



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

Profesor Titular: Dr. Norberto Sanjuan

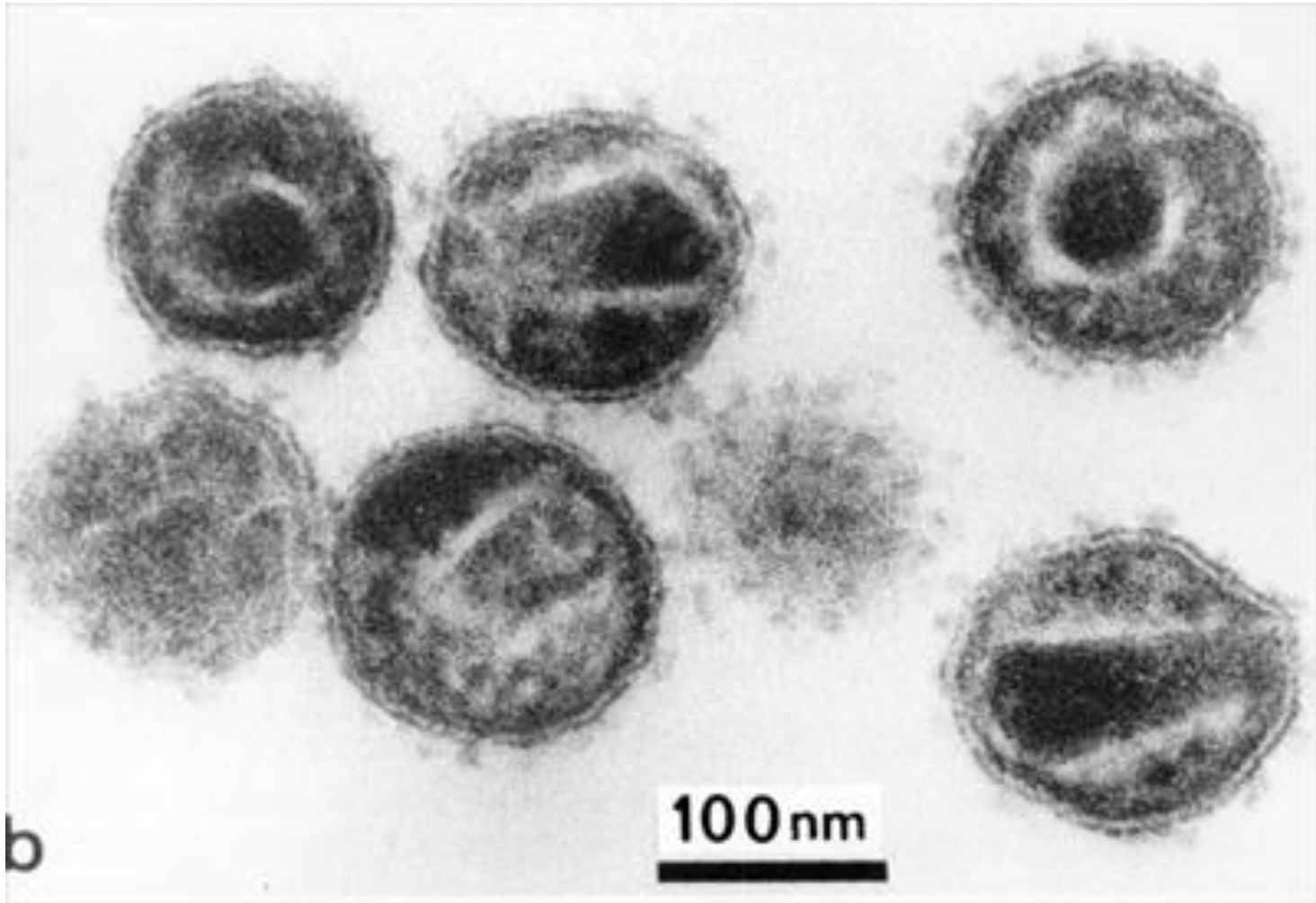
**MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA I
SEMINARIO N° 16:**

**VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA
(HIV)
ROTAVIRUS**

2023

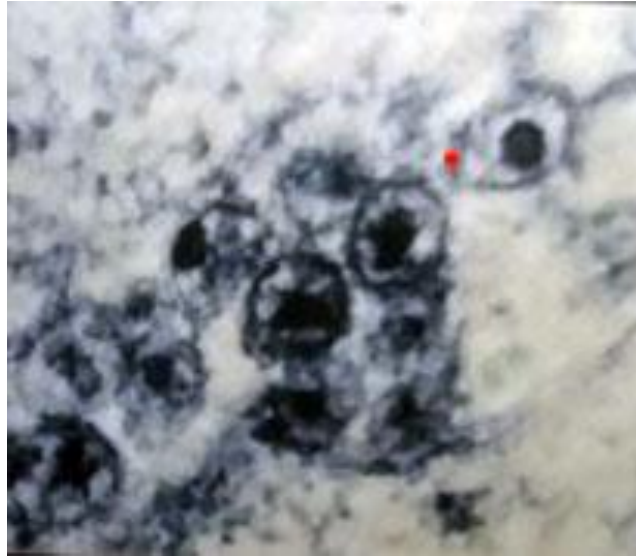
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV)

ULTRAESTRUCTURA



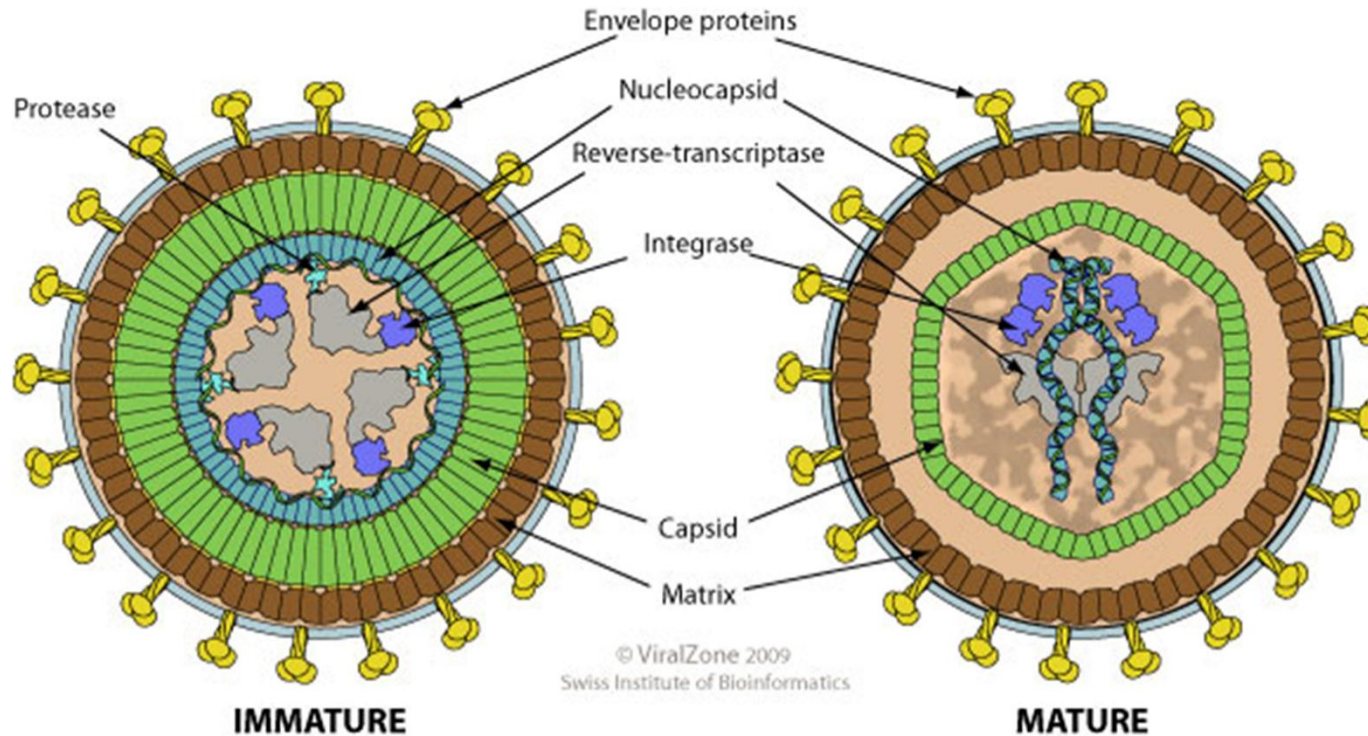
**ESTRUCTURA CORRESPONDIENTE A UN RETROVIRUS
(LENTIVIRUS)**

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. EL PUNTO ROJO INDICA UN VIRIÓN TÍPICO DE UN LENTIVIRUS



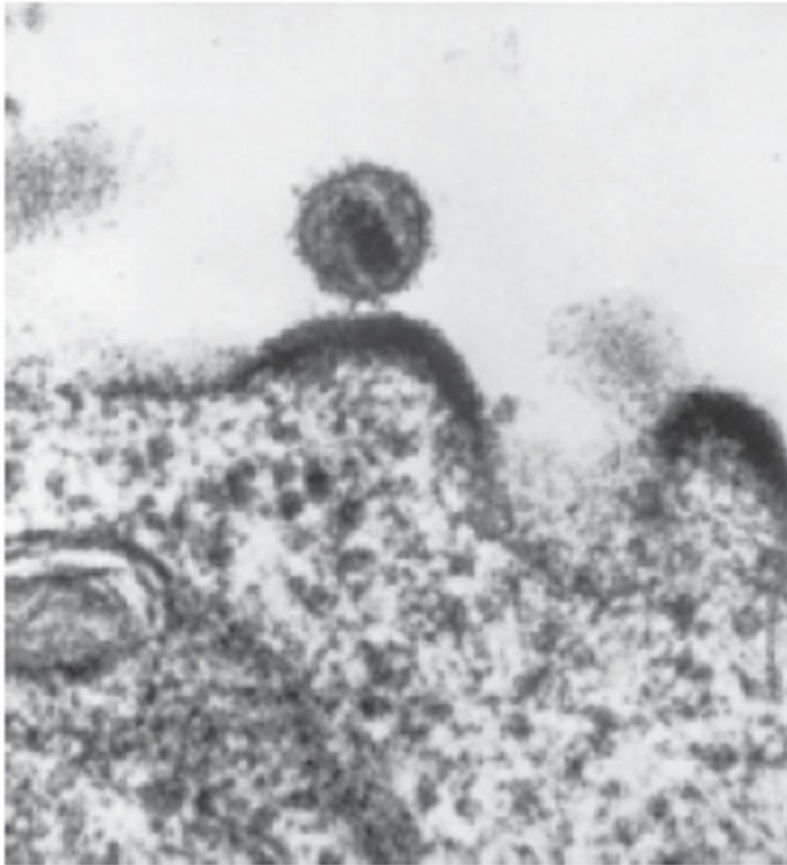
PRIMERA MICROFOTOGRAFÍA ELECTRÓNICA OBTENIDA DEL HIV EN ARGENTINA. SANJUAN, N (circa 1987)

