



**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***

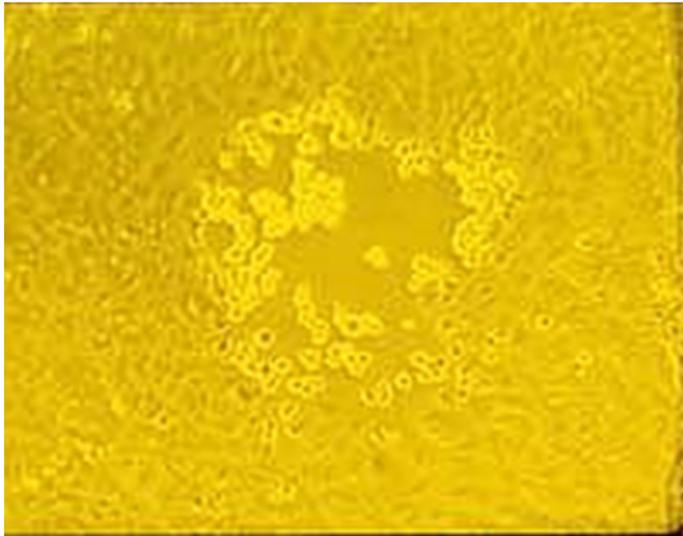
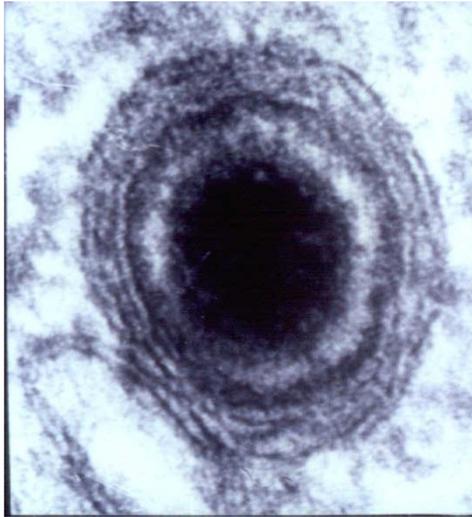
Profesor Regular Titular: Dr. Norberto Sanjuan

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

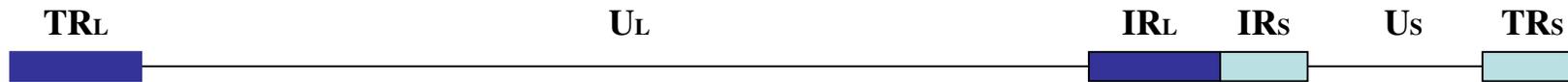
ENVOLTURA: 17 proteínas en total.

