



**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. FACULTAD DE MEDICINA  
II CÁTEDRA DE MICROBIOLOGÍA, PARASITOLOGÍA E INMUNOLOGÍA**

**MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA I  
CLASE TEÓRICA 10**

***INFECCIONES VIRALES LATENTES I:  
VIRUS HERPES SIMPLEX Y VARICELA-  
ZÓSTER***

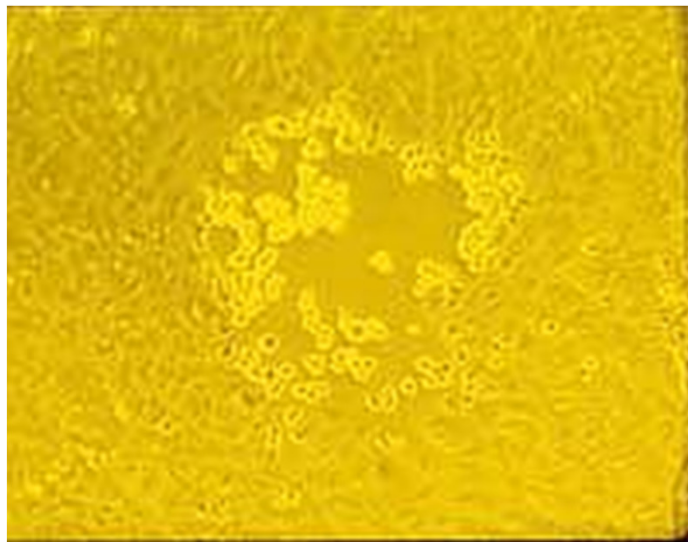
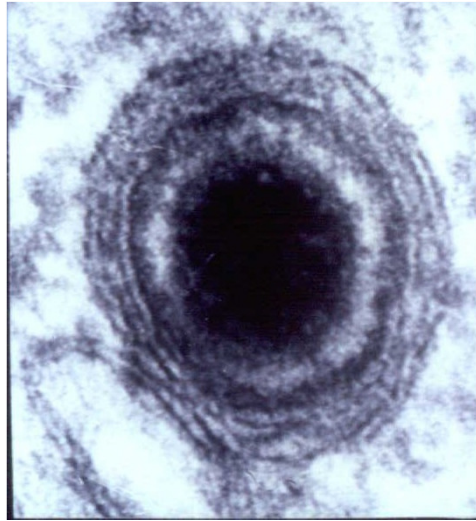
***Profesor Regular Titular: Dr. Norberto Sanjuan***

***Doctor en Medicina (UBA)***

**LATENCIA: PERSISTENCIA DEL GENOMA VIRAL SIN  
PRODUCCIÓN DE VIRUS INFECTIVOS PERO CON LA  
POSIBILIDAD DE REACTIVACIÓN ANTE ESTÍMULOS**