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES



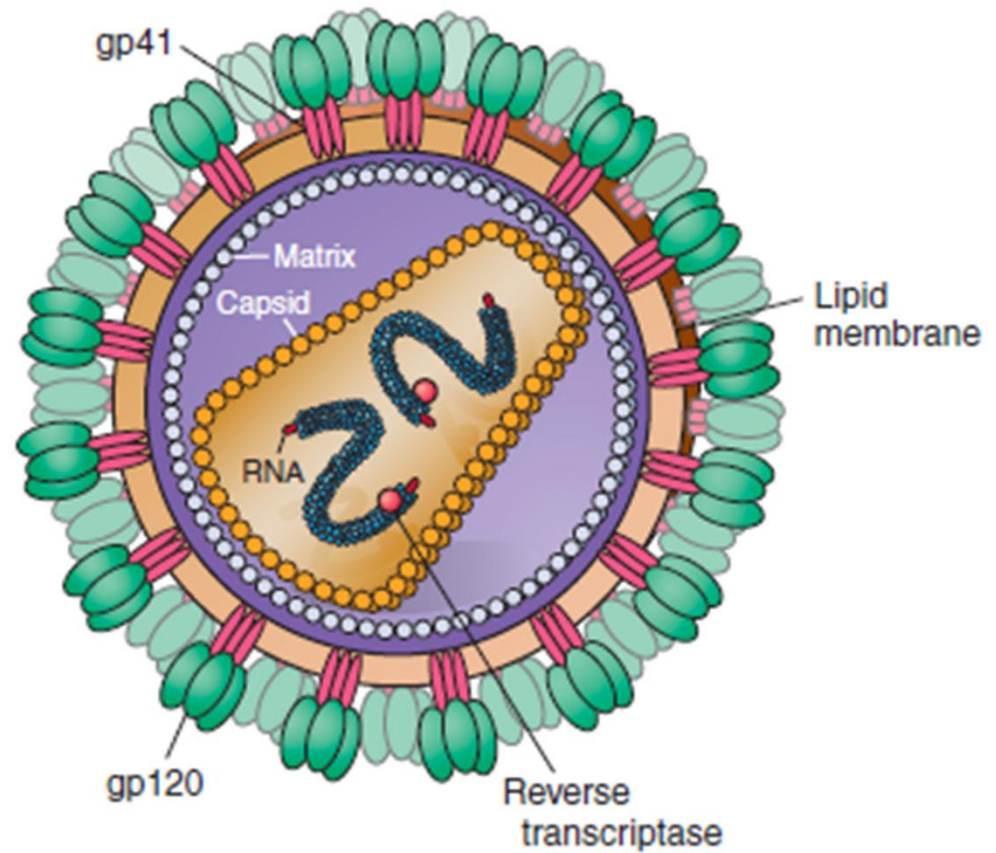
- **Envuelto.** Glicoproteínas Virales: Gp120 Gp41
- **Cápside:** Icosaédrica **Externa:** p17 **Interna:** p24
- **Genoma:** dos cadenas de ARN polaridad positiva
- 10-50 copias de **TRANSCRIPTASA INVERSA**
- Dos ARNt
- 80-100 nm.
- Esférico. Cápside interna (*core*) de forma cónica

ESQUEMA DE LA ULTRAESTRUCTURA



A

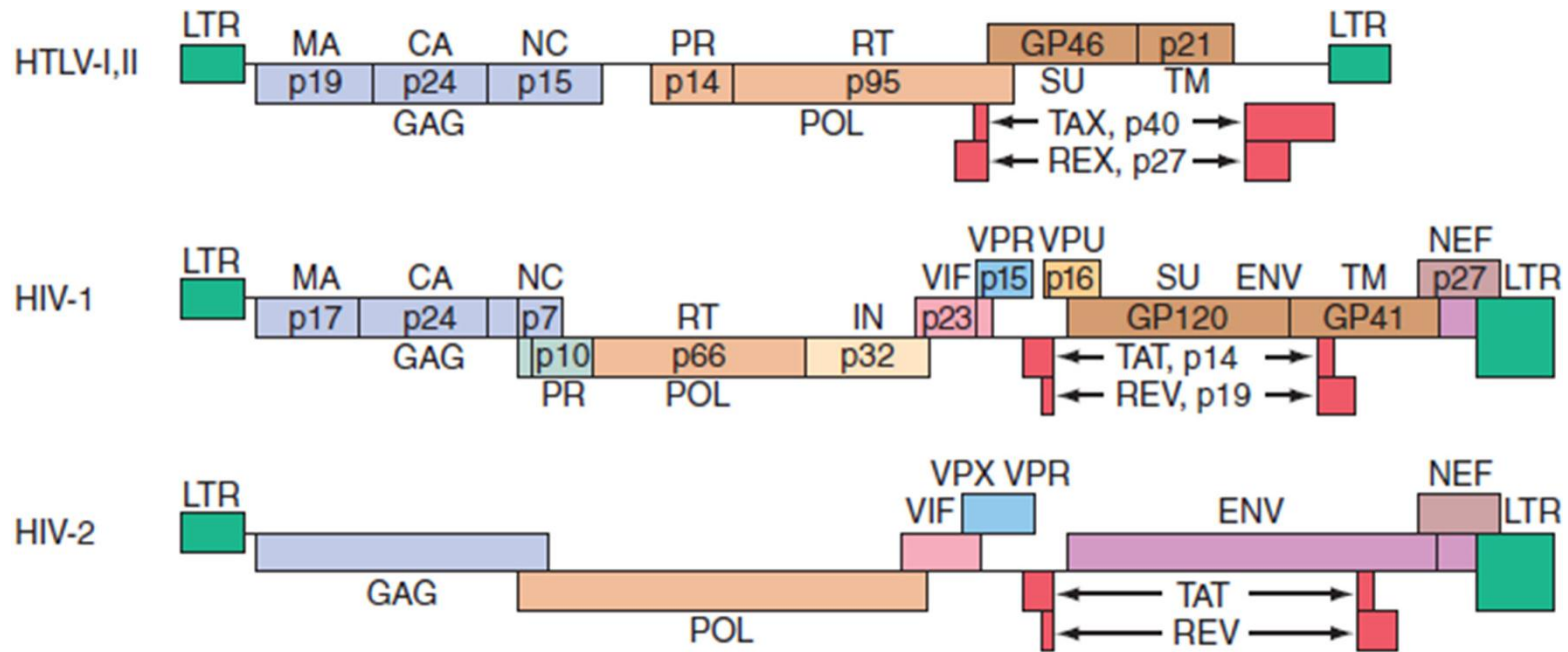
**MICROFOTOGRAFÍA
ELECTRÓNICA**



B

NUCLEOCÁPSIDE ROMBOIDAL

GENOMA



Genes comunes en los Retrovirus:

- **gag:** proteína de cápside, matriz y unión de ácidos nucleicos. **p24**
- **pol:** polimerasa, integrasa, proteasa
- **env:** glicoproteínas de envoltura.
- **LTR:** secuencias promotoras, potenciadoras. Palindrómicas

GLICOPROTEÍNAS DE ENVOLTURA

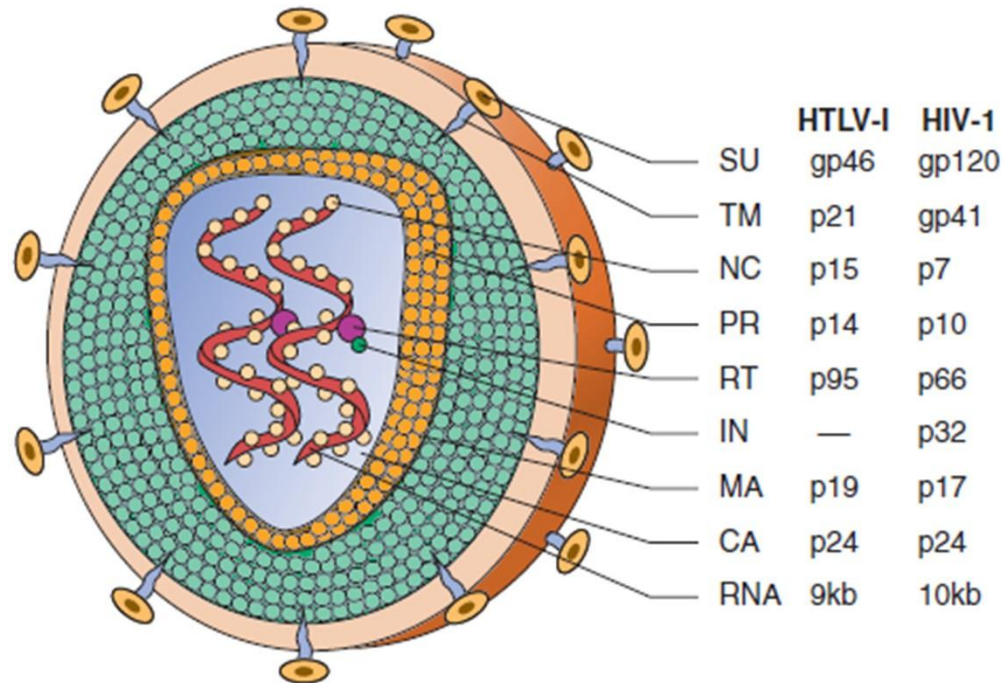
Clivadas de precursor mayor

HTLV

gp62: gp 46 y gp 21

HIV

gp160: gp 41 y gp 120



- **Determina Tropismo viral.**
- **Reconocidas por anticuerpos neutralizantes**
- **La antigenicidad varía durante la infección crónica.**

HIV: TIPOS

Se conocen dos tipos: HIV-1 y HIV-2

Sus genomas poseen 50% de similitud.