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

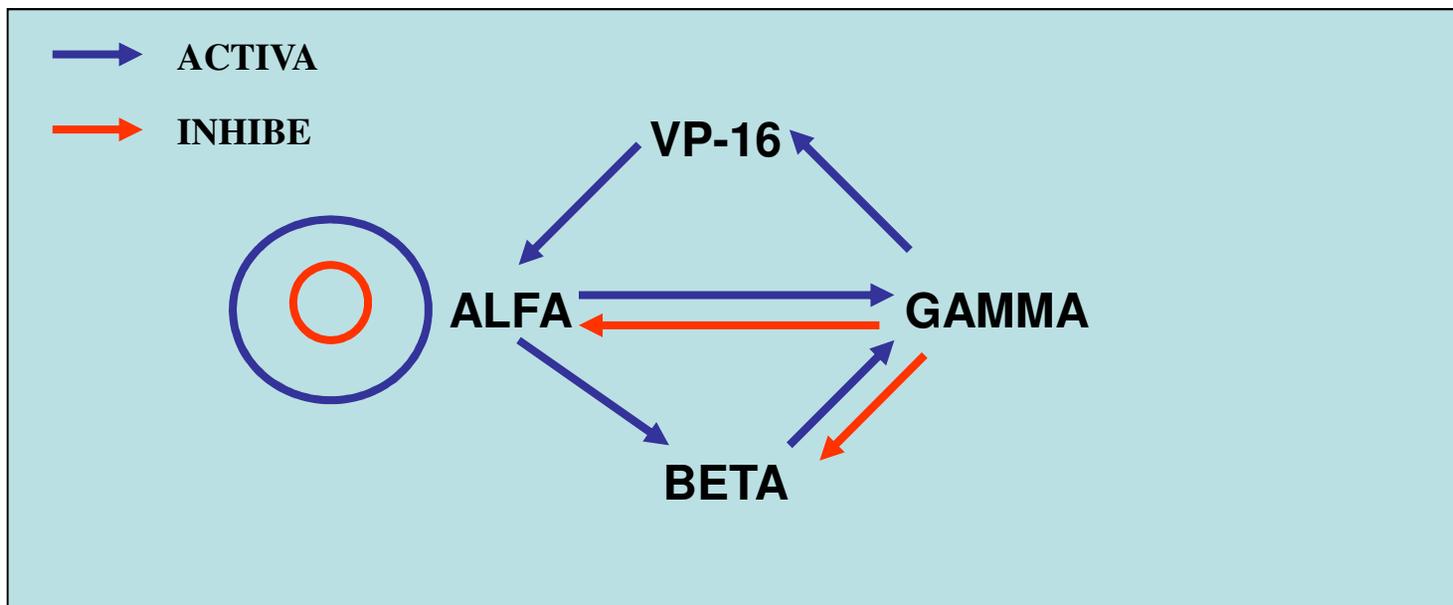
TEGUMENTO Y CÁPSIDE: 20 péptidos

El más importante es VP-16

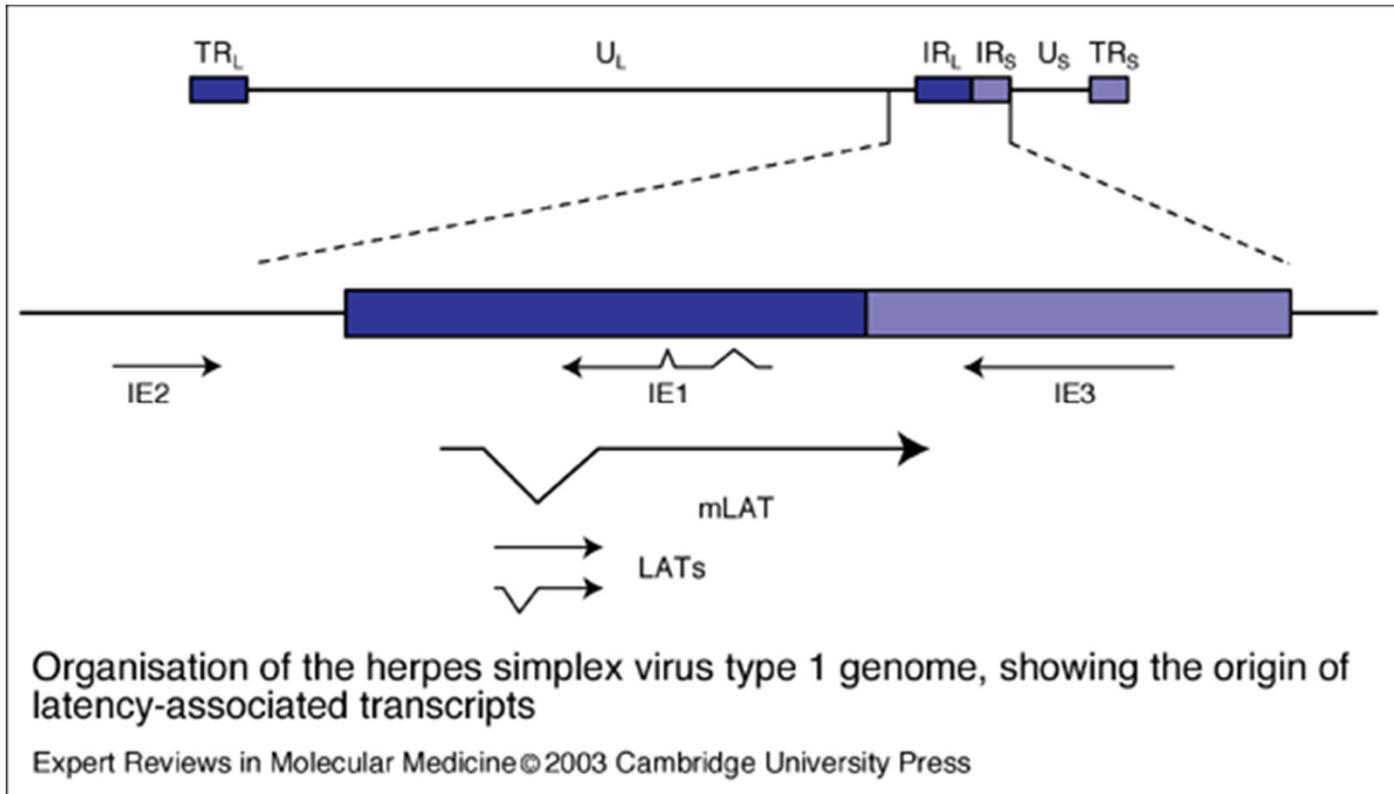
ORGANIZACIÓN DEL GENOMA



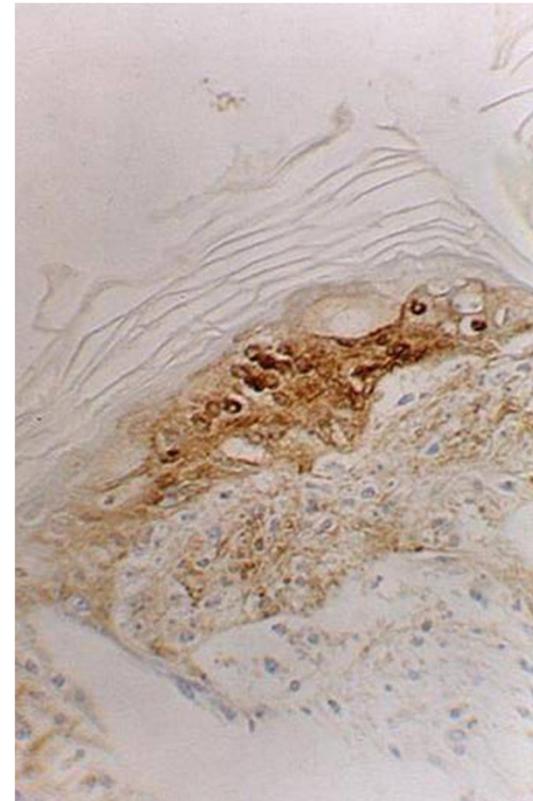