**VIRUS *Herpes simplex***

# EL VIRUS



# ESTRUCTURA ANTIGÉNICA

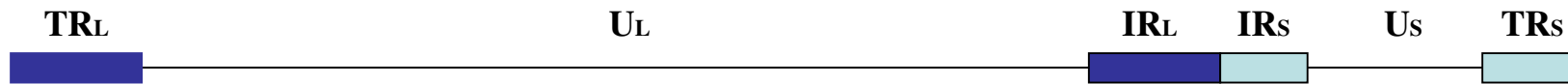
**ENVOLTURA: 17 proteínas en total.**

**12 glicoproteínas: gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gK, gL, gM, gN, gJ**

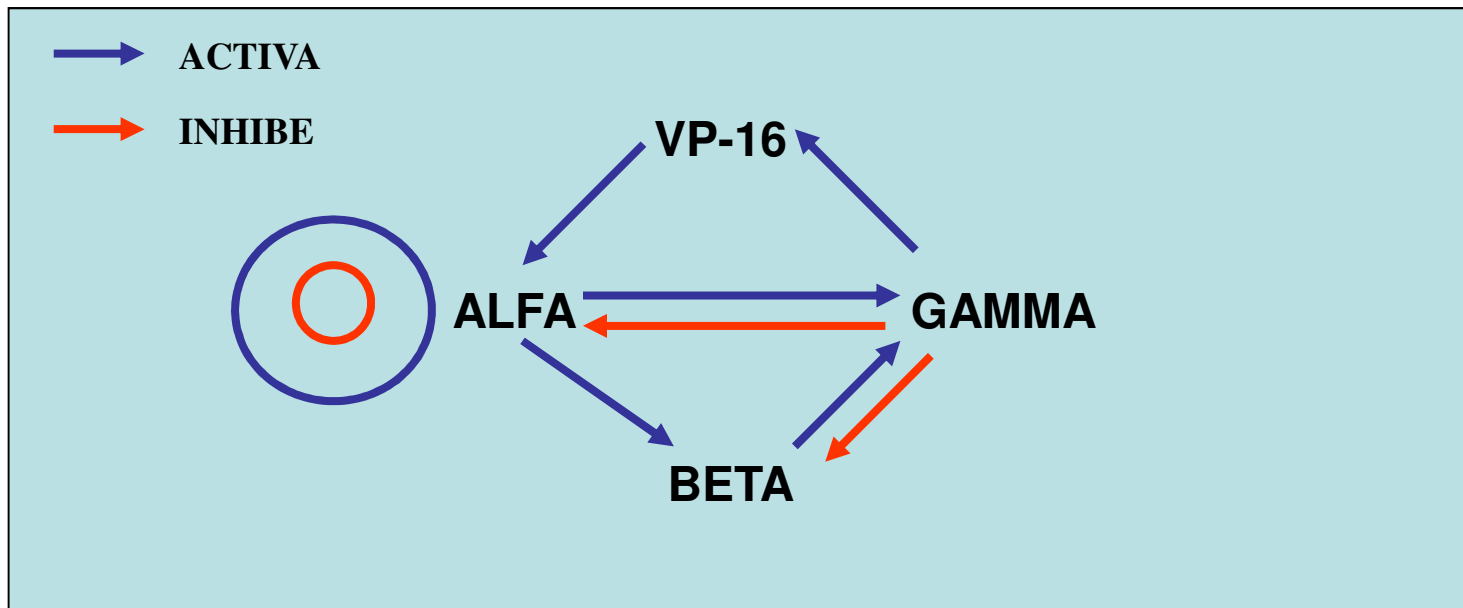
**TEGUMENTO Y CÁPSIDE: 20 péptidos**

**El más importante es VP-16**

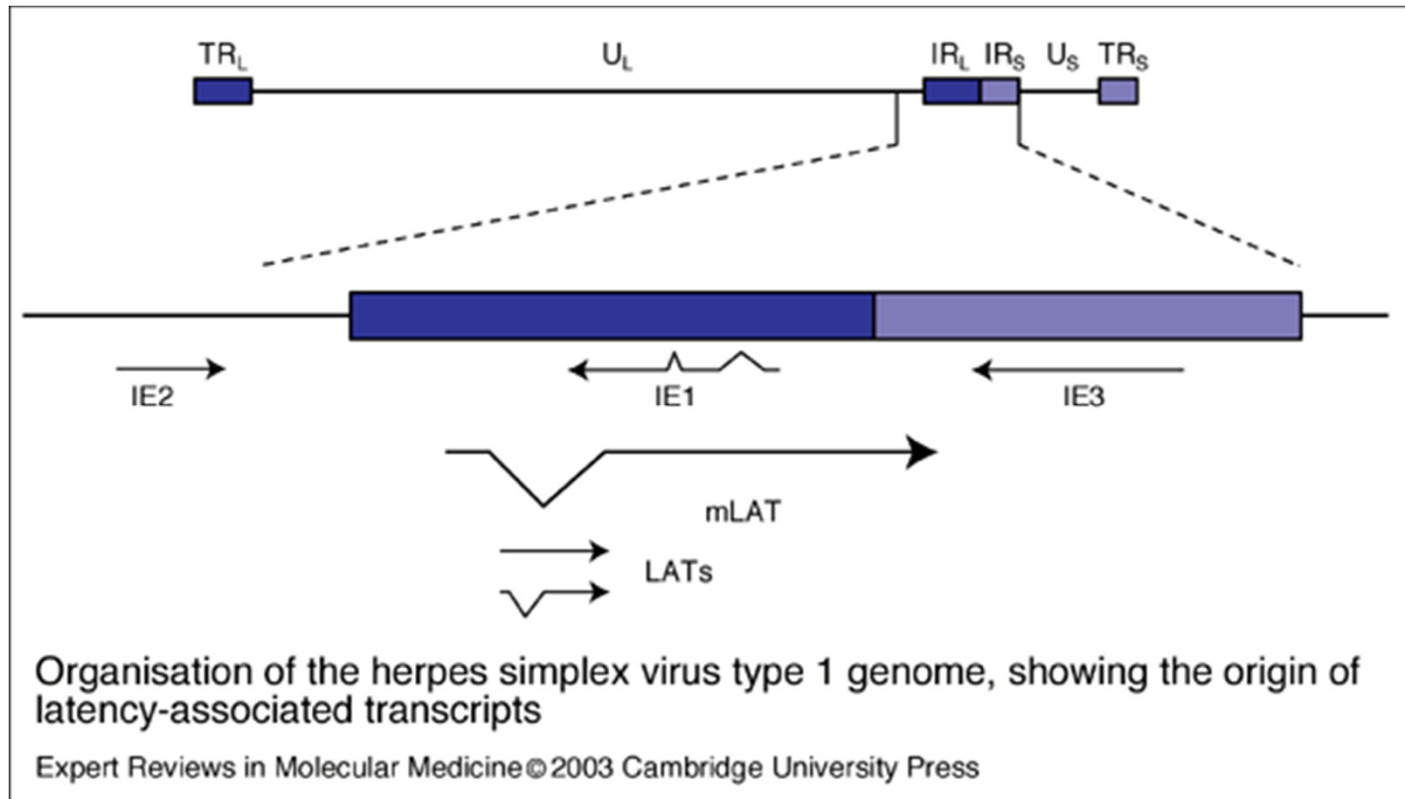
# ORGANIZACIÓN DEL GENOMA



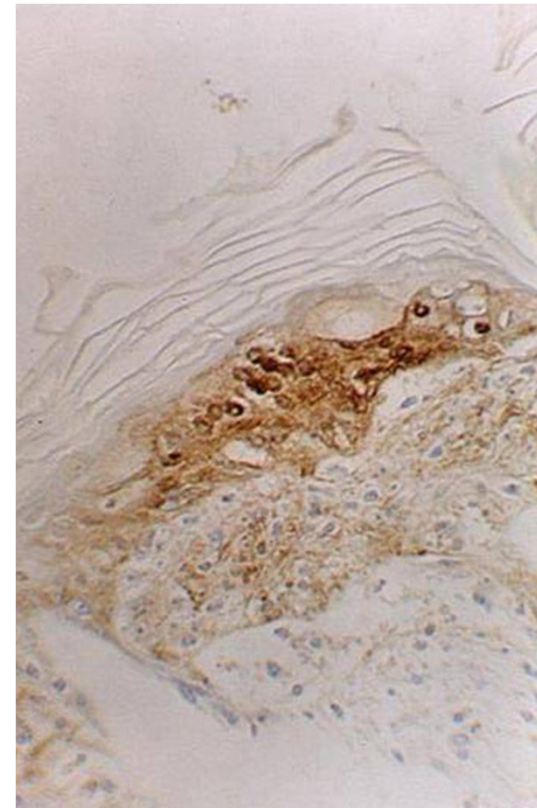
# EXPRESIÓN DEL GENOMA



# EXPRESIÓN DE LATs



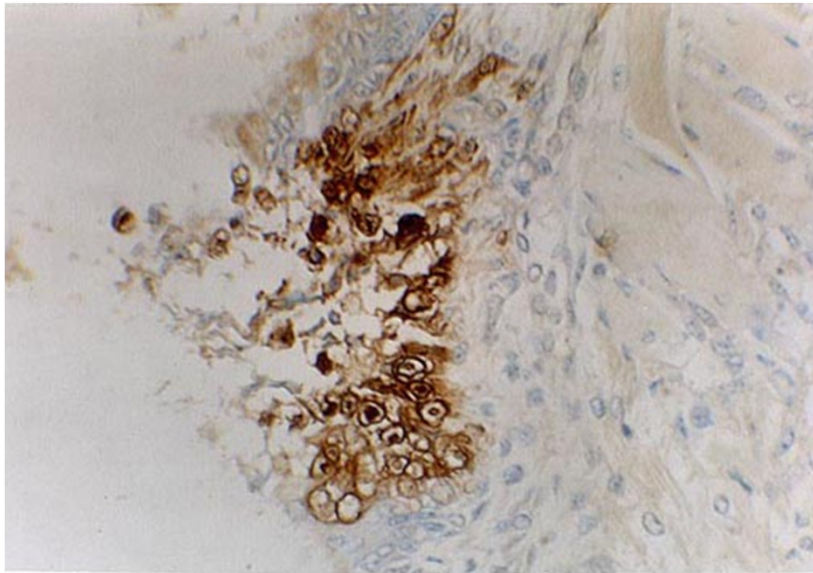