El HIV - 1 es el que se encuentra distribuido en todo el mundo. El HIV- 2 se concentra especialmente en el Oeste de África

El HIV – 1 se puede dividir en grupos:

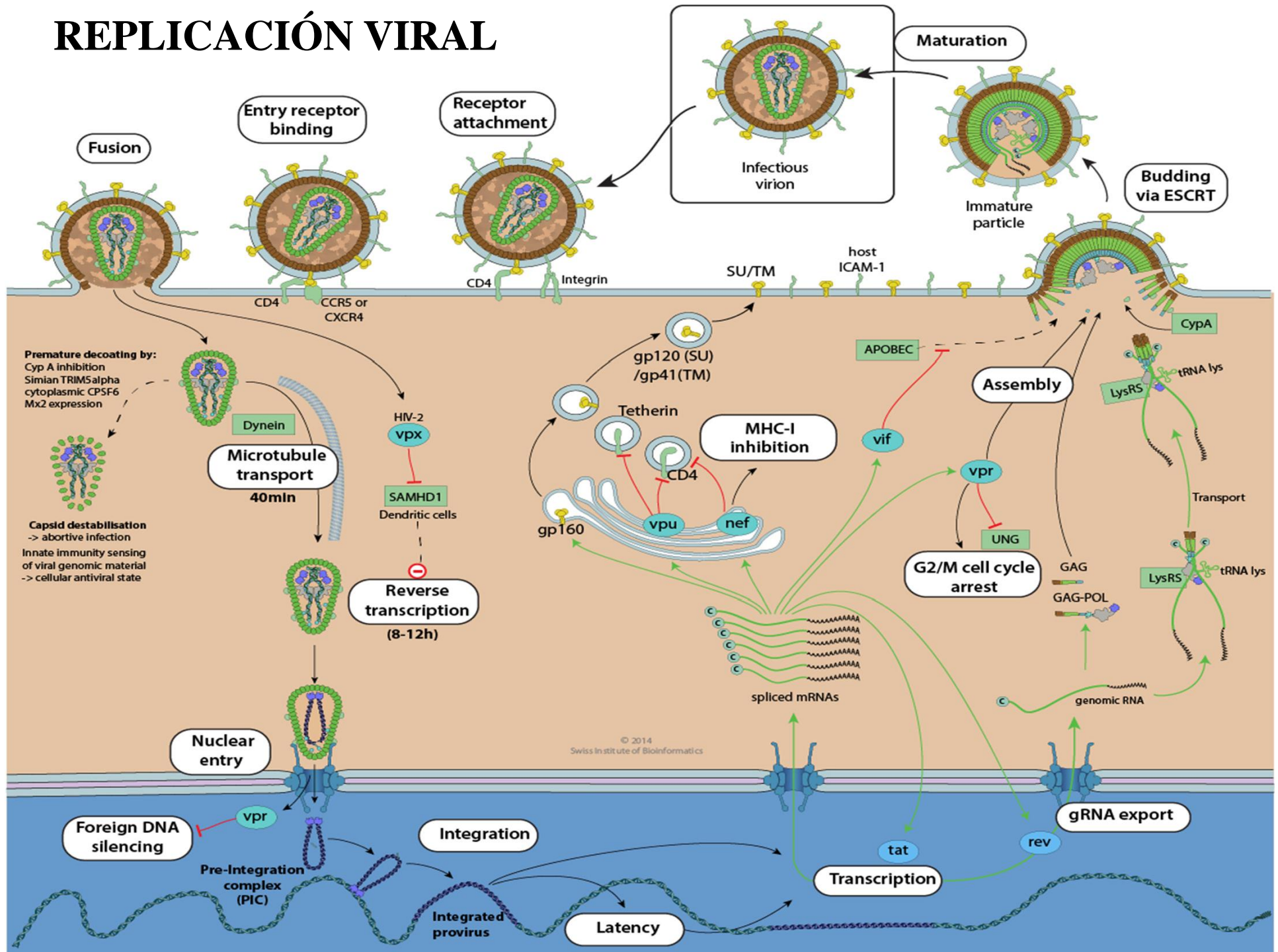
Grupo M; Grupo O y Grupo N

Todos producen el mismo patrón de enfermedad

Los Virus HIV – 1 del Grupo M, son los más frecuentes de hallar. A su vez el grupo M se subdivide en 11 subtipos (de la A –K)

Gran variabilidad y diversidad genética. Generación de *cuasiespecies*

REPLICACIÓN VIRAL



ADSORCIÓN

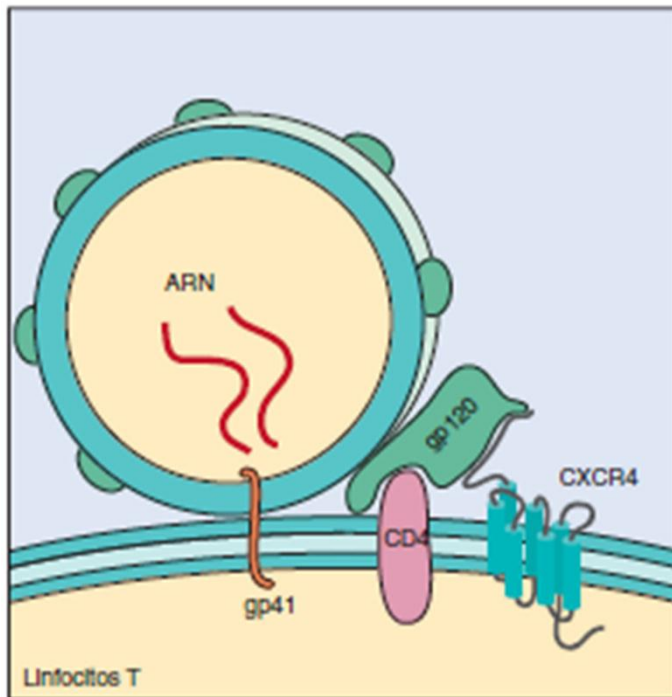
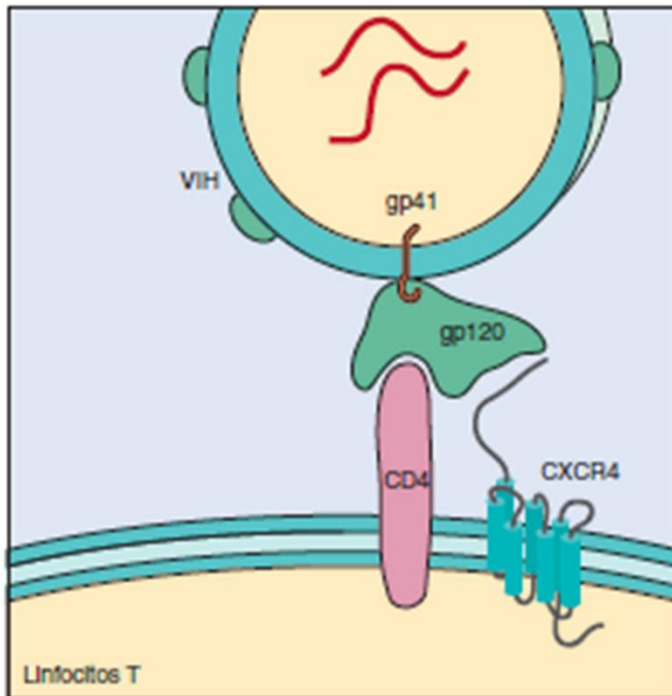
Unión de **gp 120** con la molécula CD4

Tropismo: Linfocitos T CD4⁺, Macrófagos, Células dendríticas mieloides, microglía.

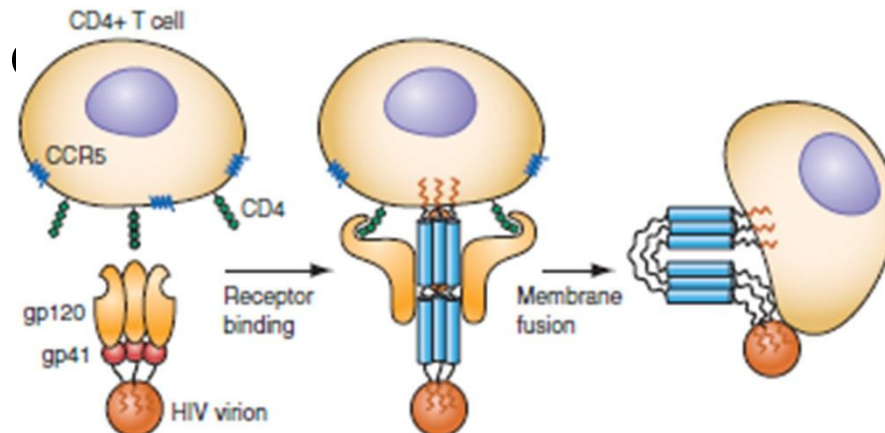
Co-receptor: CCR5 (macrófagos y linfocitos T)

CXCR4 (linfocitos T)

Unión con moléculas co-receptoras.