EXPRESIÓN DEL GENOMA



EXPRESIÓN DE LATs



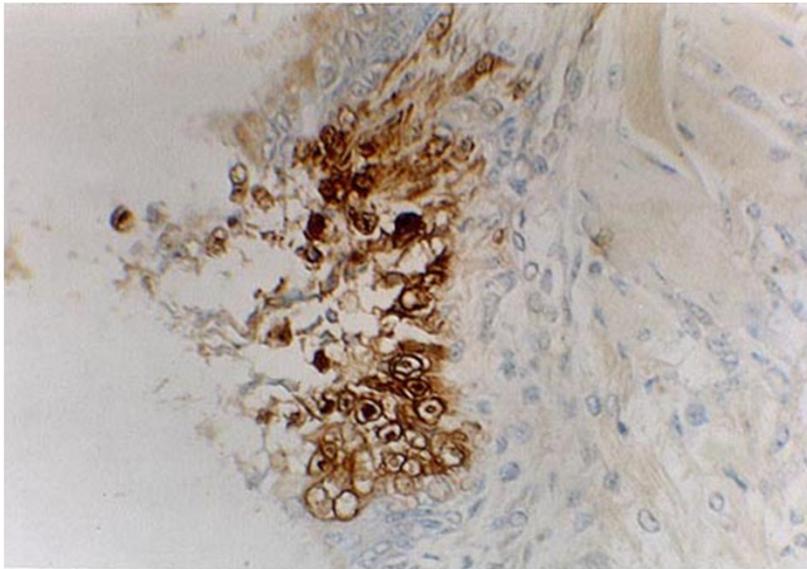
PRIMOINFECCIÓN



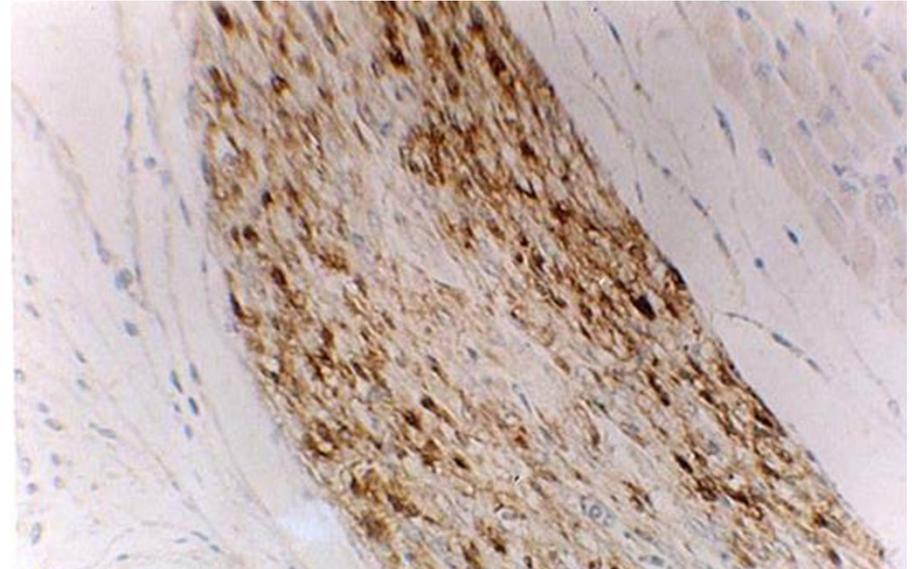
EVASIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIVIRAL INICIAL DEL HUÉSPED POR INTERFERENCIA CON:

- **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

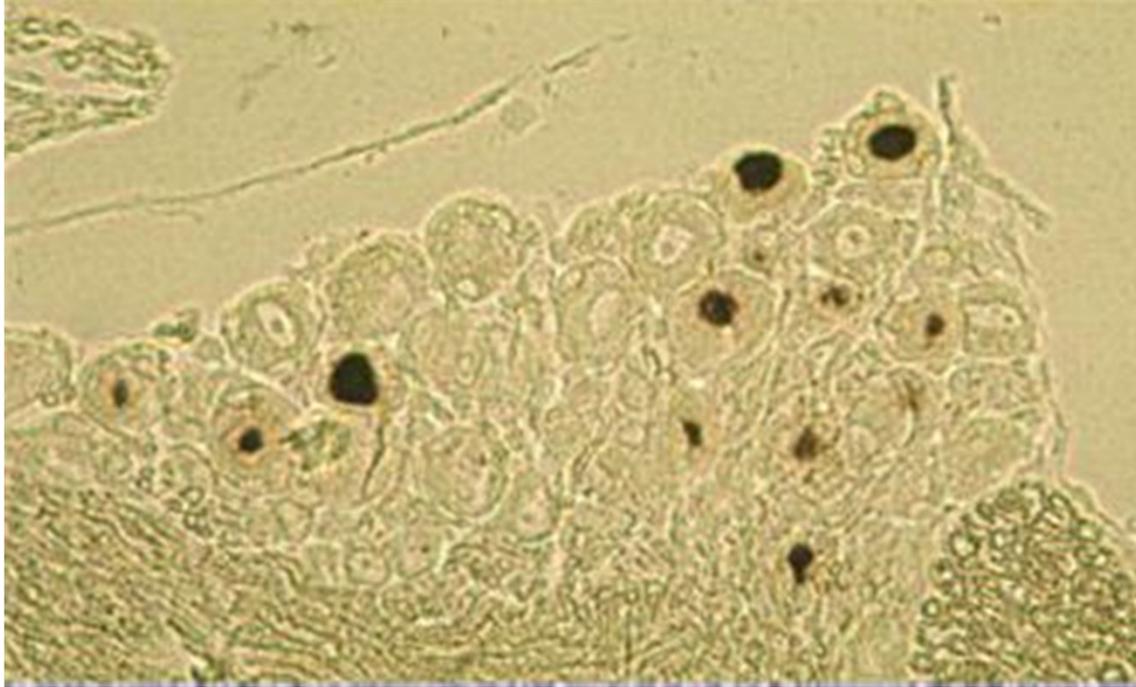


**1. REPLICACIÓN EN EL EPITELIO
(PAP)**



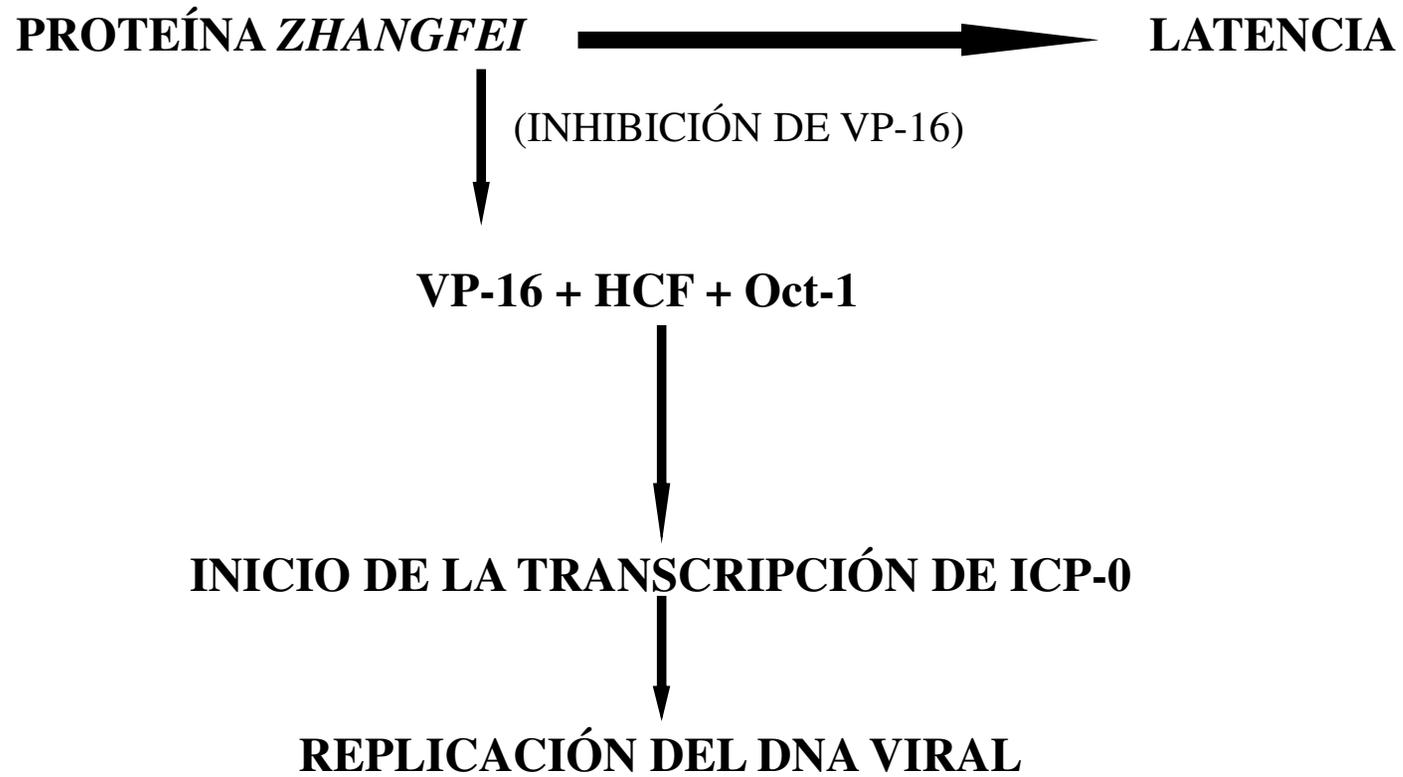
**2. AVANCE INTRA-AXONAL
(PAP)**

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*