# PRIMOINFECCIÓN



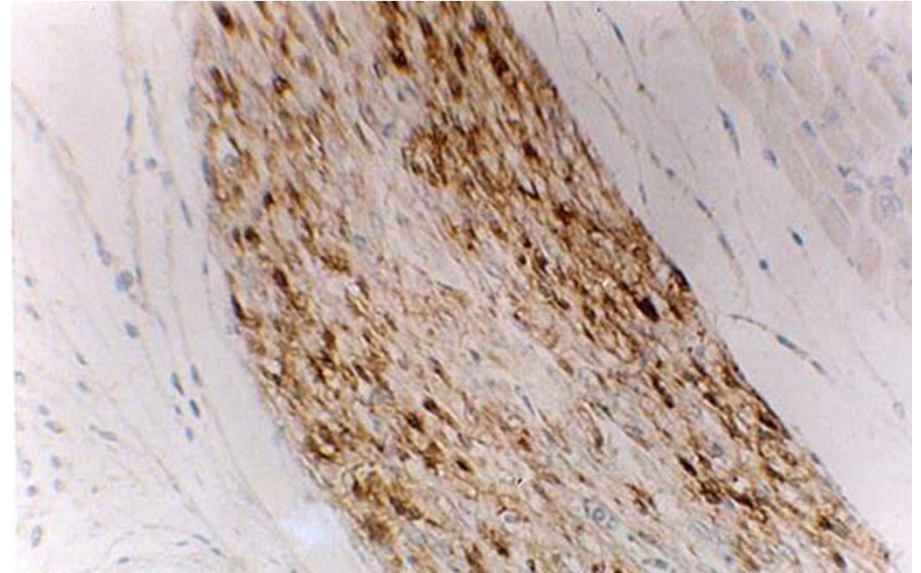
## **EVASIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIVIRAL INICIAL DEL HUÉSPED POR INTERFERENCIA CON:**

- **LA DETECCIÓN DE LOS COMPONENTES DEL VIRUS POR LOS TLRs.**
- **LA RESPUESTA DEL HUÉSPED MEDIANTE TNFs.**
- **LA RESPUESTA DE CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA Y DEL COMPLEMENTO.**
- **LA MADURACIÓN, ACTIVIDAD ANTIVIRAL Y MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS.**

# PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN AGUDA

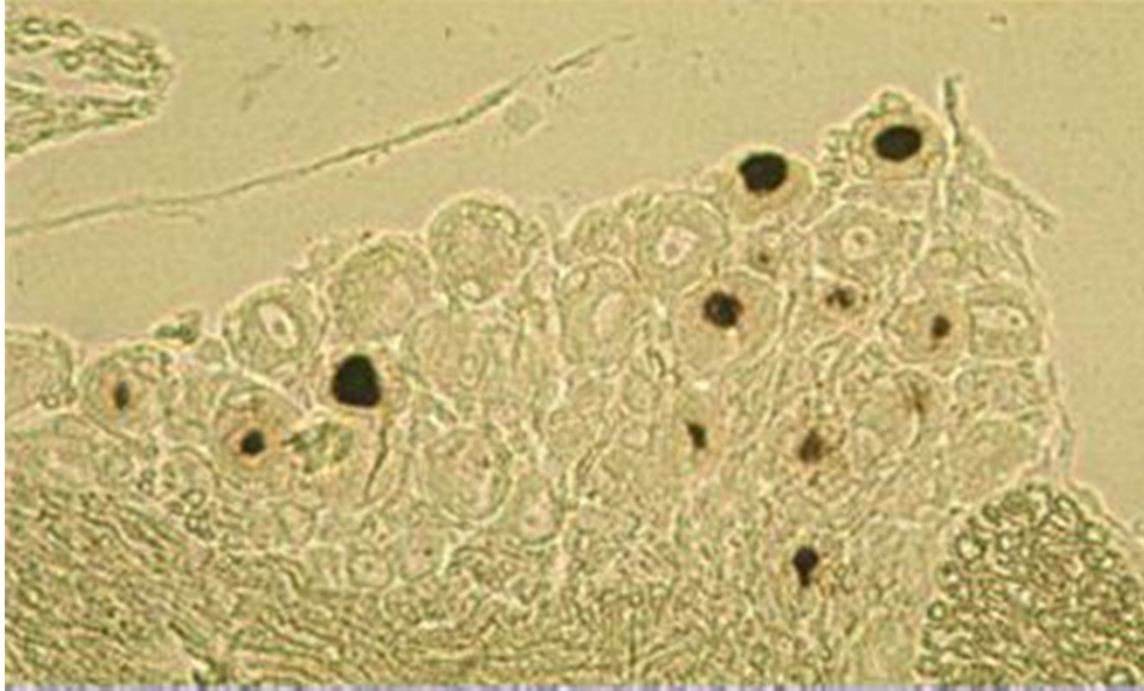


**1. REPLICACIÓN EN EL EPITELIO  
(PAP)**



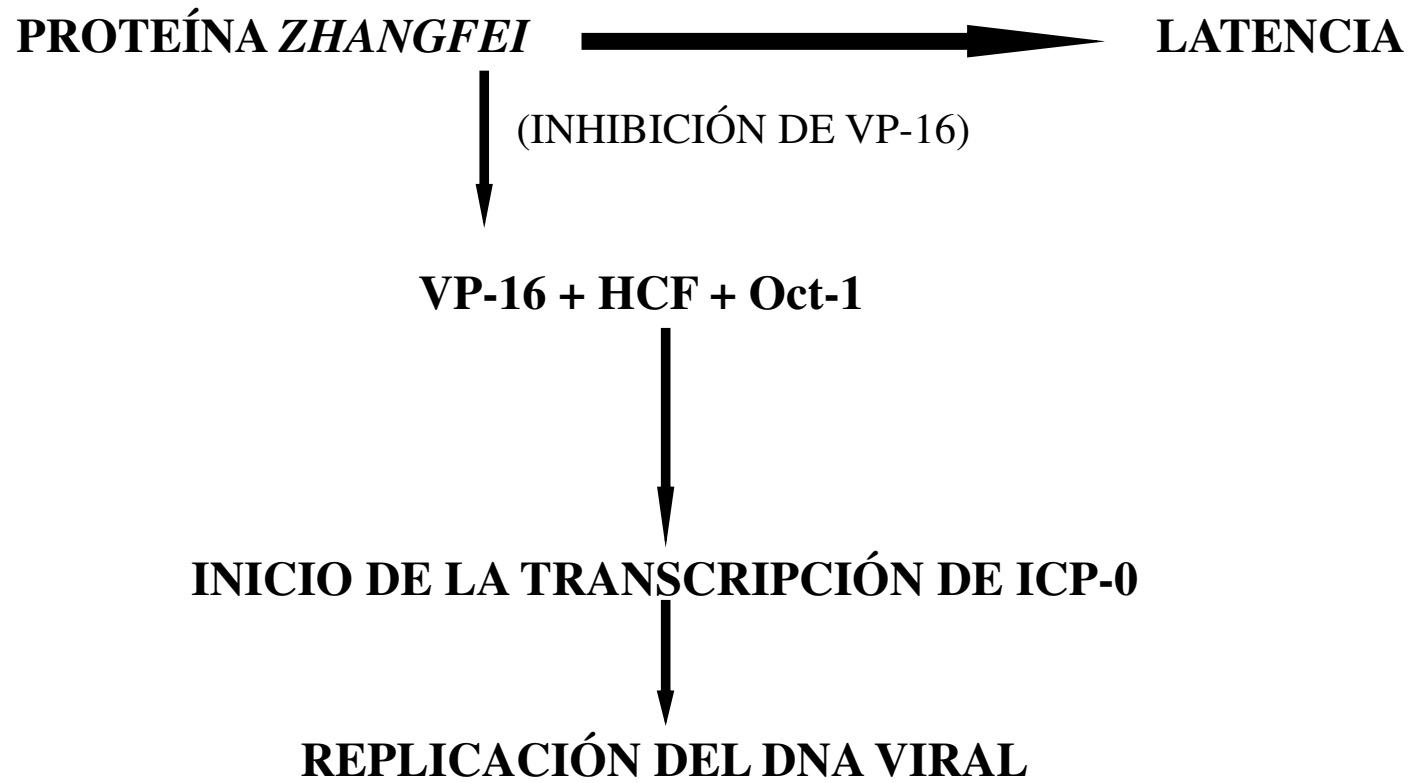
**2. AVANCE INTRA-AXONAL  
(PAP)**

# **LATENCIA**



**LATENCIA EN EL NÚCLEO DE NEURONAS  
GANGLIONARES. SÓLO SE EXPRESAN LATs  
(HIBRIDIZACIÓN *IN SITU*)**

# **BASES MOLECULARES DE LA LATENCIA**



# **OTROS MECANISMOS REGULATORIOS DE LA LATENCIA**

- 1. INHIBICIÓN DE Oct-1 POR METILACIÓN DE HISTONAS Y CROMATINA**
- 2. PRODUCCIÓN DE MICRO RNAs**
- 3. ¿LT CD8+ PERINEURONALES?**