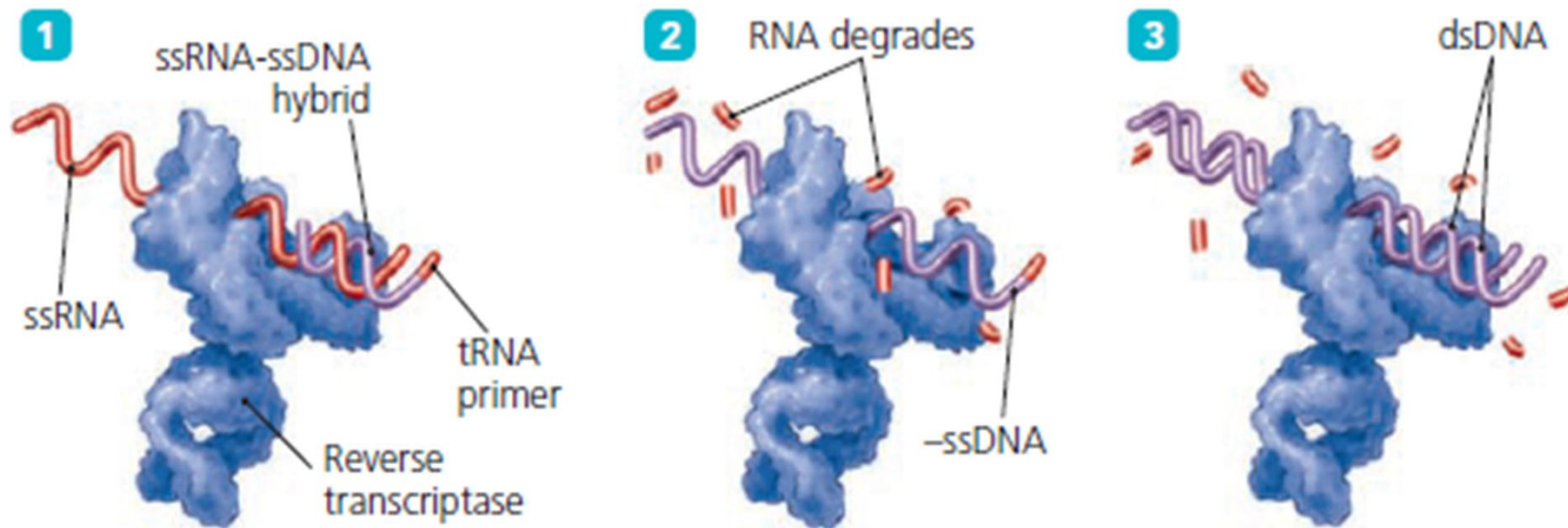


Unión **gp41**, permite la fusión del virión con la célula



SÍNTESIS DE ADN

- Ocurre en el citoplasma
- Transcriptasa inversa: ADN polimerasa ARN dependiente, ADN polimerasa ADN dependiente y ribonucleasa (ARNasa H)
- Generación de hebra negativa de ADN y luego positiva para formar ADN doble cadena € **PROVIRUS**



TRANSCRIPTASA INVERSA

- No posee lectura de prueba
- Esto va a producir una variación en los antígenos (proteínas de envoltura, cápside).
- Al variar los antígenos puede producir variaciones en los virus durante la infección (M-trópicos, T-trópicos, Mixtos).

INTEGRACIÓN GENÓMICA

- Integración del ADN viral al ADN cromosómico
- Integración del virus al genoma: **INTEGRASA**: inserción a cromosoma y transporte
- Integración en células activas (latencia en no activas)
- Unión a través de Secuencias de Consenso (necesarias para hibridación)
- El genoma se debe circularizar para ingresar

TRANSCRIPCIÓN

- Iniciación: unión de factores de transcripción al LTR del 5'
- Transcripción del genoma viral por ARN polimerasa del huésped
- Transcriptos ARN € mensajeros para síntesis de poliproteínas y genomas para incorporarse a viriones

Proteínas reguladoras

Tat: activador de la transcripción.

Rev: regula y promueve el transporte de ARNm.

Proteínas accesorias (virulencia)

Nef: reduce expresión CD4⁺ y CMH I, altera CD3

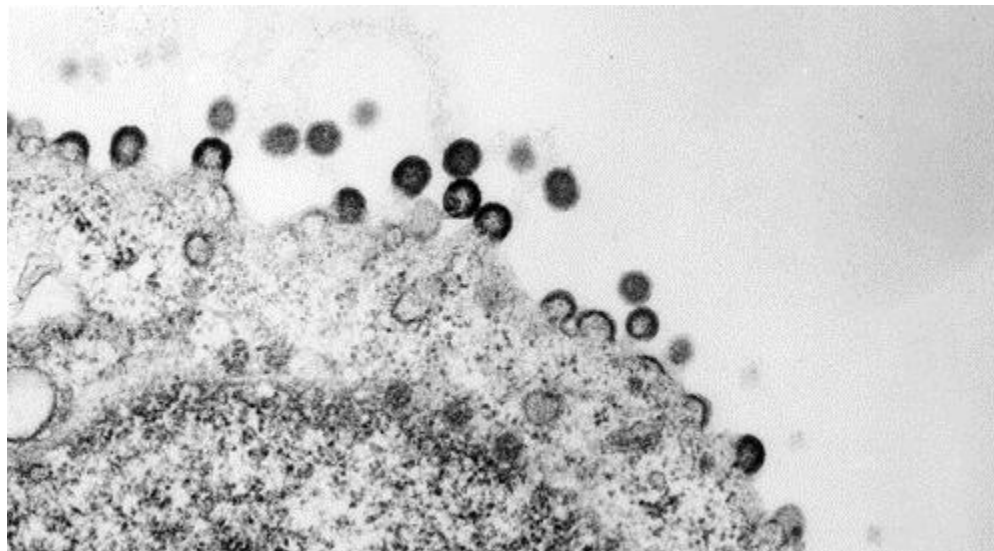
Vif: estimula ensamblaje y maduración.

Vpu: reduce expresión CD4⁺ y estimula liberación de virión

Vpr: transporte de ADN a núcleo.

ENSAMBLAJE Y LIBERACIÓN

- Procesamiento y glicosilación de proteínas de envoltura
- Proteínas virales permiten optimizar los procesos de ensamblaje y liberación
- Liberación: La rápida provoca lisis. La lenta, mantiene la integridad celular.
- Maduración: Las partículas virales son liberadas por proteasa viral
- Se puede transmitir de célula a célula por la formación de células gigantes o sincitios



TRANSMISIÓN

- **Inoculación por sangre:** Transfusiones de sangre y derivados.
Compartir agujas (adictos)
Pinchazo con aguja (personal sanitario)
Agujas de tatuaje.
Agujas de acupuntura
- **Transmisión sexual:** Relaciones sexuales vaginales y anales
- **Transmisión perinatal:** Intrauterina, Periparto, Leche materna.

Vías de NO contagio: Miembros de la familia
Personal sanitario no expuesto a sangre contaminada
Microgotas respiratorias.
Saliva.
Manos, piscinas, baños, objetos, picaduras de insectos.

PATOGENIA

Tropismo: Linfocitos T CD4, Macrófagos y Células dendríticas mieloides.

Por transmisión sexual, ingresa por mucosas.

Inicio de la infección por virus M-trópicos y unión a CD4 y CCR5.

Las células dendríticas incorporan virus (por DC-SIGN o TLR) o el virus es drenado hacia ganglio linfático satélite.

Se inicia la infección a Linfocitos T *naive* y Linfocitos T de memoria centrales (MC)

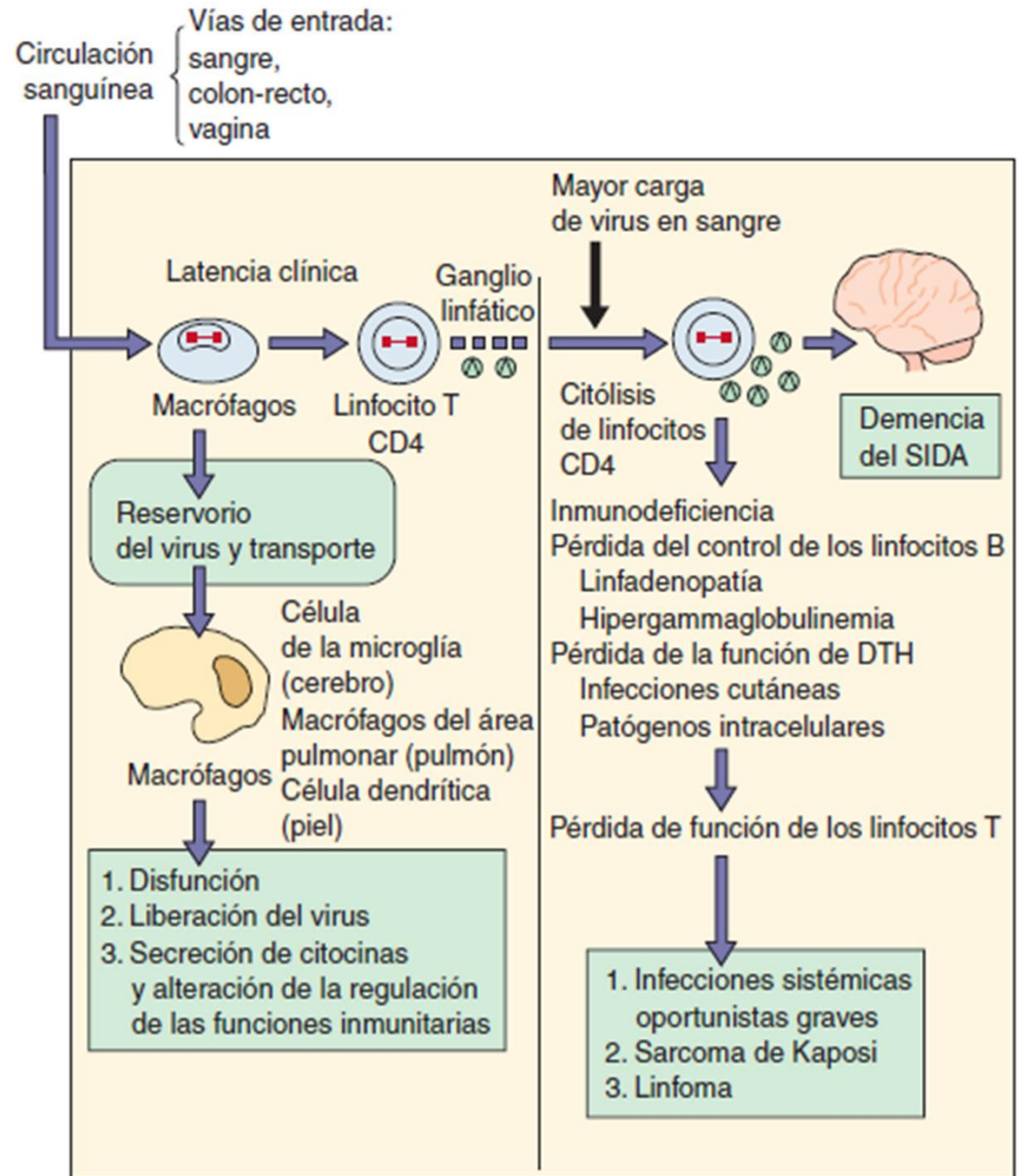
Muerte de Linfocitos infectados: por Linfocitos T CD8⁺ citotóxicos.

