado y las proteínas víricas

■ Liberación

- Virus sin envoltura: Lisis celular y salida de muchos virus
- Virus con envoltura: Salida por gemación sin ruptura celular

Ciclo biológico de los virus DNA





Métodos diagnósticos

■ Serología

- Se basa en la detección de anticuerpos del paciente mediante ensayos in vitro

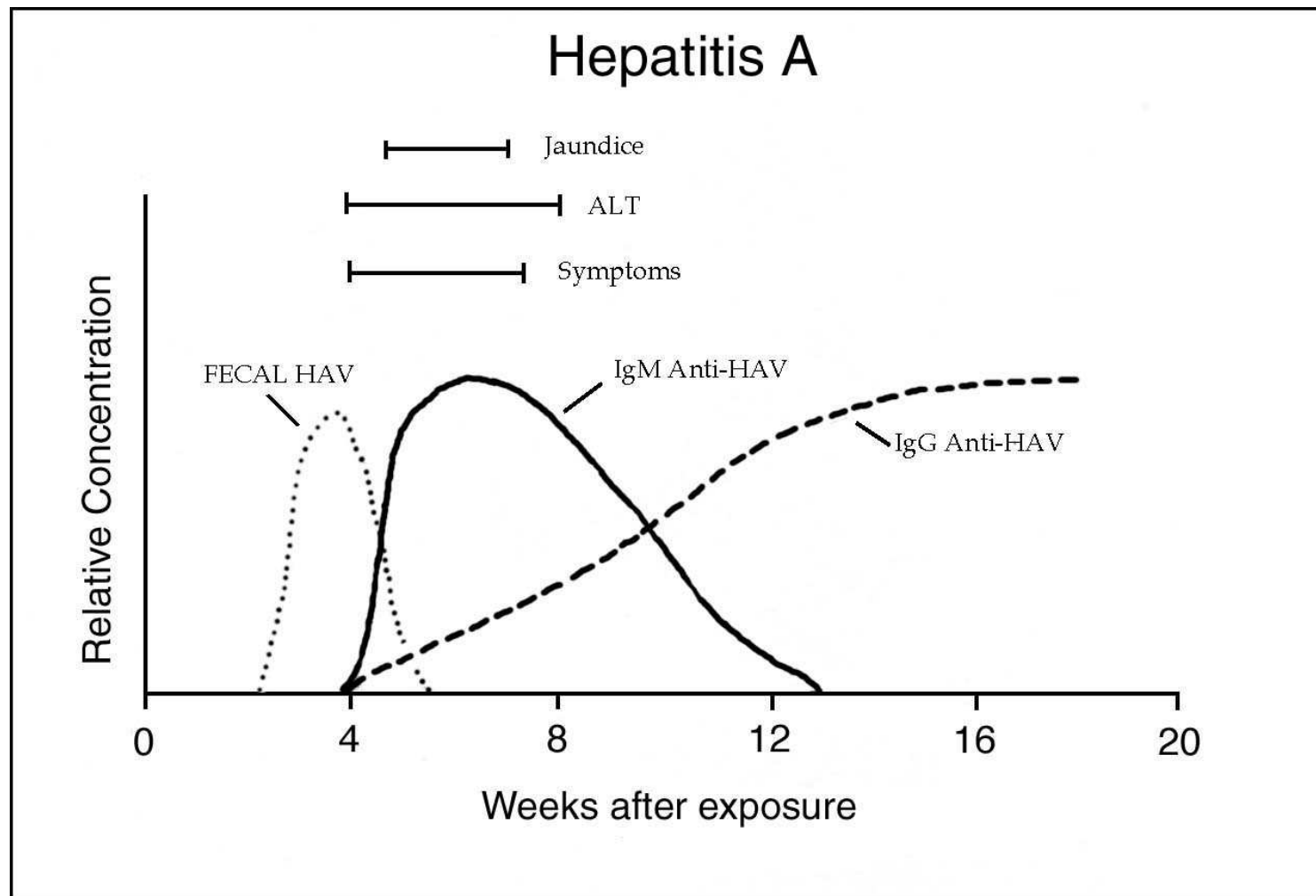
■ **Métodos:**

- Aglutinación
- IFI: Inmunofluorescencia indirecta
- EIA: Enzimoinmunoensayo
- Western Blot

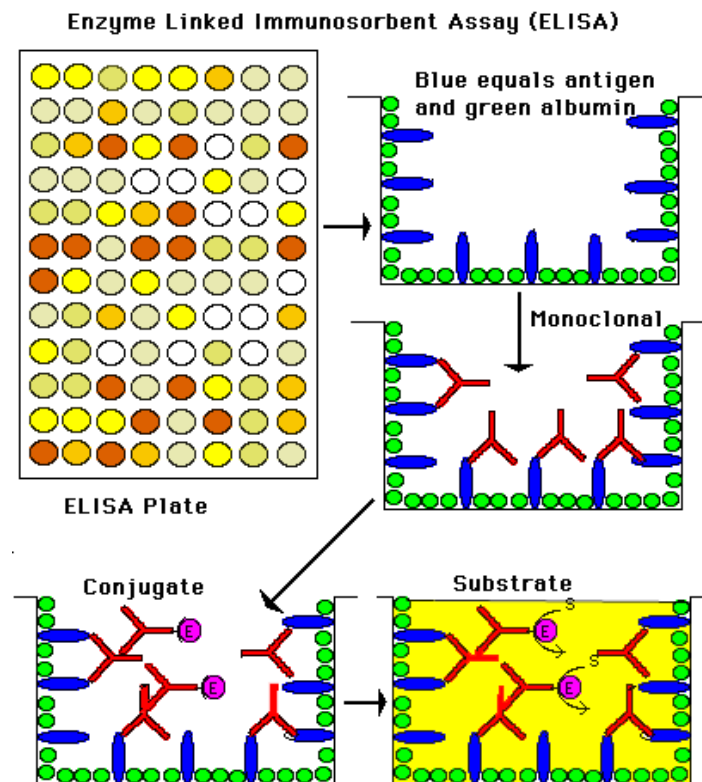
■ Tipos de inmunoglobulinas

- Ig G: Se mantiene positiva toda la vida del paciente (puede cuantificarse)
- IgM. Sólo se mantiene positiva en la fase aguda de la enfermedad (semanas o meses)