# REACTIVACIÓN

- ESTÍMULOS INESPECÍFICOS
- RADIACIÓN ULTRAVIOLETA
- NEURECTOMÍAS
- FRÍO LOCAL
- CALOR LOCAL
- *STRESS*

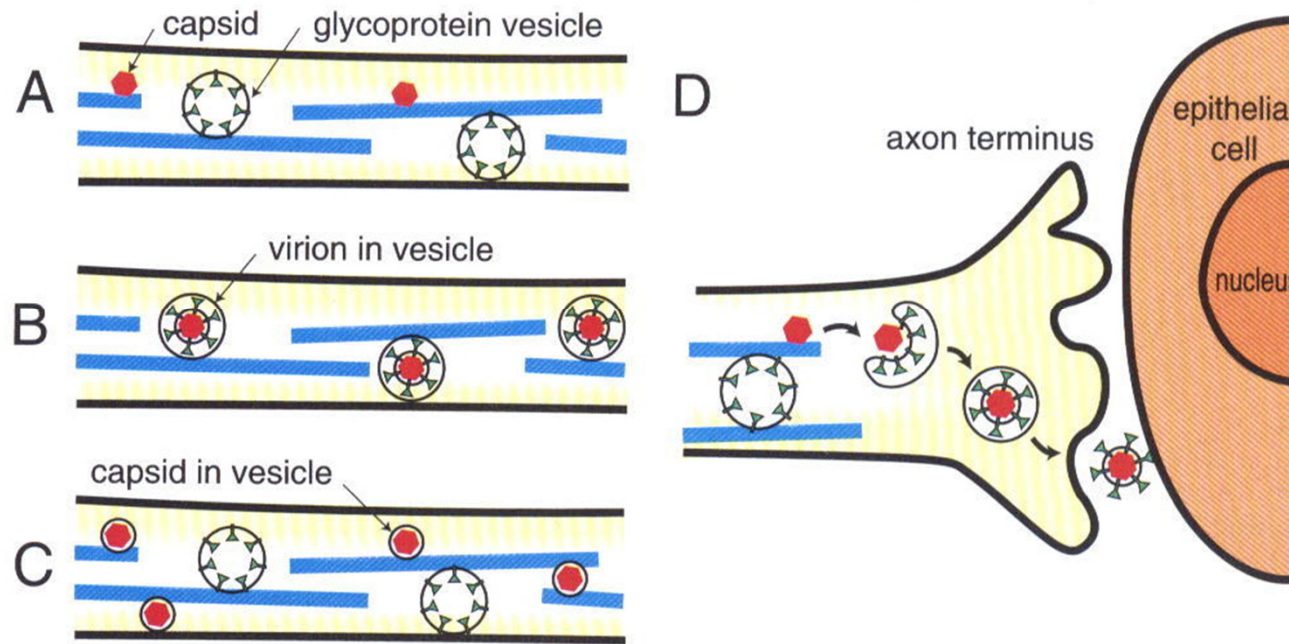


SEÑALES MOLECULARES ¿?



EXPRESIÓN DE GENES ALFA

# HIPÓTESIS DE MIGRACIÓN INTRA-AXONAL

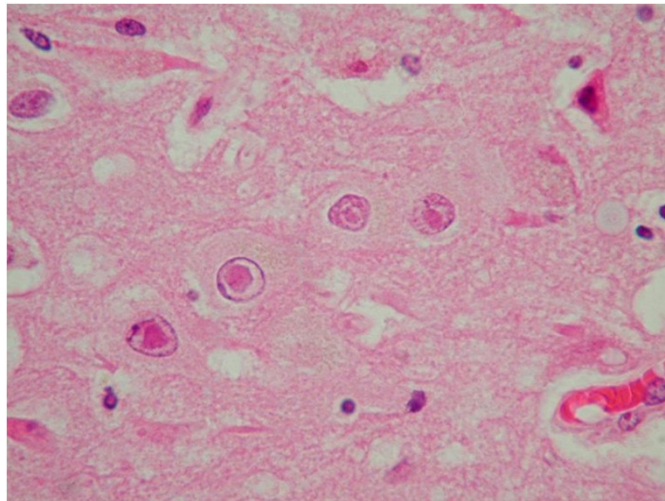
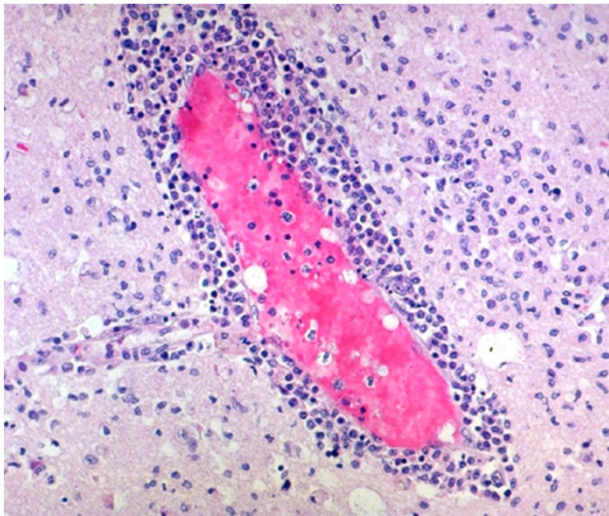
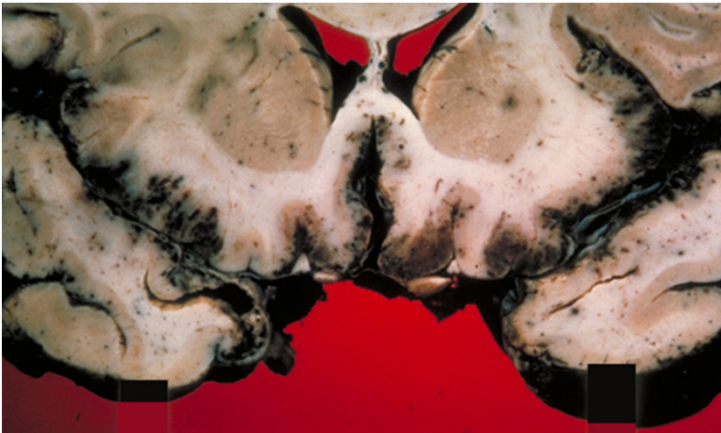
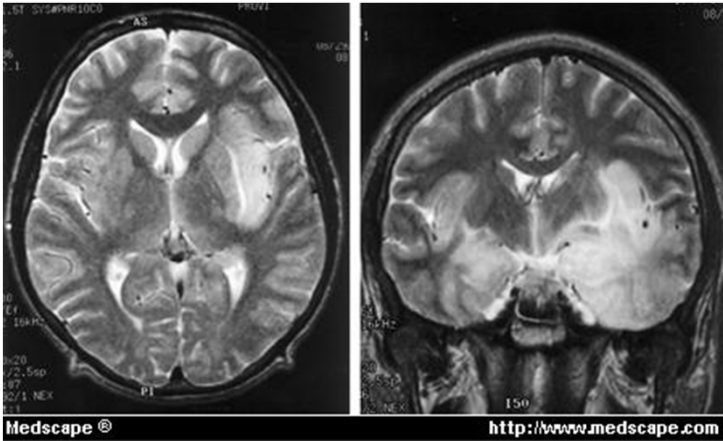