Luego aparecen virus T-Trópicos

Efectos citopáticos: acumulación de ADN, aumento de permeabilidad, formación de sincicios, inducción de apoptosis.

PATOGENIA

- **T-Trópicos: Infección Lítica** en Linfocitos TCD4⁺
- **M- Trópicos: Infección persistente** en Macrófagos y células dendríticas.
- **Depleción Linfocitos TCD4⁺:** Inmunosupresión, Infecciones oportunistas.
- **Daño SNC.**



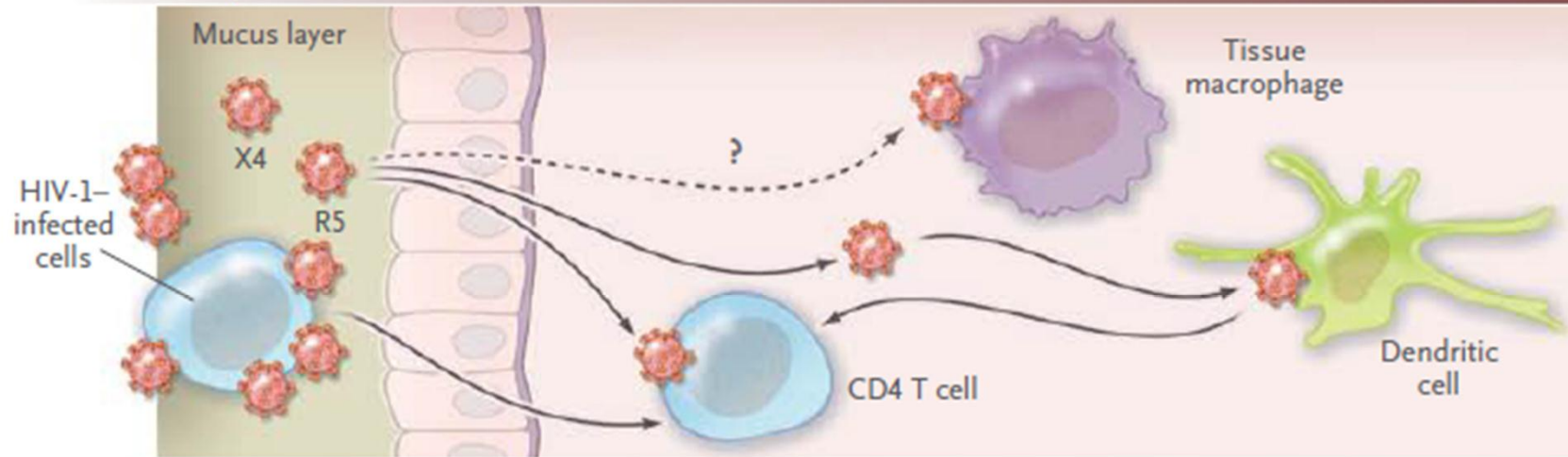
INGRESO DEL VIRUS POR MUCOSAS (3 VÍAS):

- Ingreso por microtraumatismos, que producen disminución de las uniones estrechas intercelulares.
- El HIV es captado por pseudópodos de las células dendríticas mieloides en la mucosa (Receptor principal: DC-SIGN). **Esta es la vía más eficiente.**
- El virus es captado por células epiteliales de la mucosa (receptores TLR).

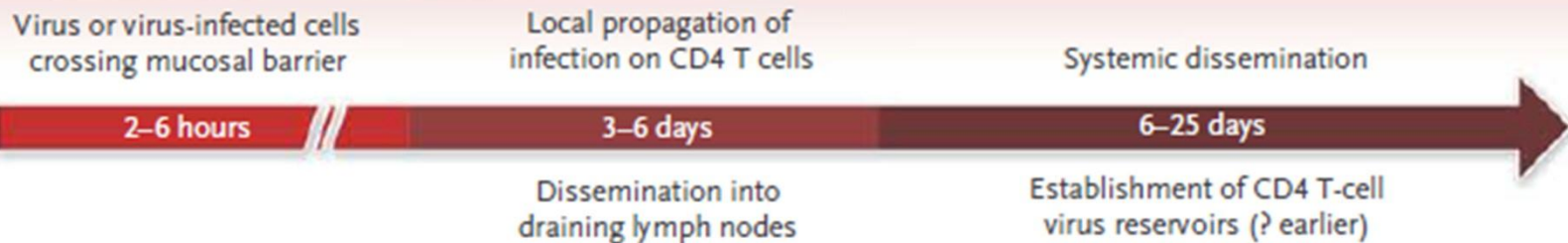
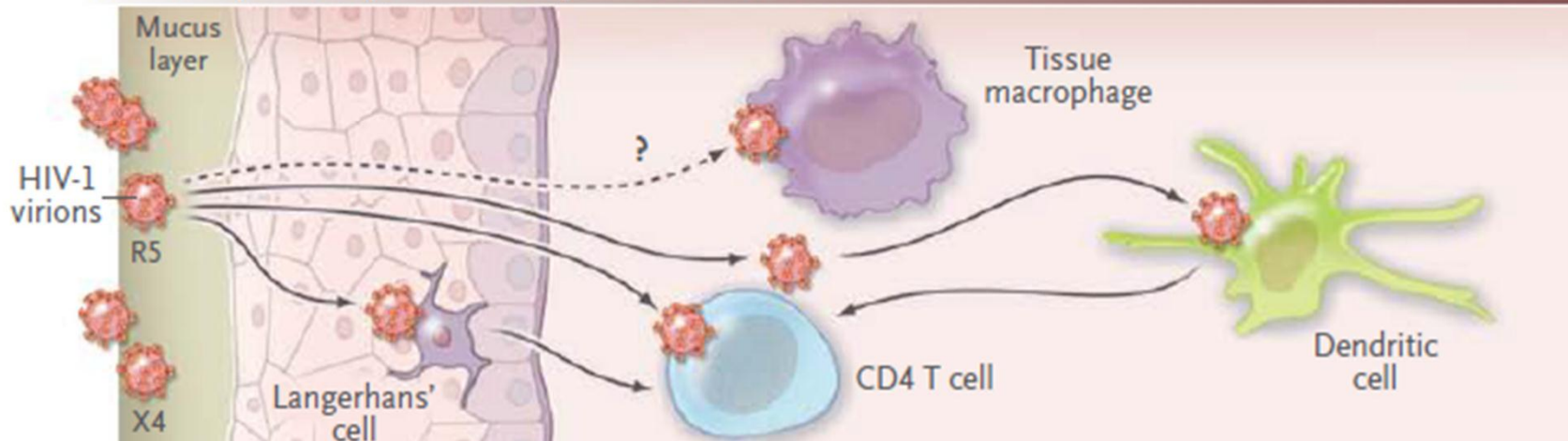
El virus es transportado por las células dendríticas (o drenado por vía linfática) hacia el ganglio linfático satélite más cercano.