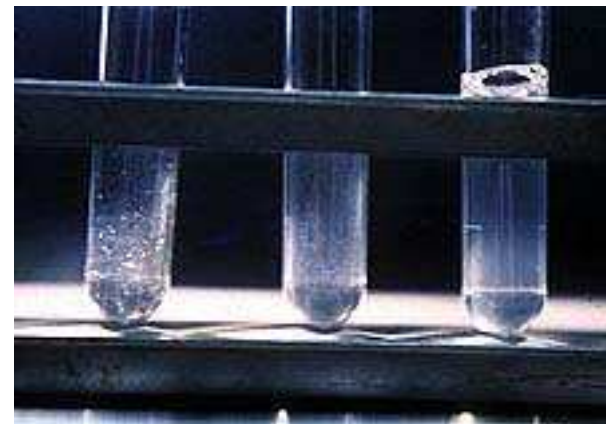
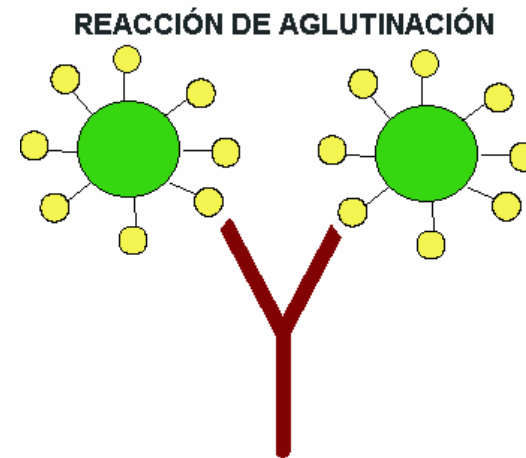
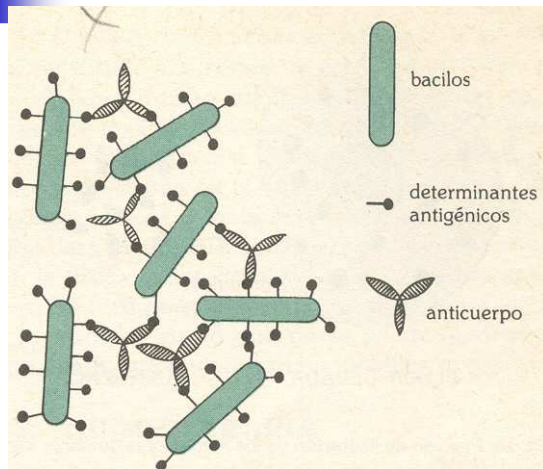
Métodos diagnósticos



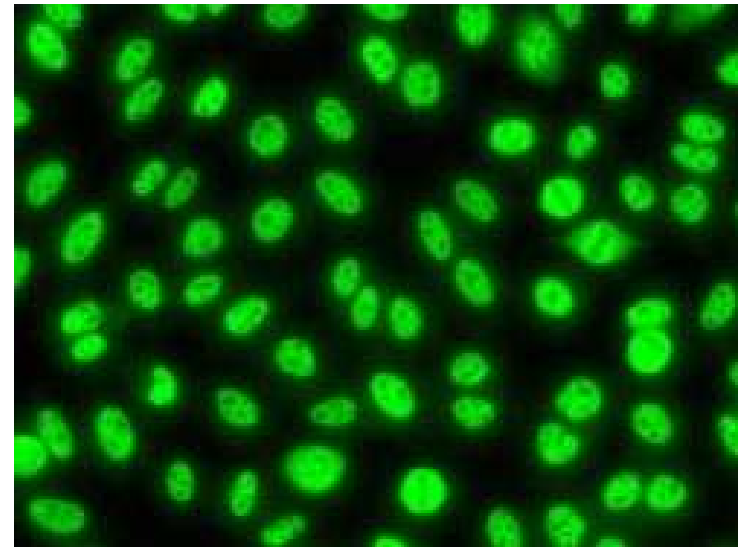
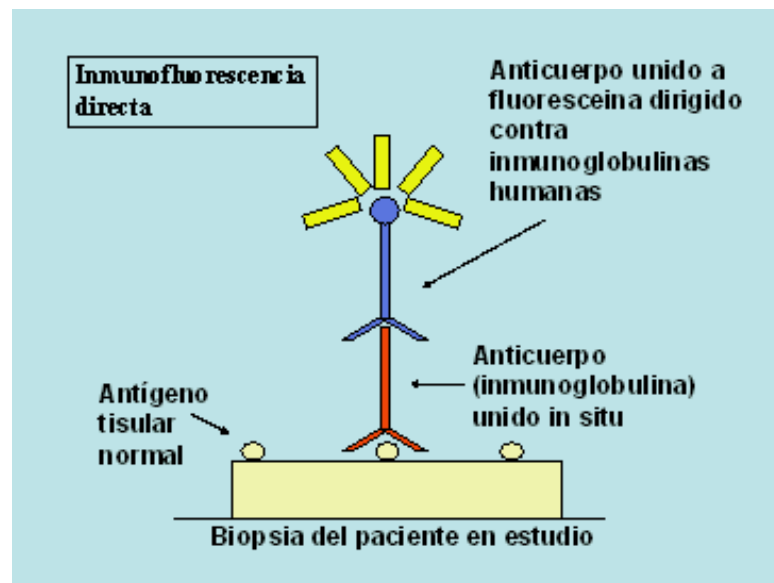
Métodos diagnósticos: ELISA