*Tomado de Snyder et al*

## **RECURRENCIAS**



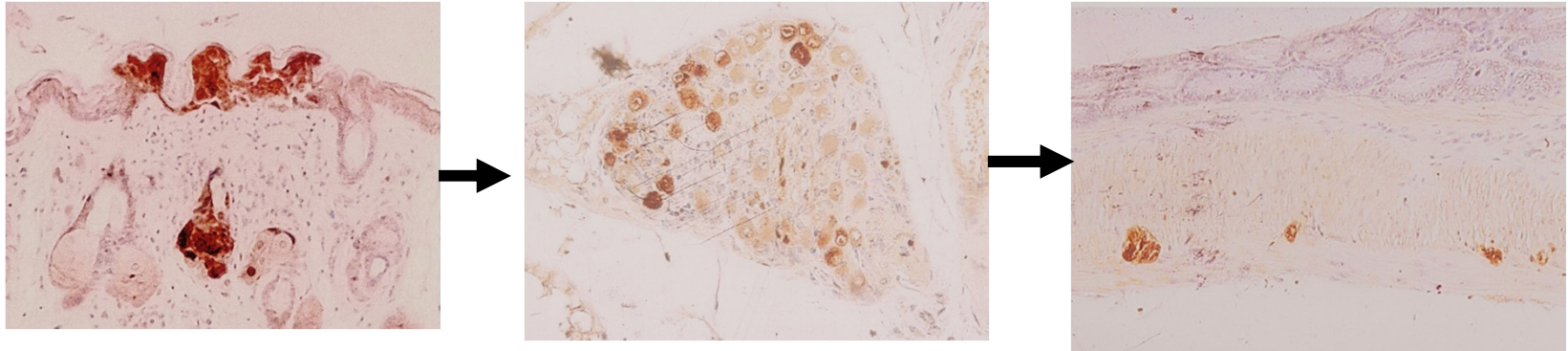
# ENCEFALITIS HERPÉTICA



# HERPES GENITAL



# COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

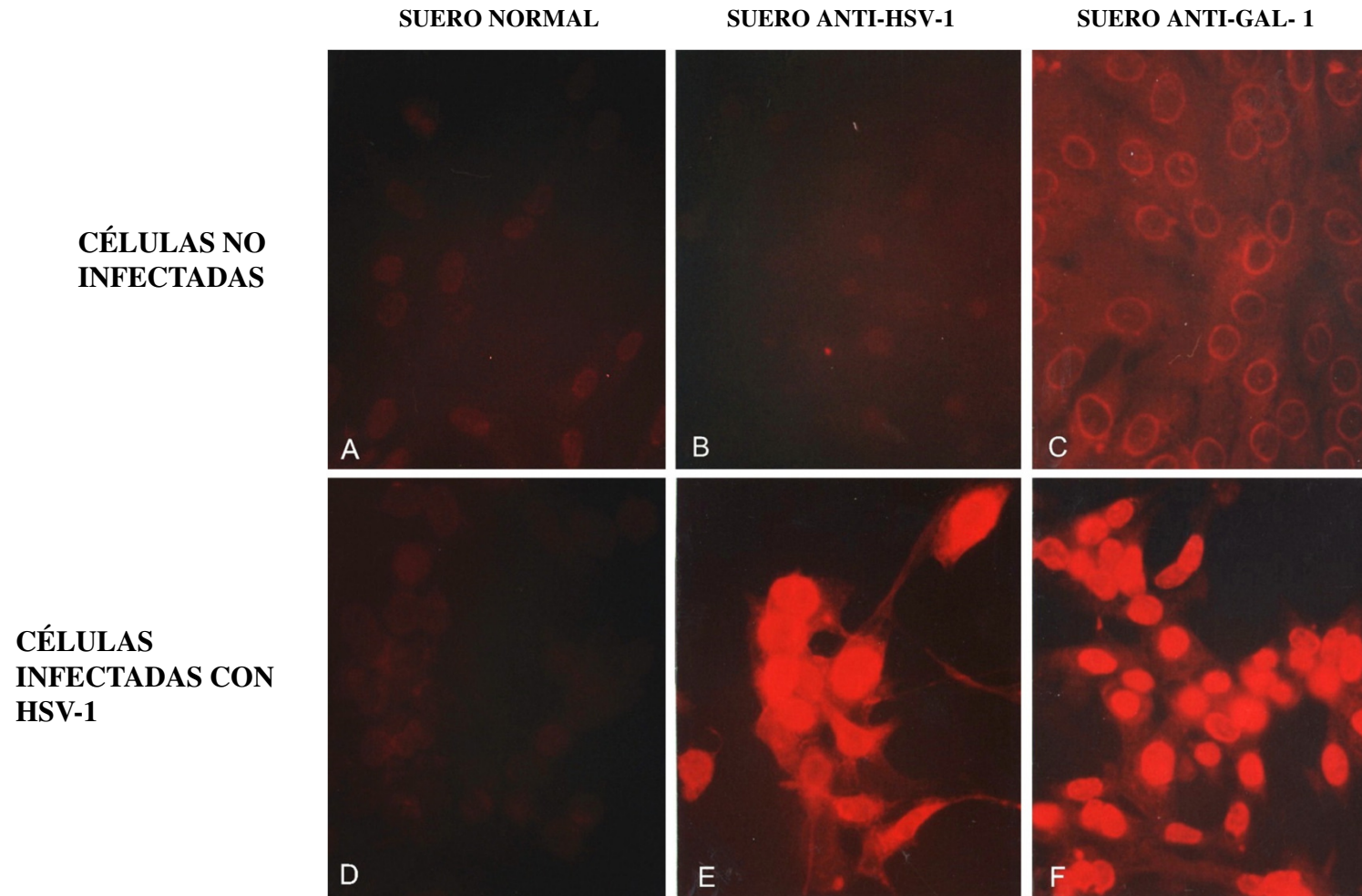


**(INOCULACIÓN EXPERIMENTAL INTRAVAGINAL)**

# **MECANISMOS DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE**

- **Inhibición de la proliferación de linfocitos T mediada por la glicoproteína D a través de la disminución de señales intracelulares.**
- **Disminución de la capacidad presentadora de antígeno por células dendríticas luego de su infección por HSV-1.**
- **Apoptosis de linfocitos T CD4+ y CD8+ por mecanismos autócrinos y parácrinos.**
- **Bloqueo de la presentación de péptidos virales al MHC I por unión al TAP de ICP47.**
- **Activación de poblaciones linfocitarias T reguladoras.**

# MECANISMO DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE AUMENTO DE LA SÍNTESIS DE GALECTINA-1 (PROAPOPTÓTICA DE LINFOCITOS T CD8+ HUMANOS)