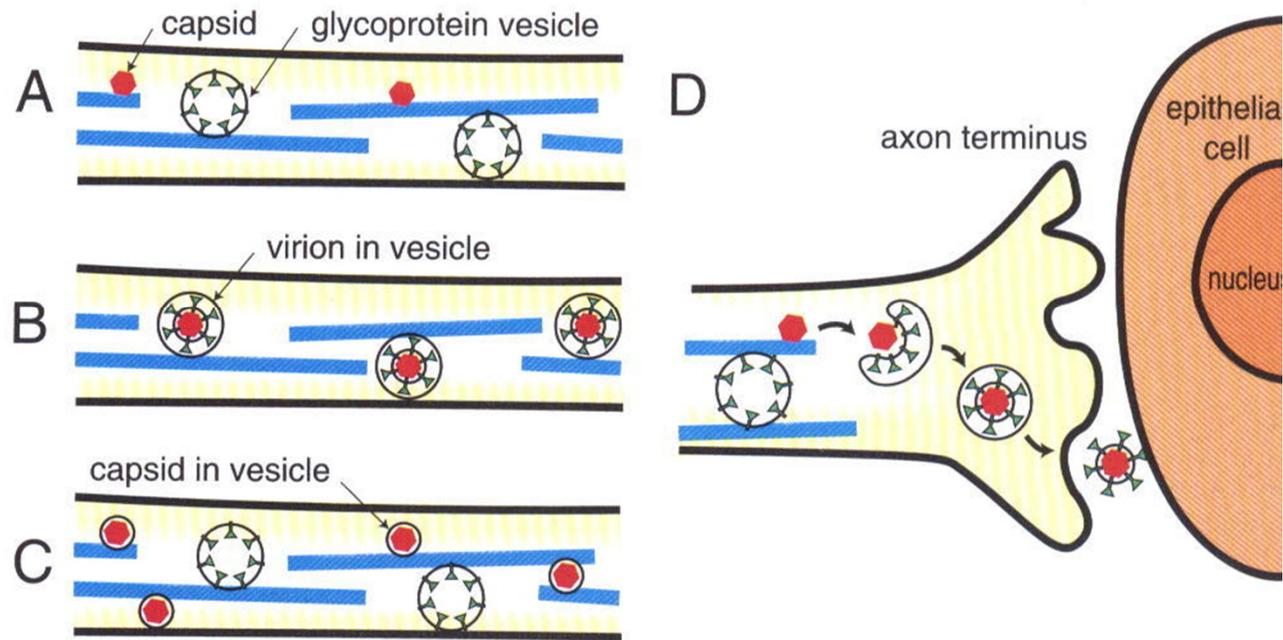


SEÑALES MOLECULARES ¿?



EXPRESIÓN DE GENES ALFA

HIPÓTESIS DE MIGRACIÓN INTRA-AXONAL

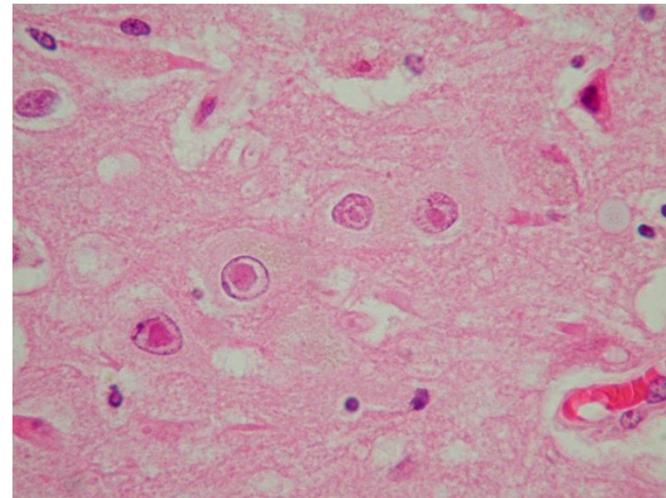
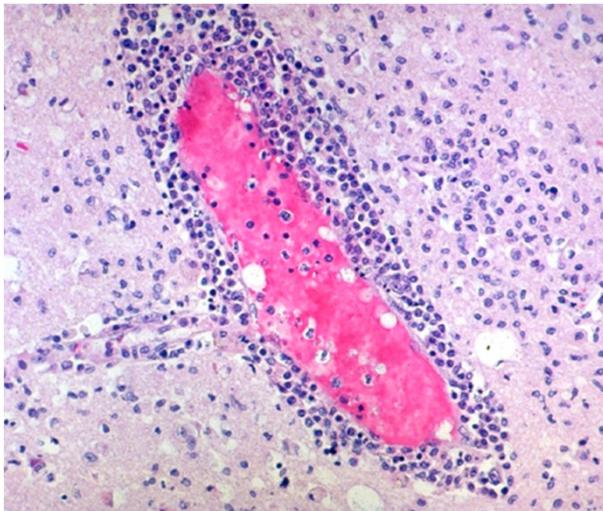
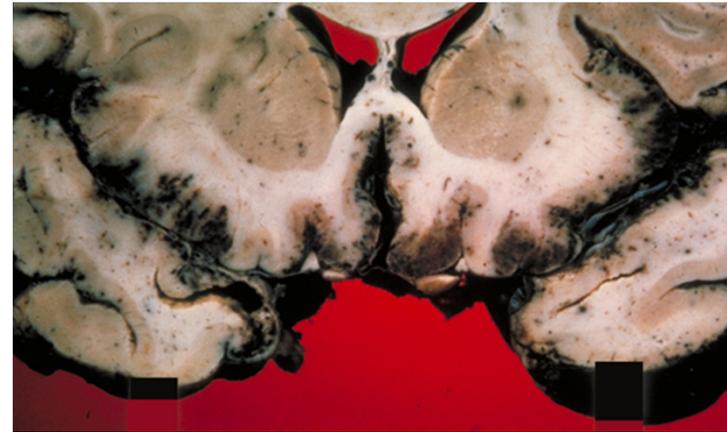
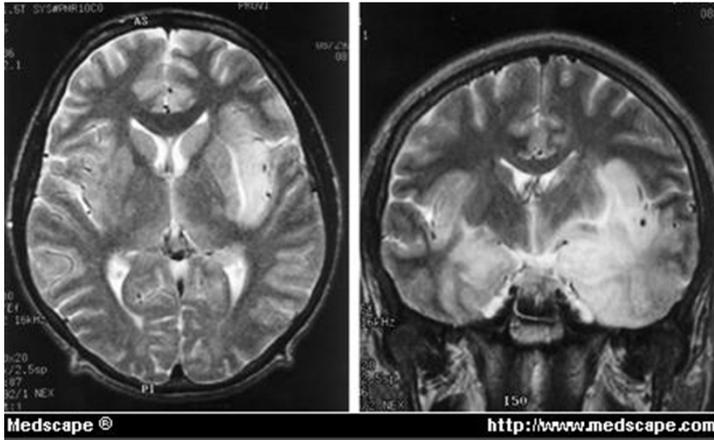