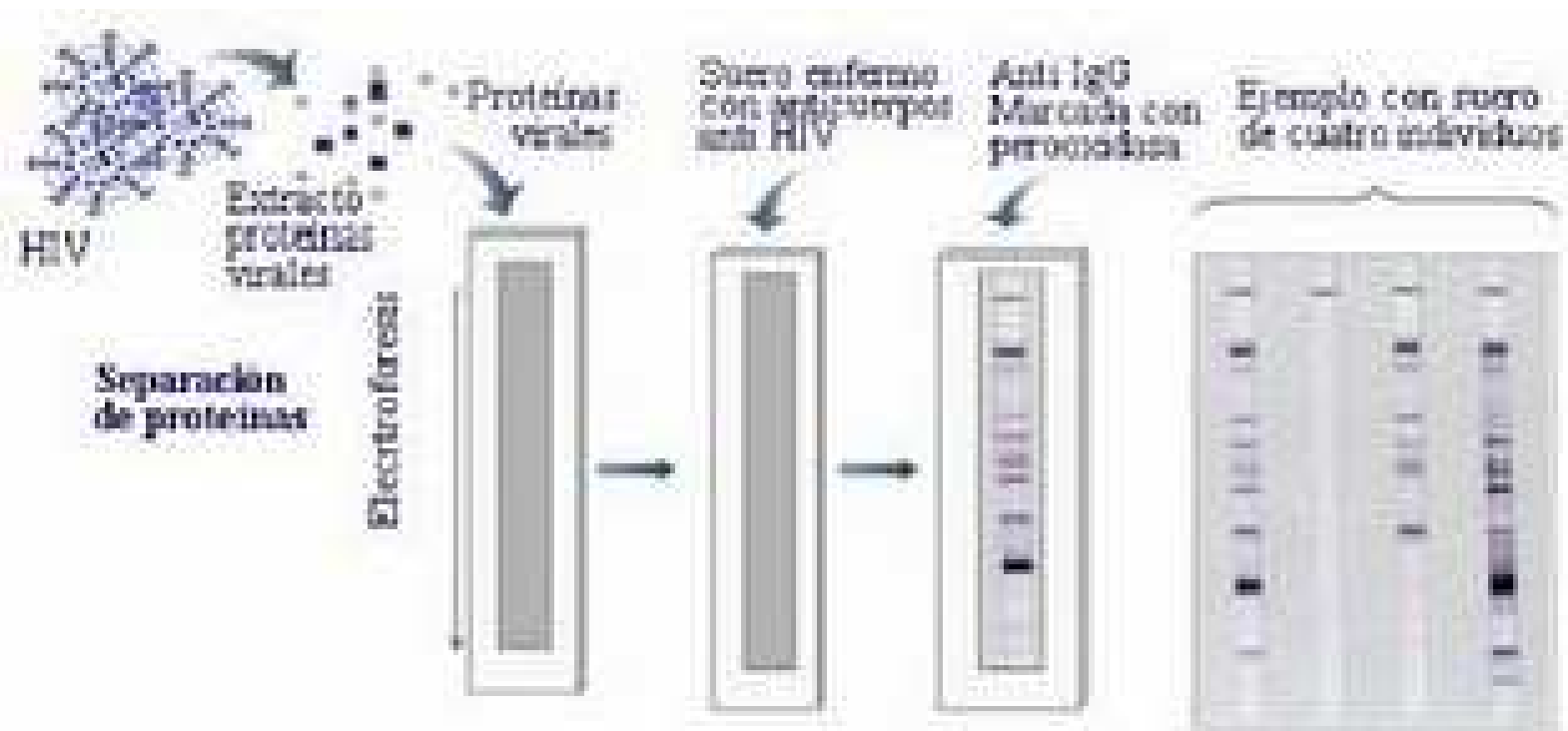
Métodos diagnósticos: Aglutinación



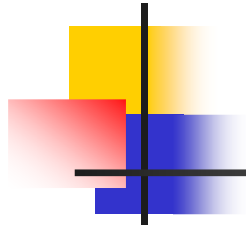
Métodos diagnósticos: IFI



Métodos diagnósticos: Western Blot



Técnica de inmunoblotting. Consiste en la separación electroforética de proteínas virales, y posterior revelado con anti-IgG marcada con peroxidasa.

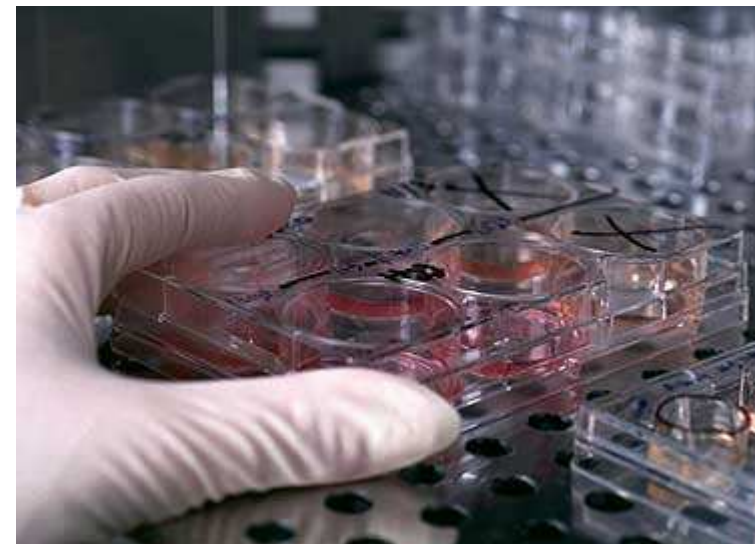
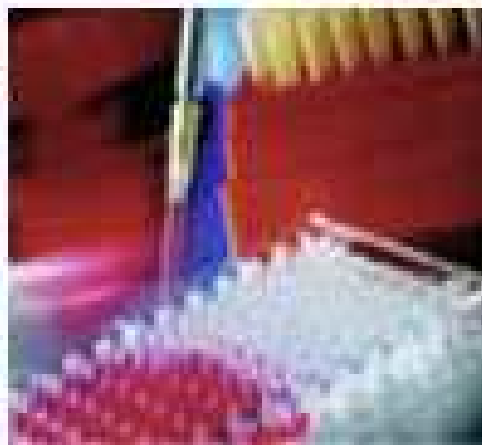
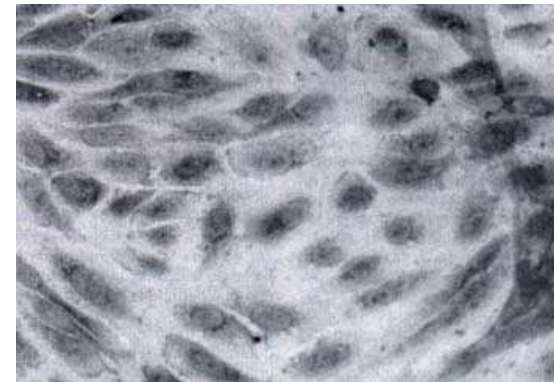


Métodos diagnósticos

■ Cultivos celulares

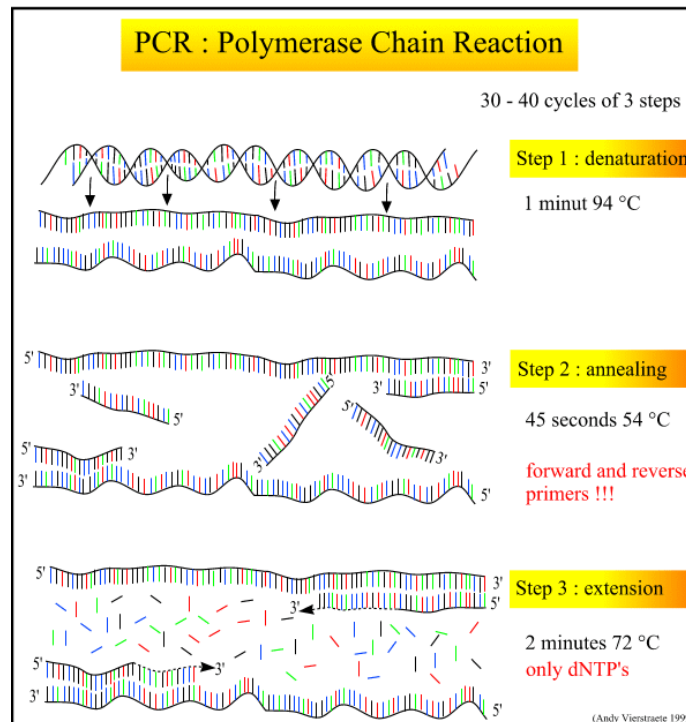
- Células animales mantenidas indefinidamente in vitro
- Hay muchas líneas, específicas de cada virus:
 - Fibroblastos
 - HELA
 - Vero
 - Hep-2
- Sólo crecen algunos virus
- Método complejo
- Permite estudiar la sensibilidad a fármacos antivíricos
- En desuso