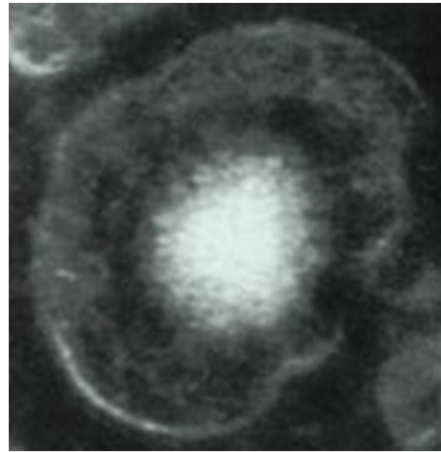


## **CONCLUSIONES**

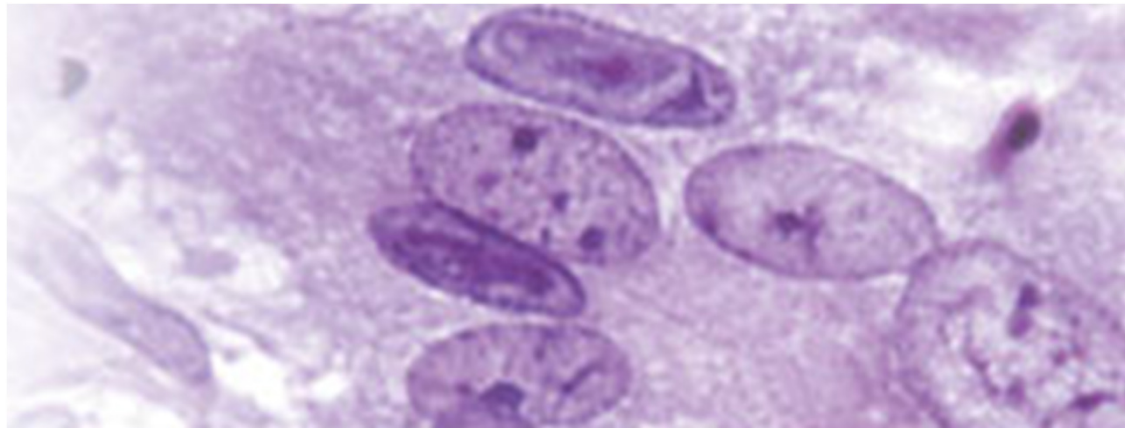
- **LA PRIMOINFECCIÓN ES PRODUCTIVA O INAPARENTE.**
- **GENERAN RESPUESTAS INMUNES, ANTE LAS QUE LOS VIRUS USAN MECANISMOS DE EVASIÓN.**
- **LA LATENCIA ESTÁ REGULADA POR FACTORES CELULARES.**
- **ESOS FACTORES CELULARES ACTÚAN SOBRE EL CONTROL DE LA TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES VIRALES INMEDIATAMENTE TEMPRANOS.**
- **LA LATENCIA ES UN MECANISMO DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE**

# **VIRUS VARICELA-ZÓSTER**

# EL VIRUS



ULTRAESTRUCTURA

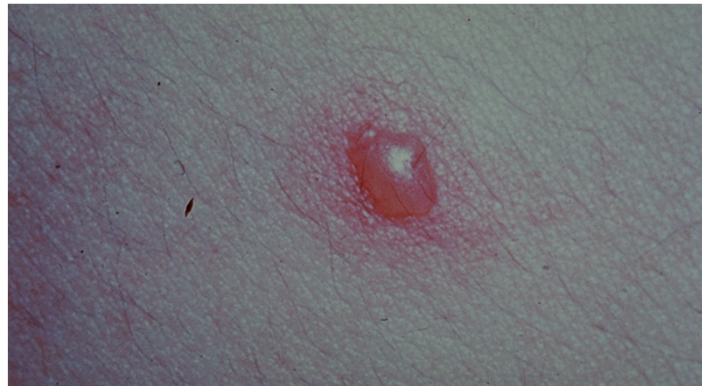


ECP

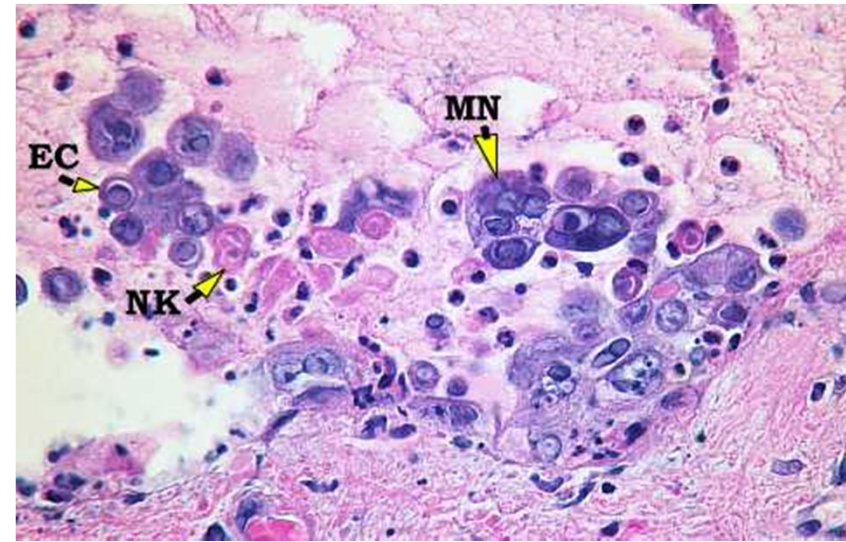
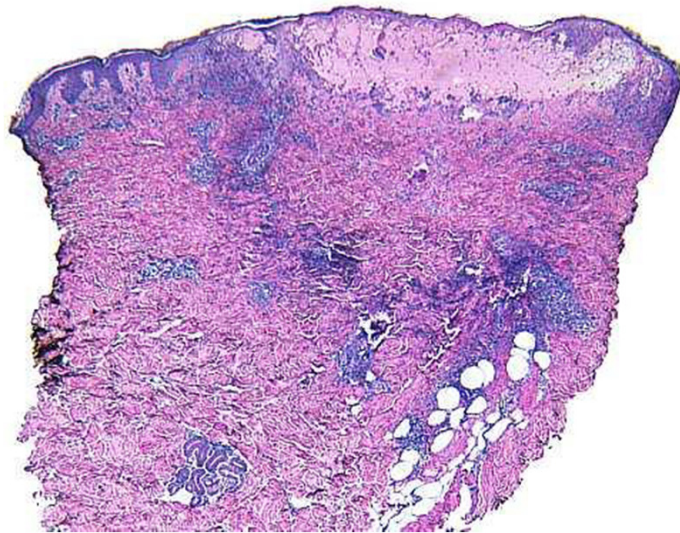
## **VARICELA: CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS**