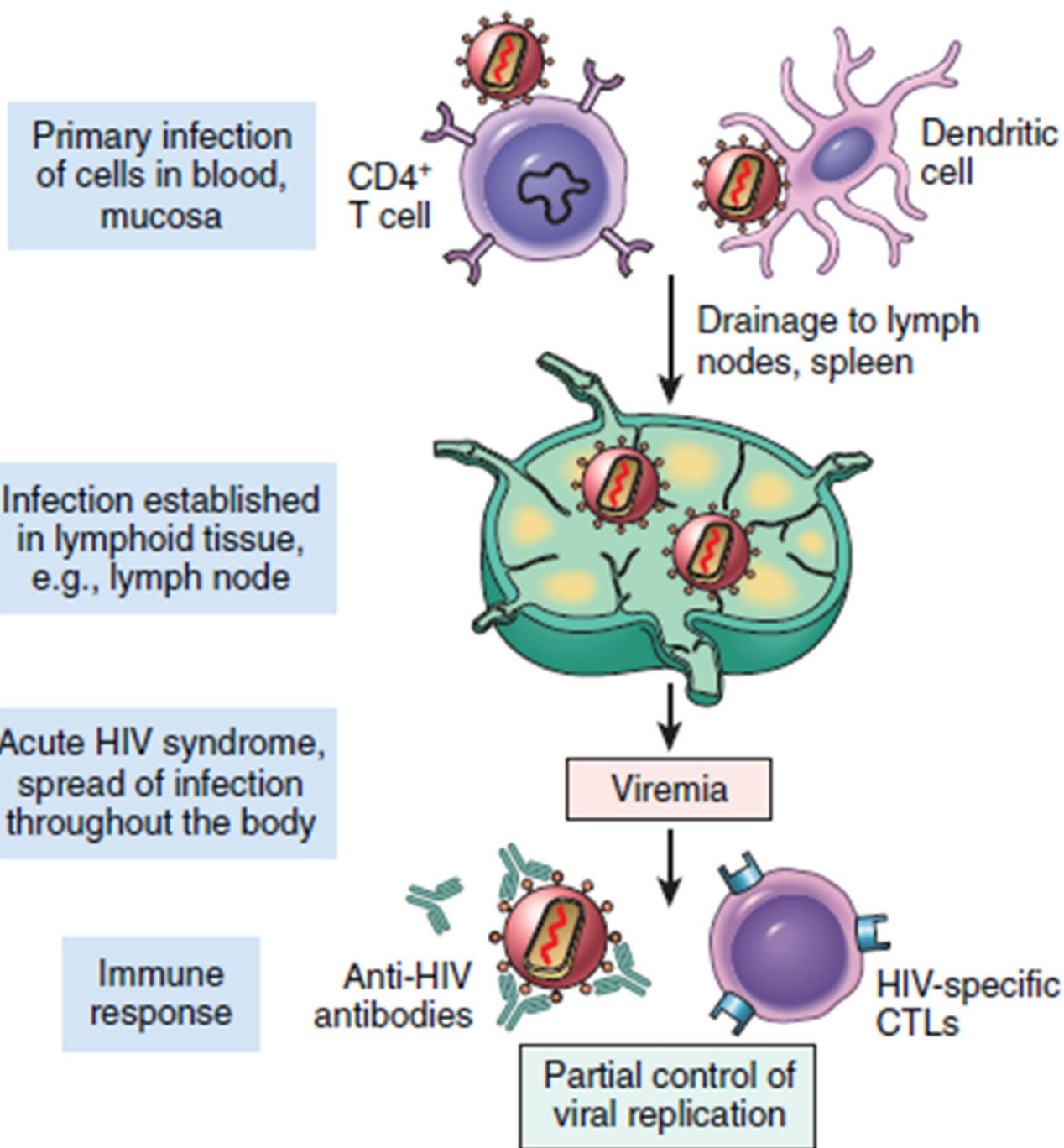
En el ganglio linfático, puede iniciar la infección a los Linfocitos TCD4 *naive*

Columnar epithelium in rectum and endocervix

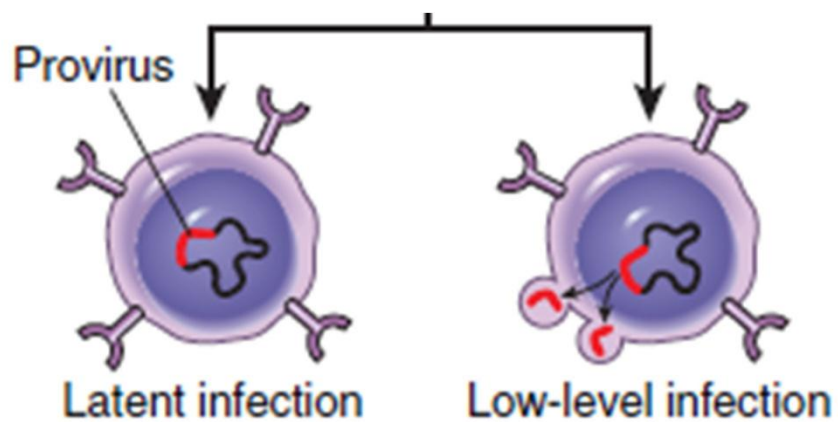


Stratified squamous epithelium in vagina and ectocervix

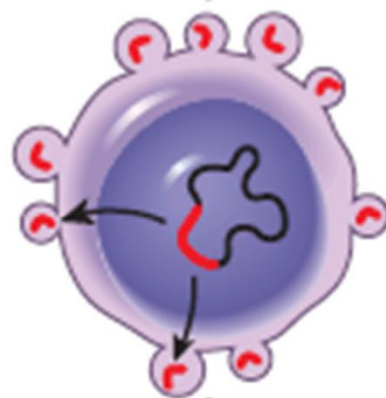




Clinical
latency



Other
microbial
infections;
cytokines
(e.g., TNF)



Extensive viral
replication and
CD4⁺ cell lysis

AIDS

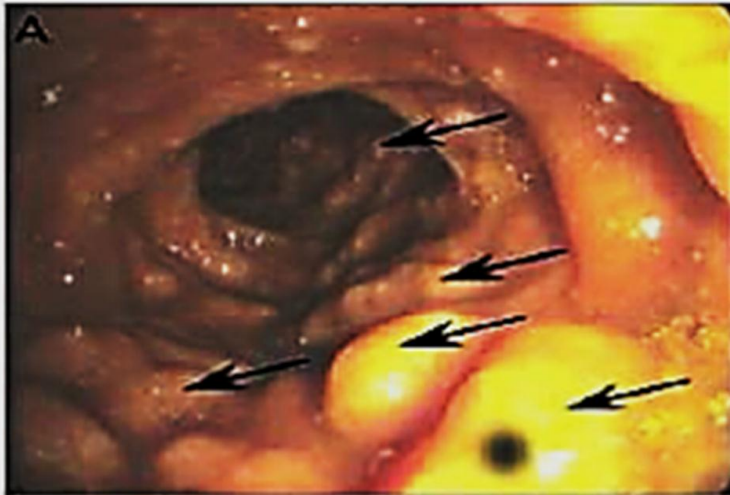
Destruction of lymphoid tissue:
depletion of CD4⁺ T cells

- Al invadir los ganglios linfáticos el virus puede iniciar su replicación o permanecer en forma latente.
- Luego el virus alcanza la circulación: **VIREMIA**
- Esta etapa puede estar acompañada de síntomas inespecíficos.
- El virus inicia la destrucción del Tejido linfoide asociado a la mucosa del tubo digestivo (GALT). Este tejido contiene muchos linfocitos T CD4 efectores y Linfocitos T CD4 de memoria.
(Enteropatías por flora comensal)
- Luego el virus realiza latencia en ganglios linfáticos y allí replica.
- Los Macrófagos pueden funcionar como reservorios del virus.
- El Sistema Nervioso Central (Neuroglia) funciona como reservorio (sitio restringido para el sistema inmune).

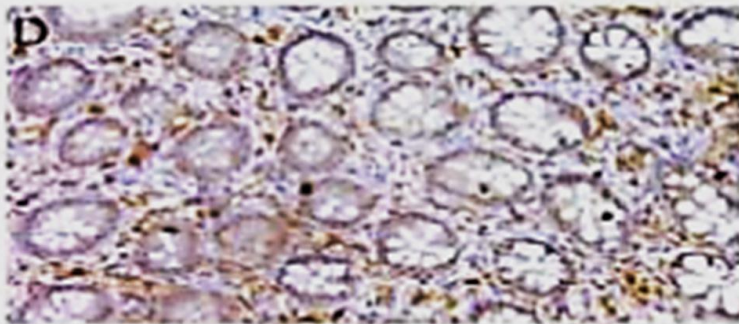
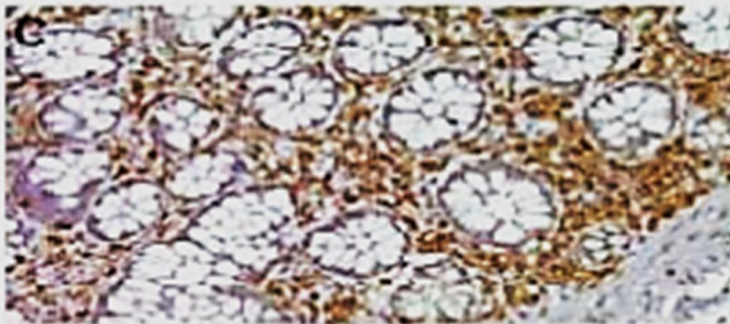
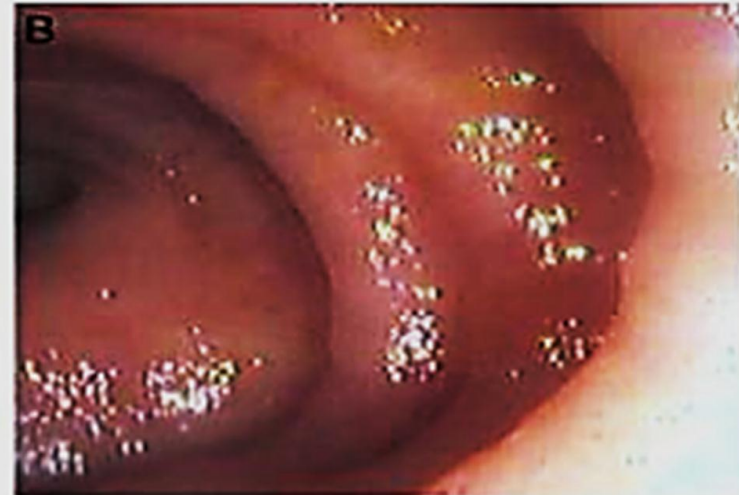
PATOLOGÍA

Daño en GALT

HIV-



HIV+



Brenchley et al, JEM 200: 749 (2004)

PATOLOGÍA

Ganglios Linfáticos

- Primeras 2 semanas € depleción 90% de LT CD 4 del GALT € disrupción de la mucosa
- Hiperplasia folicular linfoide y proliferación endotelial € adenopatías
- En estadios avanzados € deterioro de la arquitectura folicular