Tomado de Snyder et al

RECURRENCIAS



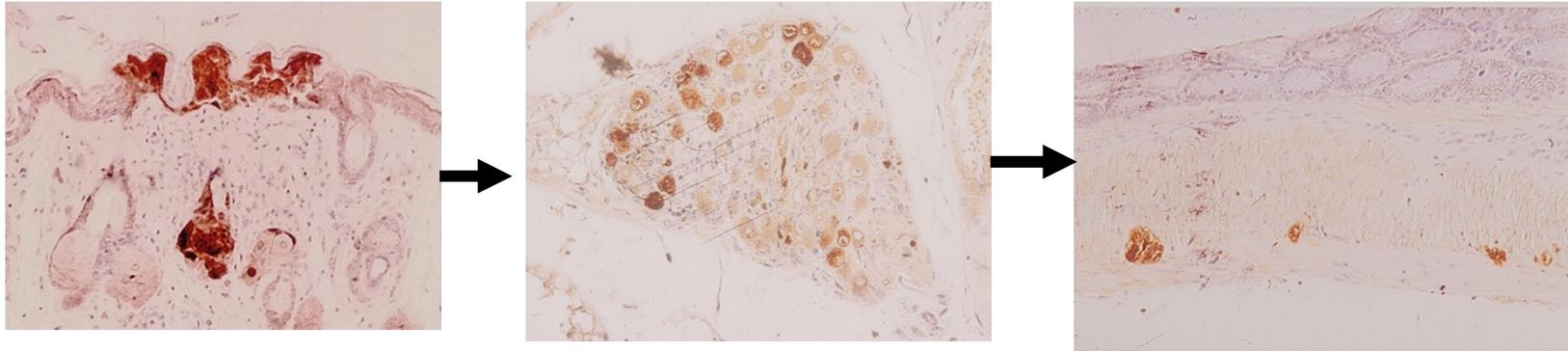
ENCEFALITIS HERPÉTICA



HERPES GENITAL



COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

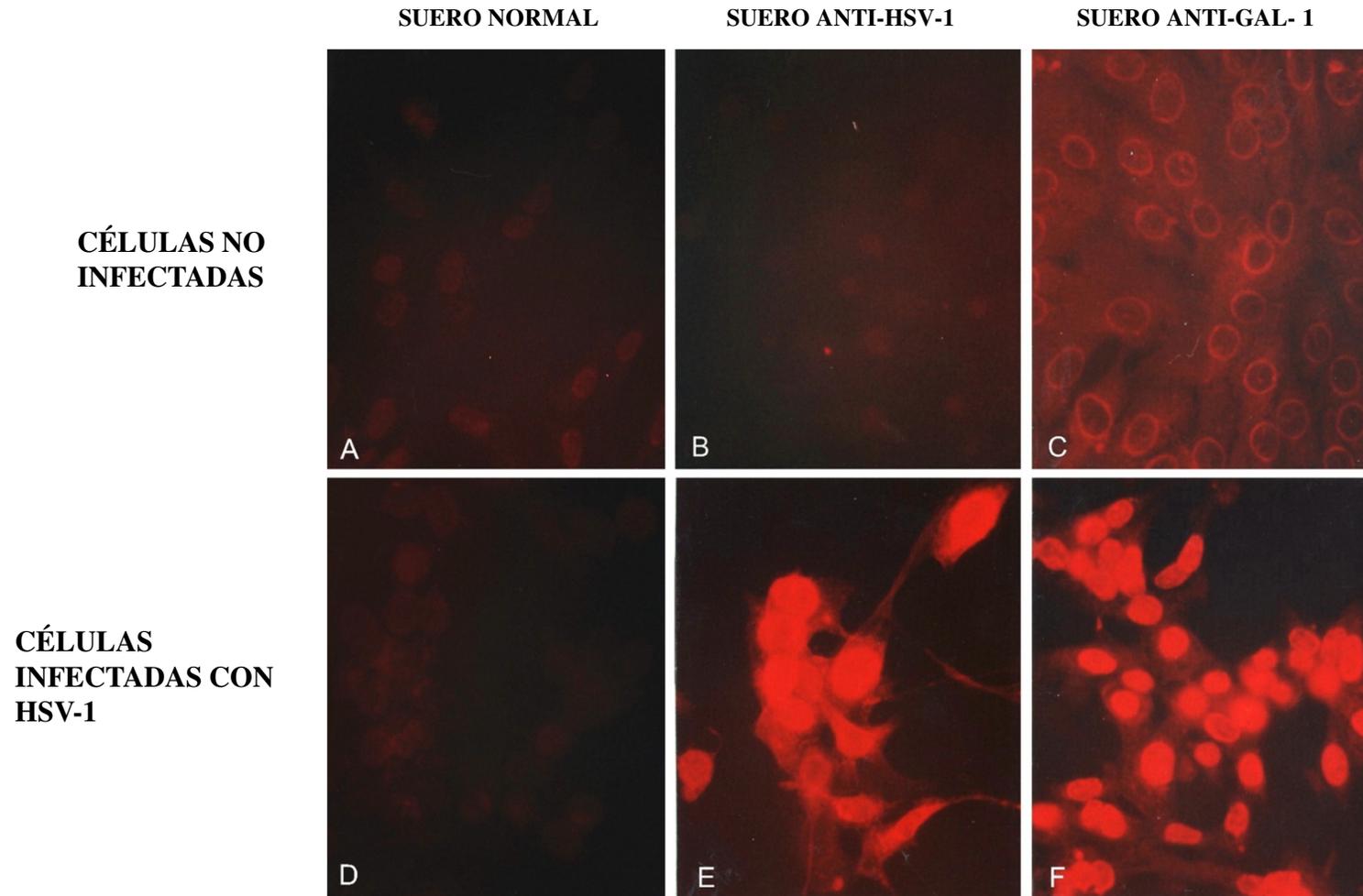


(INOCULACIÓN EXPERIMENTAL INTRAVAGINAL)

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)

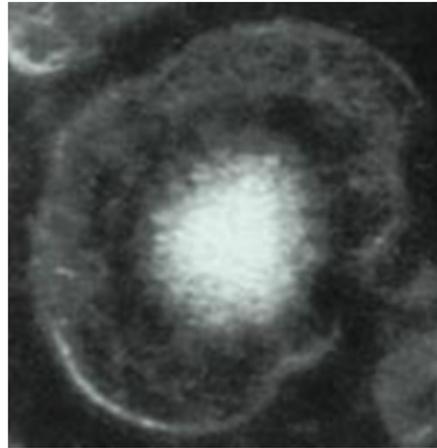


CONCLUSIONES

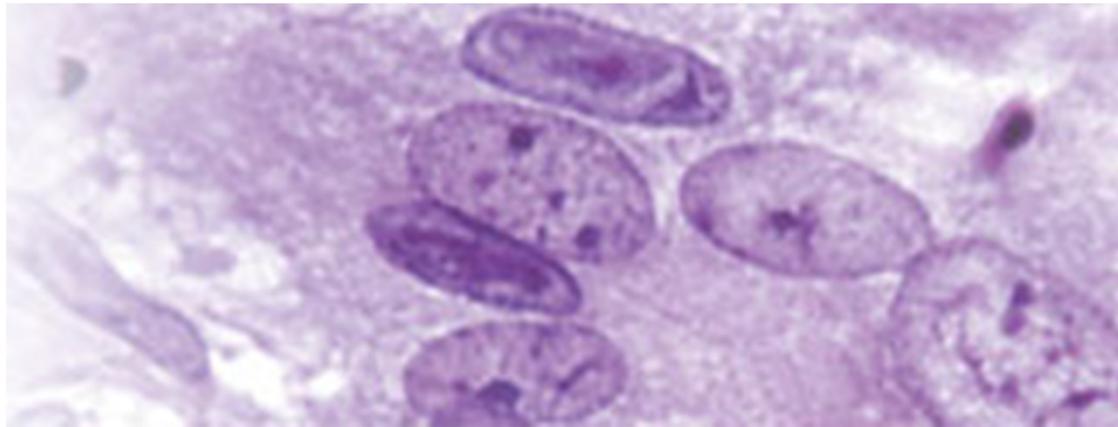
- **LA PRIMOINFECCIÓN ES PRODUCTIVA O INAPARENTE.**
- **GENERAN RESPUESTAS INMUNES, ANTE LAS QUE LOS VIRUS USAN MECANISMOS DE EVASIÓN.**
- **LA LATENCIA ESTÁ REGULADA POR FACTORES CELULARES.**
- **ESOS FACTORES CELULARES ACTÚAN SOBRE EL CONTROL DE LA TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES VIRALES INMEDIATAMENTE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