Métodos diagnósticos



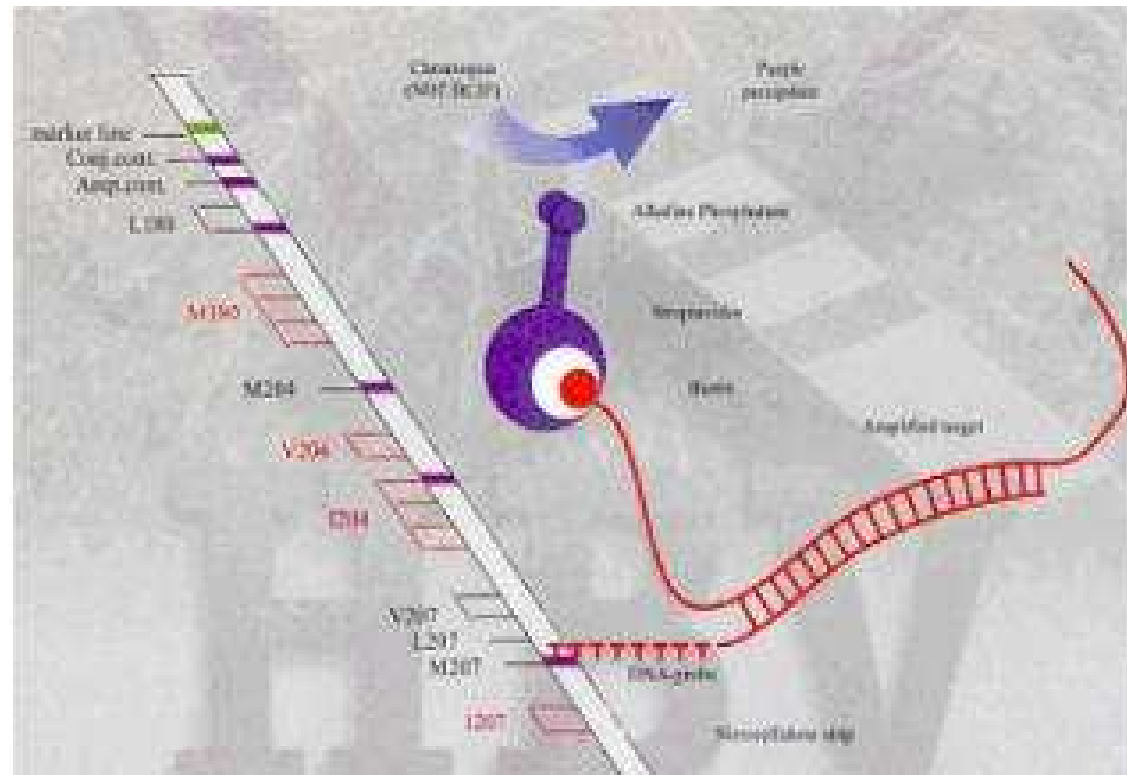
Métodos diagnósticos

- Detección por reacción en cadena de la polimerasa
 - Sirve para detectar la presencia de los virus



Métodos diagnósticos

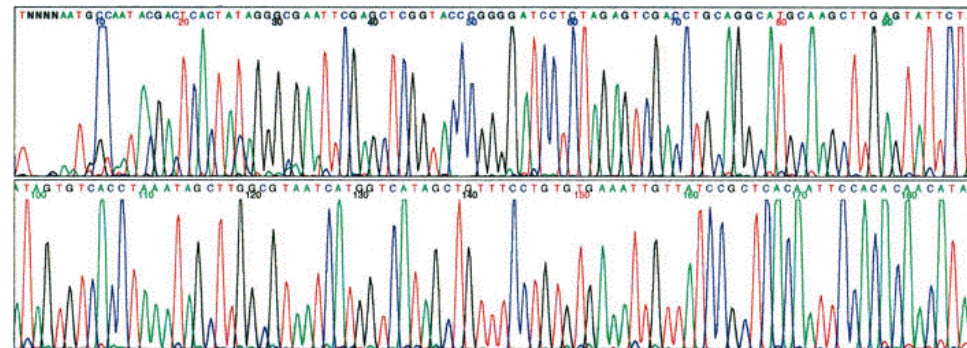
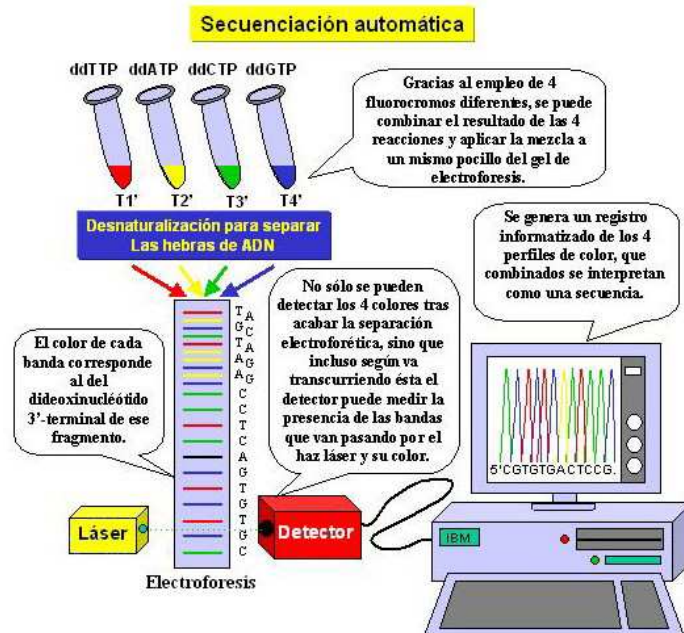
- Hibridación con sondas específicas
 - Permite estudiar los genotipos virales

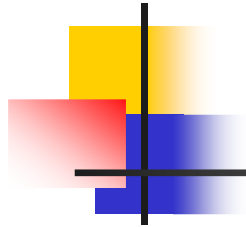


Métodos diagnósticos

■ Secuenciación

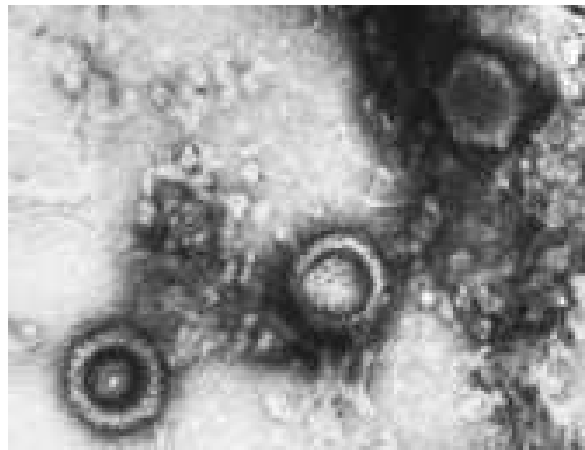
- Permite estudiar la sensibilidad a diferentes antivíricos