- **PERTENECE A LA FAMILIA HERPESVIRIDAE**
- **UN SOLO SEROTIPO**
- **gB, gH y gL reconocen al receptor celular. ORF 4, 10 y 62 son críticas para comenzar el ciclo lítico.**
- **PUEDEN REPLICAR EN FIBROBLASTOS HUMANOS, CON POCO ECP**
- **HACEN LATENCIA EN LAS NEURONAS**

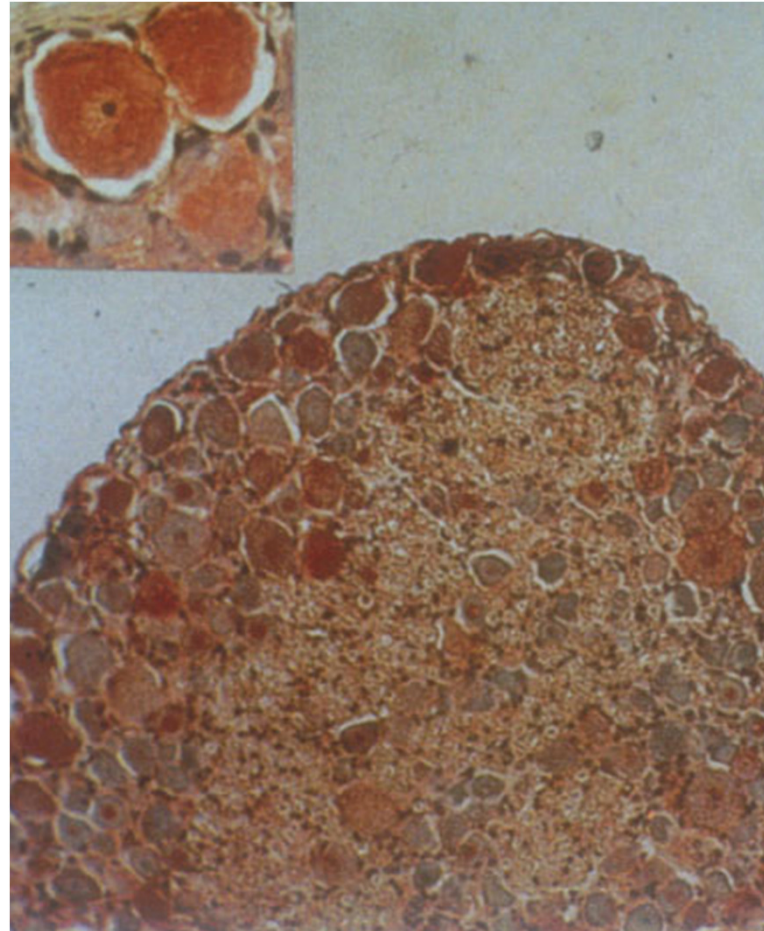
# VESÍCULA



# HISTOLOGÍA DE UNA VESÍCULA



# **LATENCIA EN GANGLIO RAQUÍDEO**



## **GENES EXPRESADOS EN LA LATENCIA**

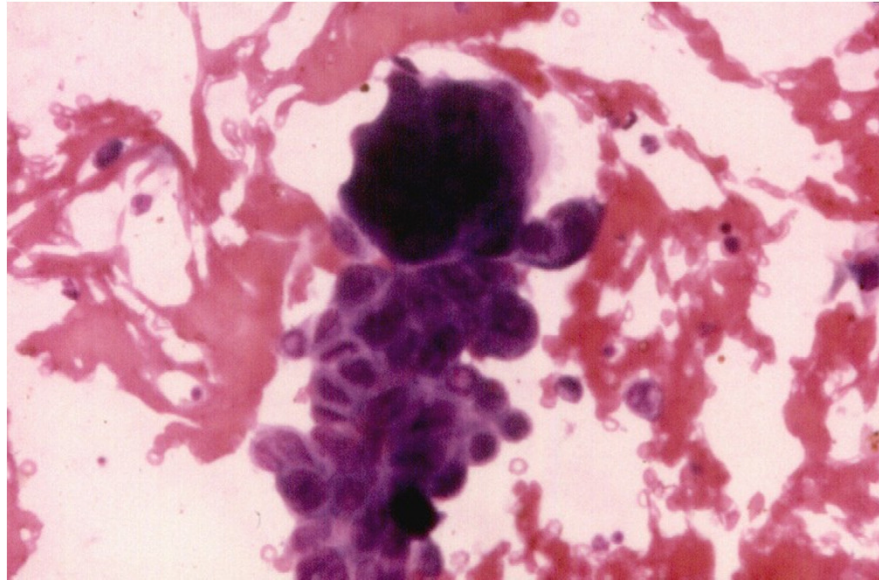
- **ORF 4**
  - **ORF 21**
  - **ORF 29**
  - **ORF 62**
  - **ORF 63**
  - **ORF 66**
- 
- **ORF 63 CODIFICA A IE 63, UN POTENTE REPRESOR DE TRANSCRIPCIÓN.**

## **¿UN PROBABLE MECANISMO ALTERNATIVO?**

**EN LA LATENCIA INDUCIDA POR EL VIRUS DE  
LA VARICELA DE LOS SIMIOS, SE DETECTA LA  
SÍNTESIS DE UN LAT ANTISENTIDO CONTRA ORF  
61, EL EQUIVALENTE DE ALFA 0 DEL VIRUS  
HERPES SIMPLEX HUMANO.**

# ZÓSTER





**CITOLOGÍA EXFOLIATIVA CON  
GIEMSA**