VIRUS VARICELA-ZÓSTER

EL VIRUS



ULTRAESTRUCTURA



ECP

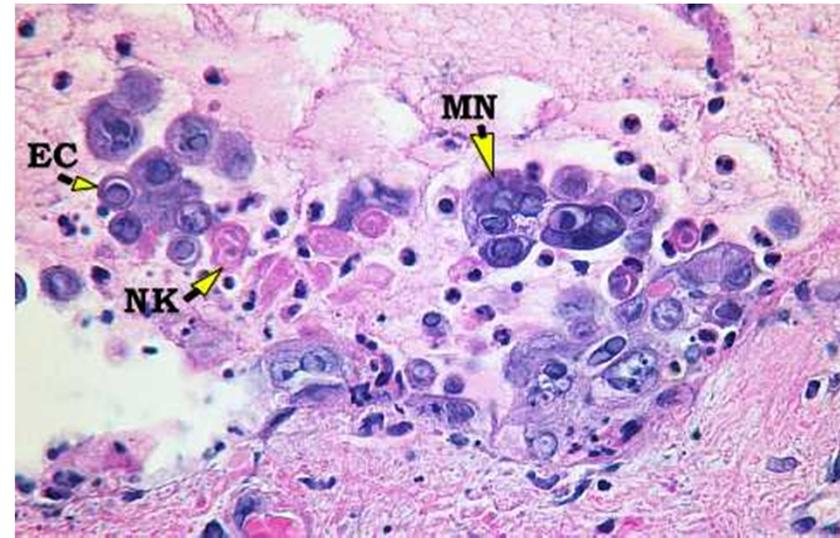
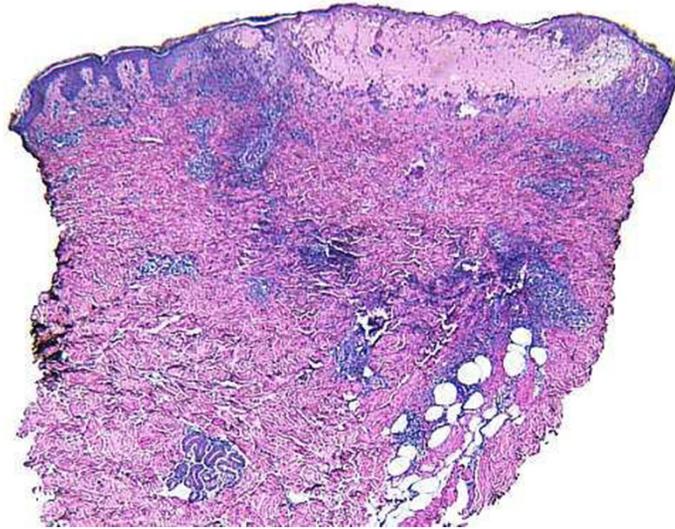
VARICELA: CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

- **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

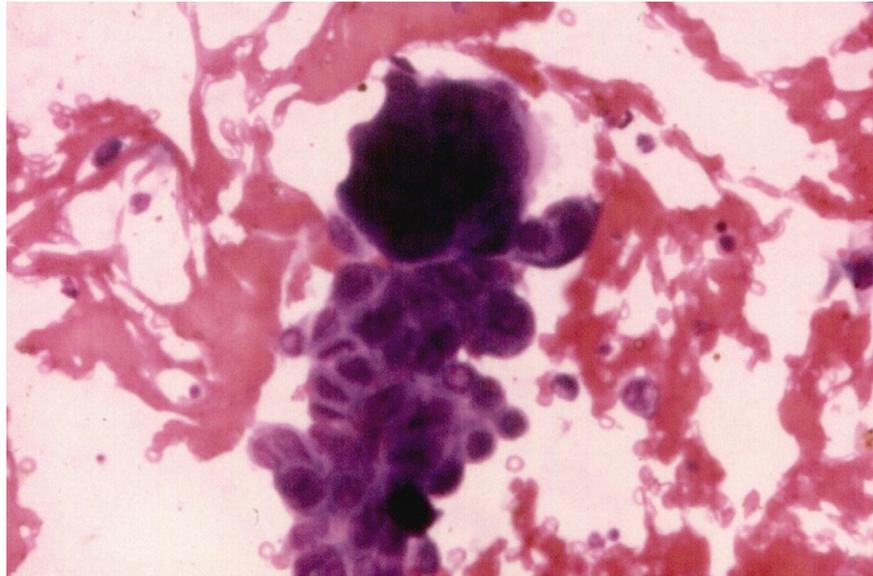
- **ORF 4**
 - **ORF 21**
 - **ORF 29**
 - **ORF 62**
 - **ORF 63**
 - **ORF 66**
-
- **ORF 63 CODIFICA A IE 63, UN POTENTE REPRESOR DE TRANSCRIPCIÓN.**

¿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**