Métodos diagnósticos

- **Microscopia electrónica**
 - Permite la identificación morfológica de algunos virus
 - Completo y requiere tecnología costosa y personal muy experto
 - En desuso



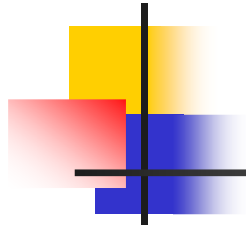
Electron micrograph of herpes simplex. Source: Centers for Disease Control & Prevention

Poxvirus

■ Viruela

- Se ha logrado erradicar en 1979
- Puede ser mayor (mortalidad 20-30%) o menor
- Transmisión por vía respiratoria
- Erupción cutánea
- Hay vacuna que hoy sólo se utiliza en poblaciones muy seleccionadas (bioterrorismo)

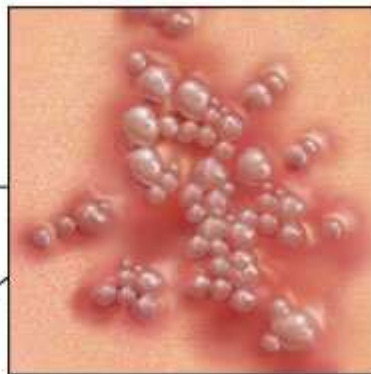
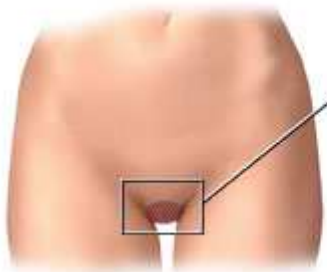




Herpesvirus

- **Virus herpes 1 y 2**
 - El tipo 1 se asocia generalmente a infecciones orofaríngeas y el tipo 2 se asocia a lesiones genitales (son muy frecuentes las recidivas)
 - Lesiones del sistema nervioso central (encefalitis): Habitualmente asociados al tipo 1
 - Transmisión vertical: Abortos o lesiones en el neonato
 - **Características clínicas**
 - Latencia
 - **Diagnóstico:**
 - Detección de los virus en las lesiones por PCR
 - IgM (sólo útil en primoinfección)
 - **Tratamiento y prevención**
 - Pueden ser orales o parenterales: Aciclovir o valaciclovir
 - Uso de preservativos

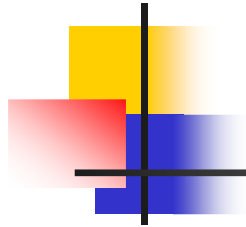
Herpes 1 y 2



Herpes lesion:
Found on shaft of penis (male),
vagina, vulva, cervix (female),
and around anus



Photo courtesy of CDC - Dr. K.L. Hermann



Herpesvirus

- **Varicela zoster**

- **Varicela:**

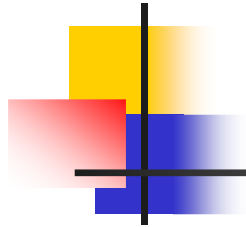
- Asociada a la primoinfección
 - Lesiones cutáneas benignas
 - Neumonía
 - Encefalitis

- **Herpes zoster:**

- Asociada a reactivaciones de los virus latentes en los ganglios dorsales

- **Diagnóstico:**

- Varicela: Ig M o PCR de la lesión
 - Herpes zoster: PCR de la lesión

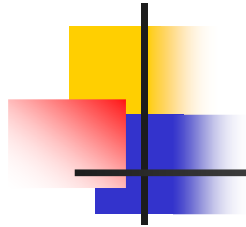


Herpesvirus

- **Varicela zoster**
 - **Vacuna**
 - **Gammaglobulina específica:** embarazadas
 - **Tratamiento**
 - Formas leves de varicela: Ninguno
 - Pacientes con riesgo (inmunodeprimidos, mayores de 12 años): Aciclovir, valaciclovir
 - Herpes zoster: Aciclovir, valaciclovir

Varicella/Herpes zoster

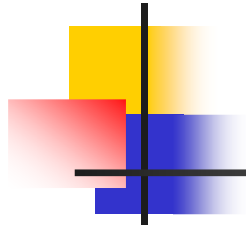




Herpesvirus

■ Citomegalovirus

- Infección muy frecuente en personas sanas, habitualmente asintomática o síndrome mononucleosido
- Transmisión por vía respiratoria y sexual
- Latencia
- Causa más frecuente de infección congénita
- Causa muy importante de infección oportunista en inmunodeprimidos (HIV, trasplantados)
 - Diseminada
 - Neumonía: Trasplantados de médula osea
 - Esofagitis: HIV
 - Retinitis: HIV



Herpesvirus

■ Citomegalovirus

■ Diagnóstico:

- Ig M: Sólo en primoinfección
- Detección de antígenos en leucocitos del paciente
- Cuantificación del los virus en sangre
- PCR en biopsias: esofagitis, neumonías. Etc.

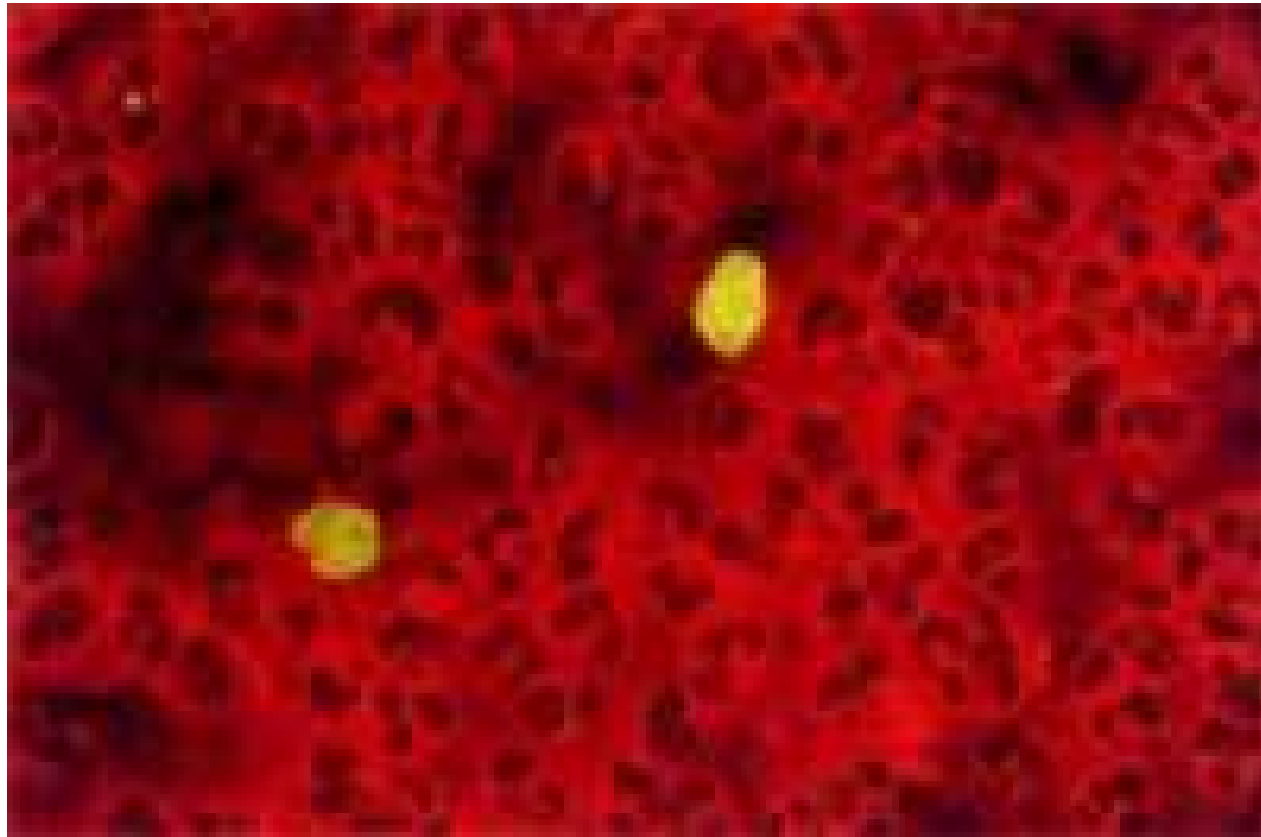
■ Tratamiento:

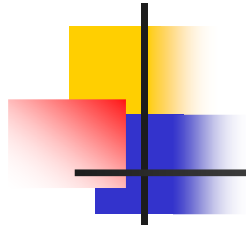
- Ganciclovir
- Valganciclovir
- Foscarnet
- Cidofovir
- Fomivirsén: Tratamiento intraviteo de la retinitis

■ Prevención:

- Selección de donantes seronegativos
- Prevención primaria o secundaria

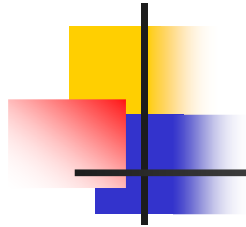
Citomagalovirus





Herpesvirus

- **Virus de Epstein Barr**
 - Gran capacidad oncogénica
 - Mononucleosis infecciosa (enfermedad del beso)
 - Fiebre
 - Faringitis
 - Adenopatías
 - Habitualmente autolimitada en algunas semanas
 - Tumores
 - Carcinoma nasofaríngeo
 - Linfoma de Burkitt
 - Enfermedad de Hodgkin: Niños y HIV
 - Enfermedad linfoproliferativa en pacientes inmunodeprimidos



Herpesvirus

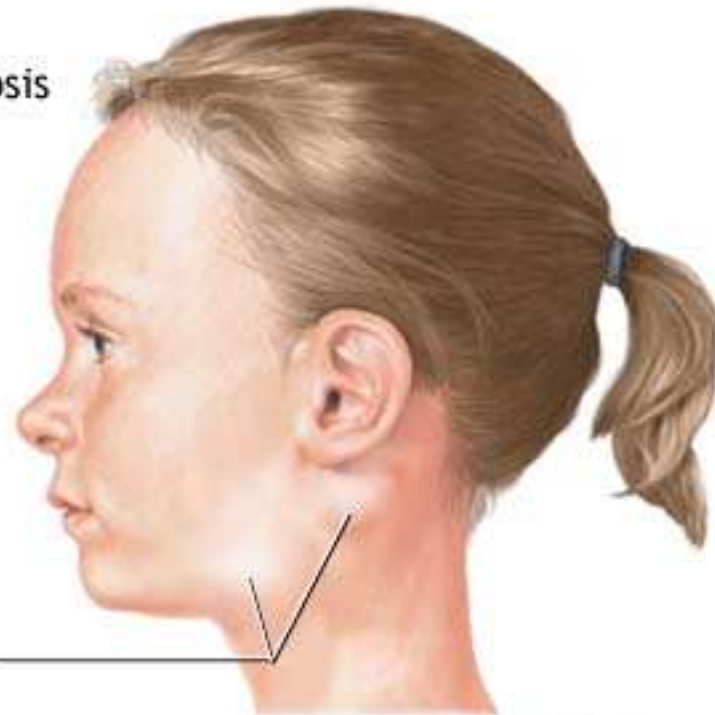
- Virus de Epstein Barr

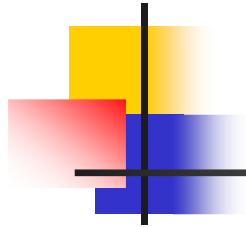
- Diagnóstico de la mononucleosis
 - Métodos serológicos
 - Paul Bunnell: Antígenos no específicos (hematies de diferentes animales)
 - Detección de IgM frente al VCA (Virus capside antigen)
- Diagnóstico de la linfoproliferación en pacientes inmunodeprimidos
 - PCR
- Diagnóstico en tumores
 - No se hace en la práctica clínica
 - En investigación: PCR

Mononucleosis infecciosa

La mononucleosis
causa:

- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de garganta
- Glándulas linfáticas hinchadas

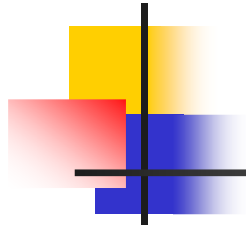




Herpesvirus

- Virus herpes tipo 6, 7 y 8
 - Muy frecuentes en la población
 - Generalmente no producen síntomas
 - Reactivaciones en inmunodeprimidos con afectación en SNC
 - Sarcoma de kaposi
 - Diagnóstico:
 - PCR





Adenovirus

■ Clínica

- Infechan muy frecuentemente pero generalmente de forma leve o asintomática
- Procesos respiratorios
- Conjuntivitis epidémicas
- Infecciones de orina
- Gastroenteritis

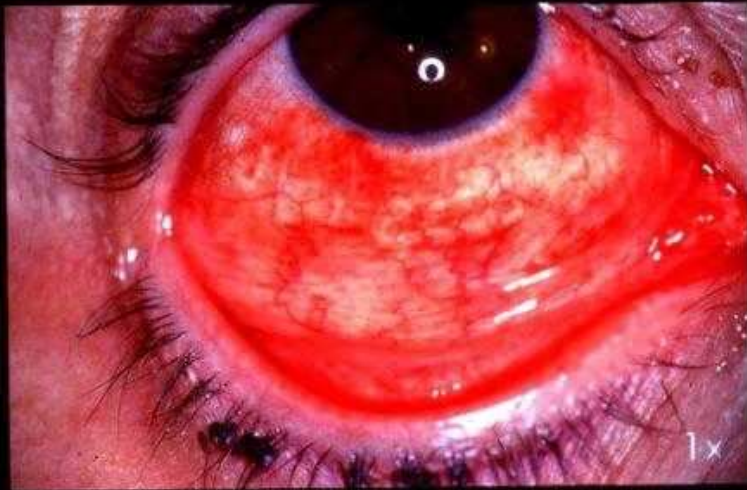
■ Transmisión

- Vía respiratoria
- Contacto con la conjuntiva de manos sucias
- Fecal oral

■ Diagnóstico

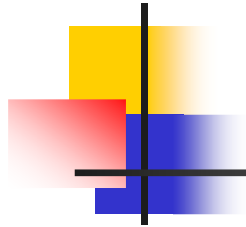
- Pruebas serológicas: IgM
- PCR

Adenovirus



Cojuntivitis vírica hiperaguda por adenovirus (epidémica).





Papilomavirus

■ Genotipos

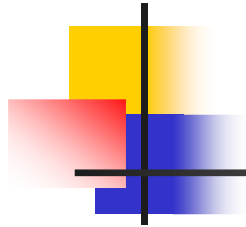
- Hay más de 100 diferentes
- Infección muy prevalente
- Unos de asocian a patologías benignas: verrugas genitales o no genitales
- Otros son factores que contribuyen a la generación de procesos cancerígenos: cuello de útero, faringe, etc.

■ Clasificación

- Alto riesgo: 16, 18
- Bajo riesgo: 6, 8

■ Vacunas

- Protege de los tipos 16, 18, 6 y 8
- Recomendada en mujeres jóvenes (14 años)



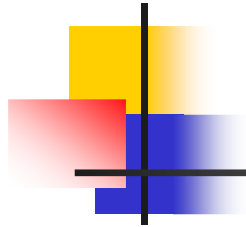
Papilomavirus

■ Formas de transmisión

- Vía sexual
- Contacto con verrugas: directamente o a través de toalla, etc.
- Transmisión vertical:
 - Prenatal: placenta
 - Perinatal: Canal del parto
 - Postnatal: leche materna

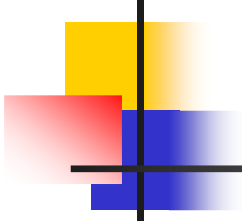
■ Diagnóstico

- Detección de virus y genotipificación de muestras
 - Genitales: Endocervix, ano
 - Tumores de cabeza y cuello
- Genotipificación:
 - Divide en alto y bajo riesgo
 - Establece el genotipo específico



Papilomavirus

- **Asociación con el cáncer de cérvix**
 - La mayor parte de las mujeres sexualmente activas se infectan al comienzo de sus relaciones
 - El sistema inmune elimina el virus en la mayoría y no tiene repercusión clínica, incluso aunque se infecte por genotipos de alto riesgo
 - Si el sistema inmune no es capaz de eliminar el virus y es de alto riesgo (16), éste se integra en el genoma celular y altera los mecanismos celulares
 - La célula va evolucionando:
 - ASCUS
 - CIN 1, 2 y 3
 - Carcinoma invasivo
 - Este proceso puede durar hasta 30 años y puede revertir



Papilomavirus

■ Tratamiento

- Verrugas cutáneas y genitales:
 - Agentes caústicos (podofilina)
 - Crioterapia
 - Electrocirugía
 - Antimetabolitos: 5-fluorouracilo
 - Inmunomoduladores: imiquimod
- Cáncer cervical
 - Conización
 - Histerectomía
 - Radio y quimioterapia

Papilomavirus

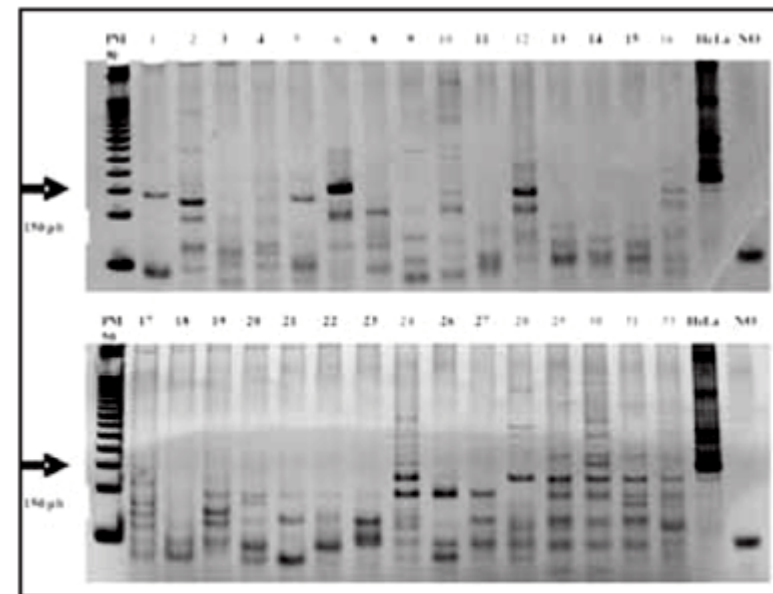
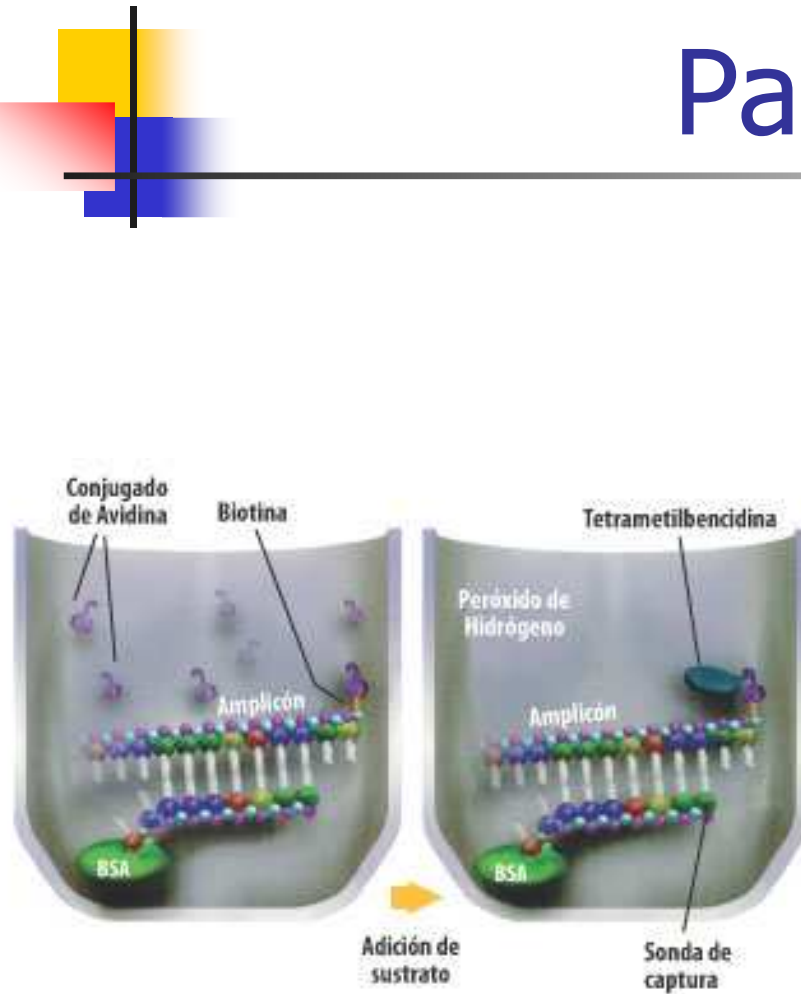
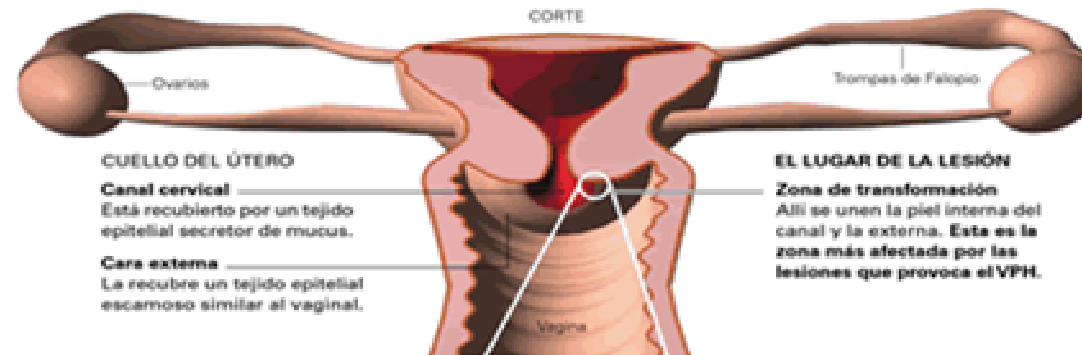


Figura 2 – Eletroforese em gel de poliacrilamida a 8% mostrando resultado da amplificação do HPV (150 pb) por PCR nas 30 amostras de carcinoma epidermoide de lábio. PM 50 = peso molecular de 50 pb (50 pb DNA Ladder, Invitrogen); linhagem de células HeLa = controle positivo para DNA do HPV; NO = controle negativo, sem DNA.

Papilomavirus

De la infección por VPH al cáncer cérvicouterino

La mayoría de las infecciones por VPH se curan sin consecuencias, pero en algunas personas pueden derivar en cáncer u otras enfermedades.



PROGRESIÓN AL CÁNCER



Tejido normal - infección

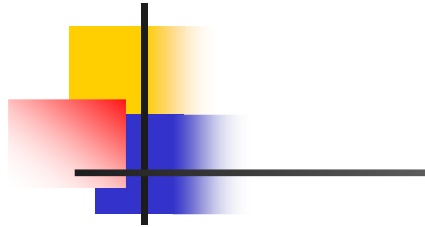
El virus infecta el epitelio del cuello del útero, en la llamada zona de transformación. Ingresa a las células a través de lesiones microscópicas durante la relación sexual con una persona infectada.

Lesión precancerosa (displasia)

El VPH daña el funcionamiento genético celular y produce nuevos virus. En la mayoría de las mujeres el sistema inmunitario combate la infección y no deja secuelas. En esta etapa puede detectarse con estudios Papanicolaou (PAP) y puede tratarse.

Cáncer cérvicouterino

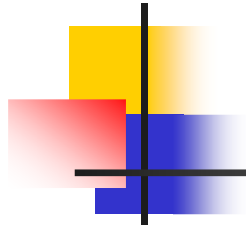
En algunas lesiones que no se curan solas y que no son detectadas y tratadas a tiempo, el daño genético aumenta progresivamente y se convierten en cáncer. En la última etapa el cáncer invade otros órganos.



Papilomavirus



Tabla 1: Dunne et al., 2007



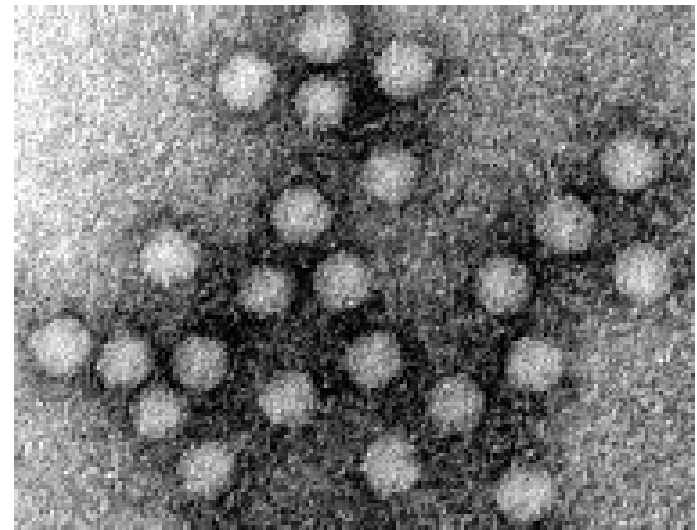
Poliomavirus

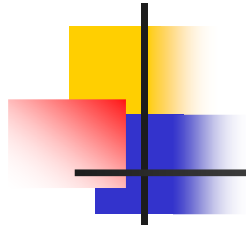
- Virus que infectan al hombre
 - JC
 - BK
- Síntomas
 - Generalmente asintomáticas
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva: Criterio de SIDA (JC)
 - Nefropatía en trasplantados renales (BK)
- Diagnóstico
 - PCR de LCR o biopsia cerebral
 - PCR de biopsia renal

Parvovirus B19

■ Manifestaciones clínicas

- Generalmente asintomática
- Eritema infeccioso
- Artropatías
- Lesiones hematológicas
- Puede producir lesiones congénitas
- Diagnóstico:
 - Serología: IgM
 - PCR





Virus DNA

- Tras entrar en la célula, utilizan los mecanismos celulares para sintetizar nuevos viriones
- Los dos grupos más importantes clínicamente son:
 - Herpesvirus: Se caracterizan por la latencia
 - Papilomavirus: Se caracteriza por su oncogénesis
- Diagnóstico
 - Los métodos moleculares están desplazando rápidamente a los métodos clásicos: serología, cultivo celular y microscopía electrónica
- Tratamiento:
 - En infecciones leves y en pacientes inmunocompetentes se administra tratamiento específico
 - En inmunodeprimidos se administran fármacos antivirales, muchas veces durante mucho tiempo
 - No hay tratamiento específico para el papilomavirus, sólo cirugía
 - La vacunación es un método de prevención muy importante