Sistema Nervioso Central

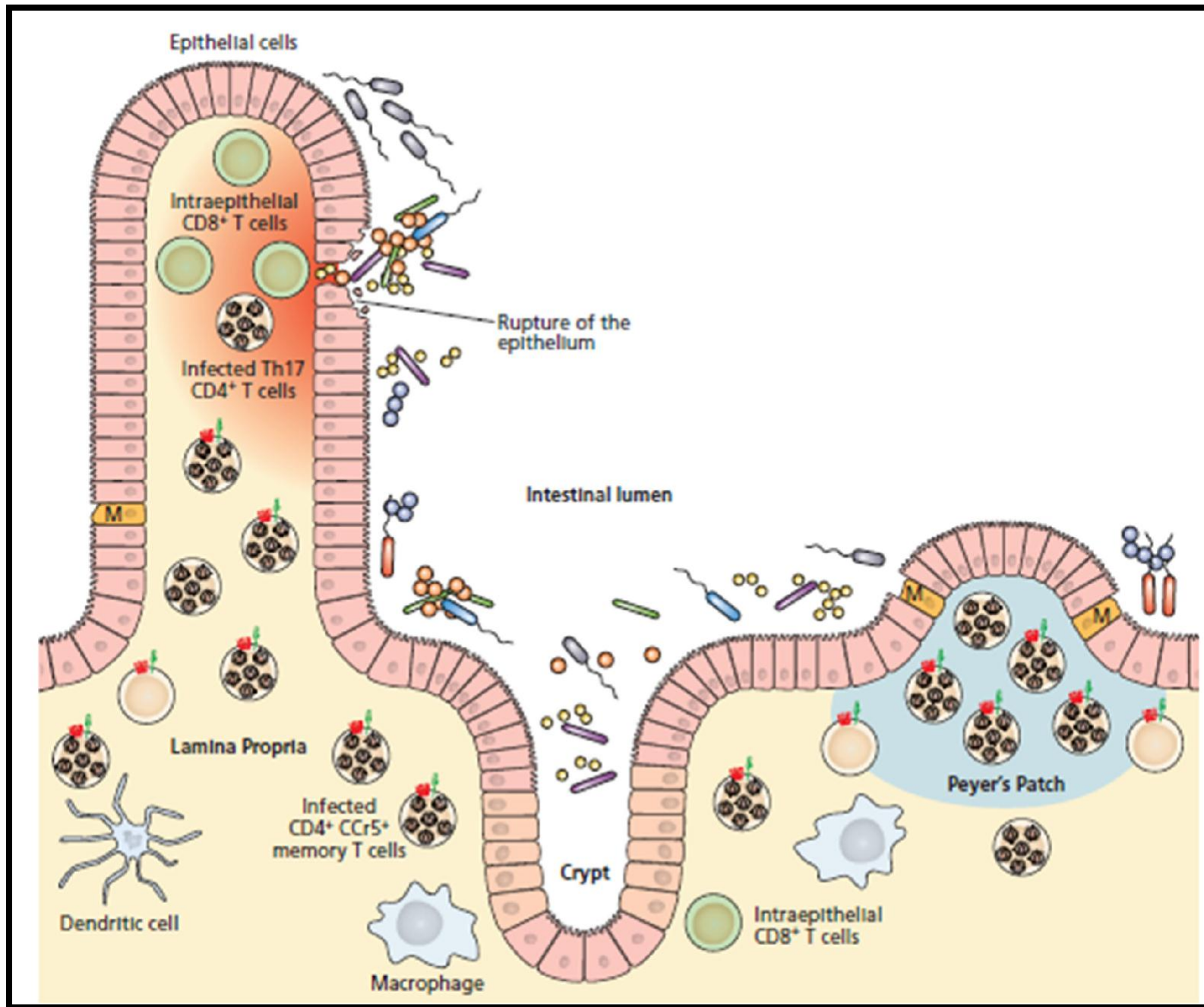
- Infección a macrófagos y microglia. Generación de respuesta inflamatoria tóxica
- Daño a neuronas y astrocitos por liberación de productos tóxicos (no directo)

Aparato digestivo

- Disrupción de la barrera por daño al GALT € diarrea y malabsorción € malnutrición y pérdida de peso. Asociación de enfermedades oportunistas

Otros órganos

- Daño al parénquima pulmonar y al tejido cardíaco por proteínas virales
- Daño renal € injuria del endotelio glomerular o depósito de inmunocomplejos
- Aislamiento en el tracto genitourinario y las glándulas mamarias



Sistema Hematopoyético:

- Anemia (producción disminuida o aumento de la destrucción de eritrocitos), Trombocitopenia (reducción vida media plaquetaria y aumento del atrapamiento). Leucoitopenia
- Causas: infección en células CD34⁺, infección de células del estroma medular, infección de células endoteliales (disminución de la producción de factores de crecimiento), alteración en actividad de telomerasa de células infectadas

Sistema Inmunológico:

Población celular	Anormalidad
Linfocitos TCD4 ⁺	Pérdida. Disminución de proliferación, síntesis IL-2, células de memoria
Linfocitos TCD8 ⁺	Disminución: proliferación específica, actividad citotóxica
Linfocitos B	Activación policlonal, Hipergamaglobulinemia, síntesis autoAC
Macrófagos	Disminución quimiotaxis, actividad CPA y síntesis de IL-1
Células dendríticas	Disminución de número y síntesis citoquinas, habilidad de CPA

Adaptación, VIH y patogénesis del SIDA, Levy J.

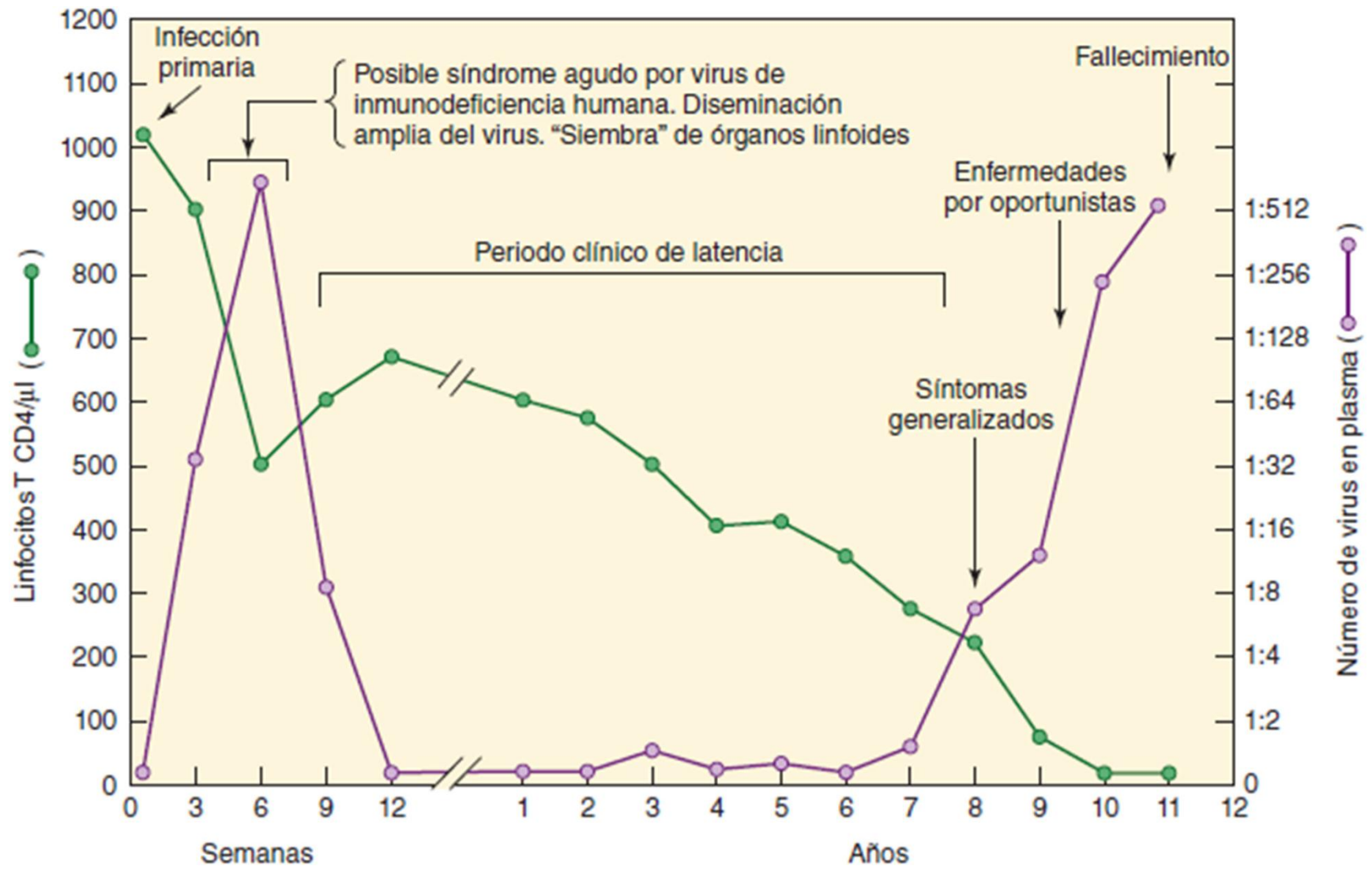
RESPUESTA INMUNE

- Restringe y contribuye a patogenia.
- Control de la infección por células de la inmunidad innata: Células dendríticas plasmacitoides y células NK (*Natural Killer*). Síntesis de IFN γ (Interferón gamma) e Interleucinas (IL-12, IL-15, IL-18).
- Control de la infección a cargo de Linfocitos T CD8. Inicio en pico de viremia. Producen la muerte de células infectadas vía mecanismos físicos directos (FAS/FASL, Granzimas/Perforinas) y síntesis de citoquinas (TNF α , IL-2).
- Los Ac (anticuerpos) neutralizantes aparecen a las 3-4 semanas post-infección. Dirigidos contra las glicoproteínas de la envoltura del virión.
- Los linfocitos T CD4 están comprometidos para realizar su función normal. Sólo producen la «ayuda» hacia los otros mecanismos de inmunidad.

EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

- Evasión de la respuesta inmune innata
- Evasión de la respuesta intracelular. Ej: factor Vif con sistema APOBEC3G
- Principalmente se origina por la inmunodeficiencia T CD4 que genera el virus.
- Disminuye la activación de los T CD8 (al descender la población T CD4).
- Disminuye la síntesis de anticuerpos por depleción de los centros germinativos en el MALT, y por la disminución de la población T CD4.
- Los Anticuerpos neutralizantes específicos contra las glicoproteínas virales sólo son eficientes por un determinado tiempo. El virus puede alternar la antigenicidad de las glicoproteínas de superficie.
- El HIV disminuye los niveles de CMH I y CMH II (complejo mayor de histocompatibilidad) y sus propiedades inmunes

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR HIV



PRIMOINFECCIÓN:

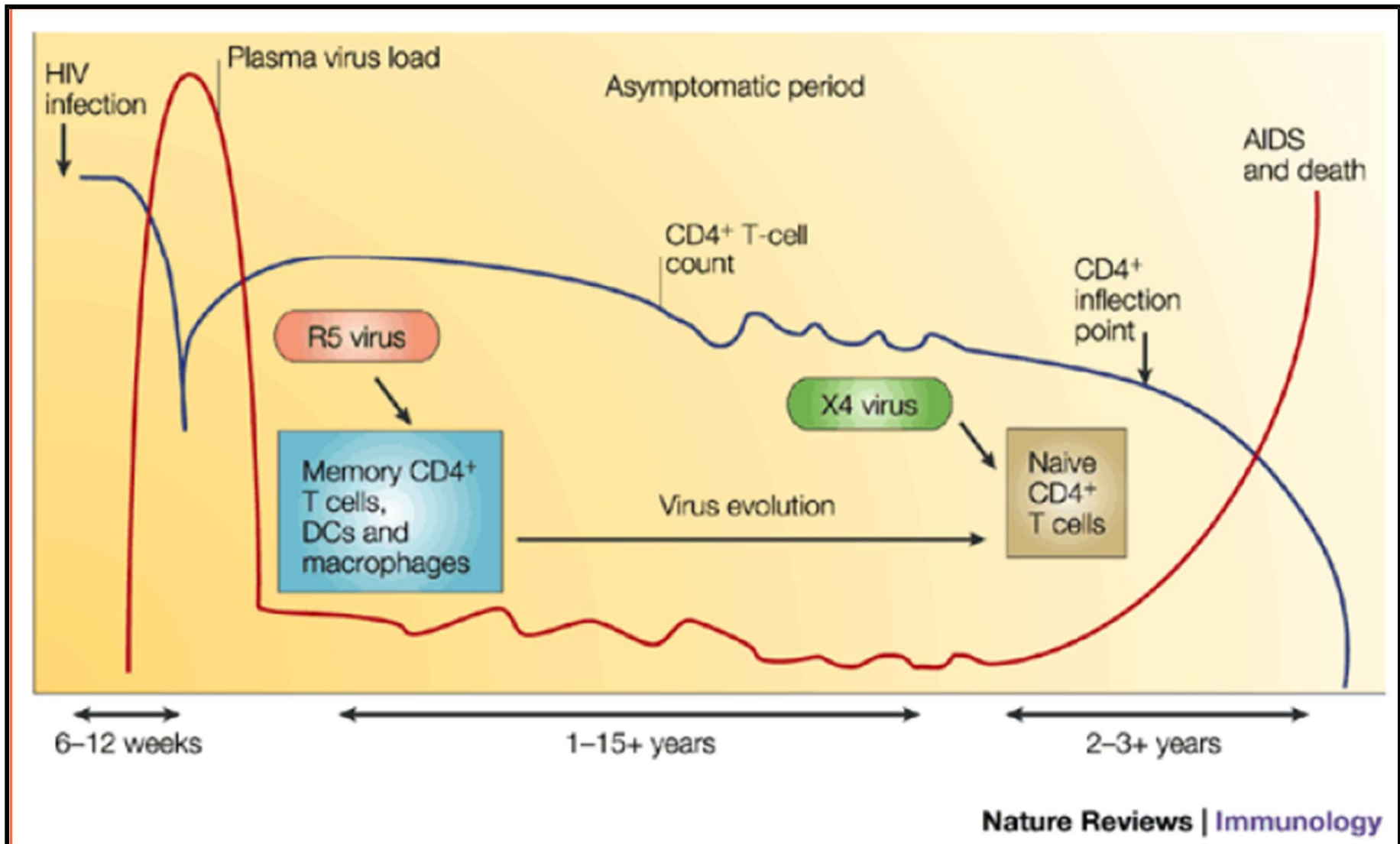
- Viremia con niveles muy elevados (Pico de carga viral) . Pueden aparecer síntomas inespecíficos en el 10 – 20% de los pacientes infectados
- Depleción de Linfocitos TCD 4
- Puede aparecer una inmunodeficiencia pasajera en el transcurso.
Duración: 2 – 3 semanas

FASE DE LATENCIA CLÍNICA

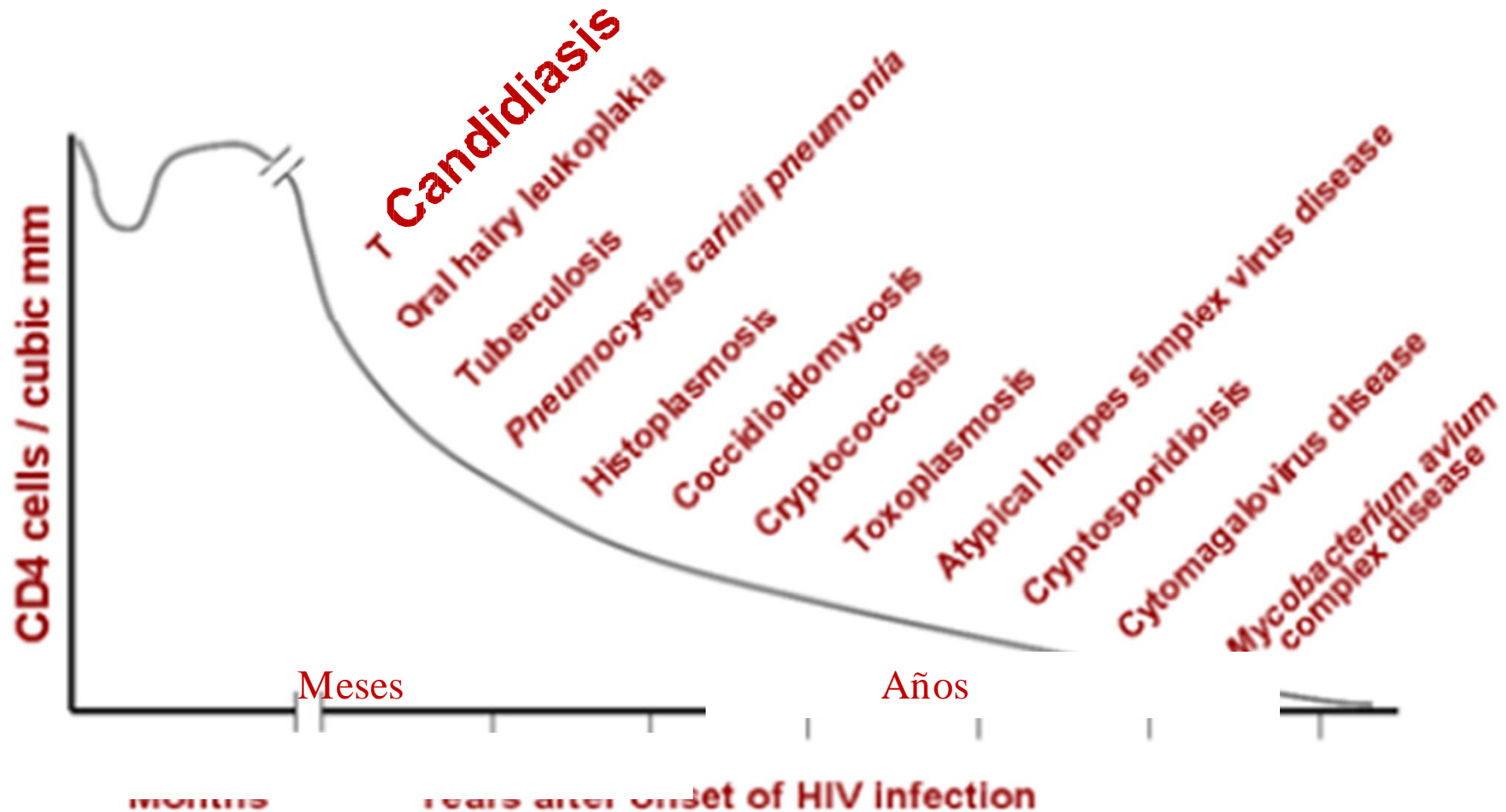
- Replicación elevada del virus, pero con carga viral disminuida. El virus se replica intensamente en los órganos linfoides secundarios
- Período de «set point», los linfocitos T CD8 mantienen la carga viral en bajos niveles y mantenidos por años. Los linfocitos T CD 4 se encuentran en bajo numero, pero estables por un tiempo
- Aparición de los Ac neutralizantes, inicialmente contra p24 y luego para las glicoproteínas de superficie
- No se producen trastornos clínicos. Es una etapa variable y depende de los pacientes. Duración: 8 – 10 años

SIDA:

- Estadio final de la historia natural por la infección del VIH
- Rápido y grave descenso de los niveles de Linfocitos T CD4.
- Aumento de la carga viral sin control por la falta de respuesta inmune.
- Aparición de las enfermedades marcadores del síndrome



COMPLICACIONES INFECCIOSAS



La aparición de enfermedades, depende de la disminución de los niveles de Linfocitos TCD4 por el daño que genera la carga viral de VIH.

HIV y CÁNCER

- Neoplasias asociadas a la desregulación del sistema inmune
- Los niveles altos de liberación de citoquinas promueven la proliferación de células no infectadas y la angiogénesis

Sarcoma de Kaposi

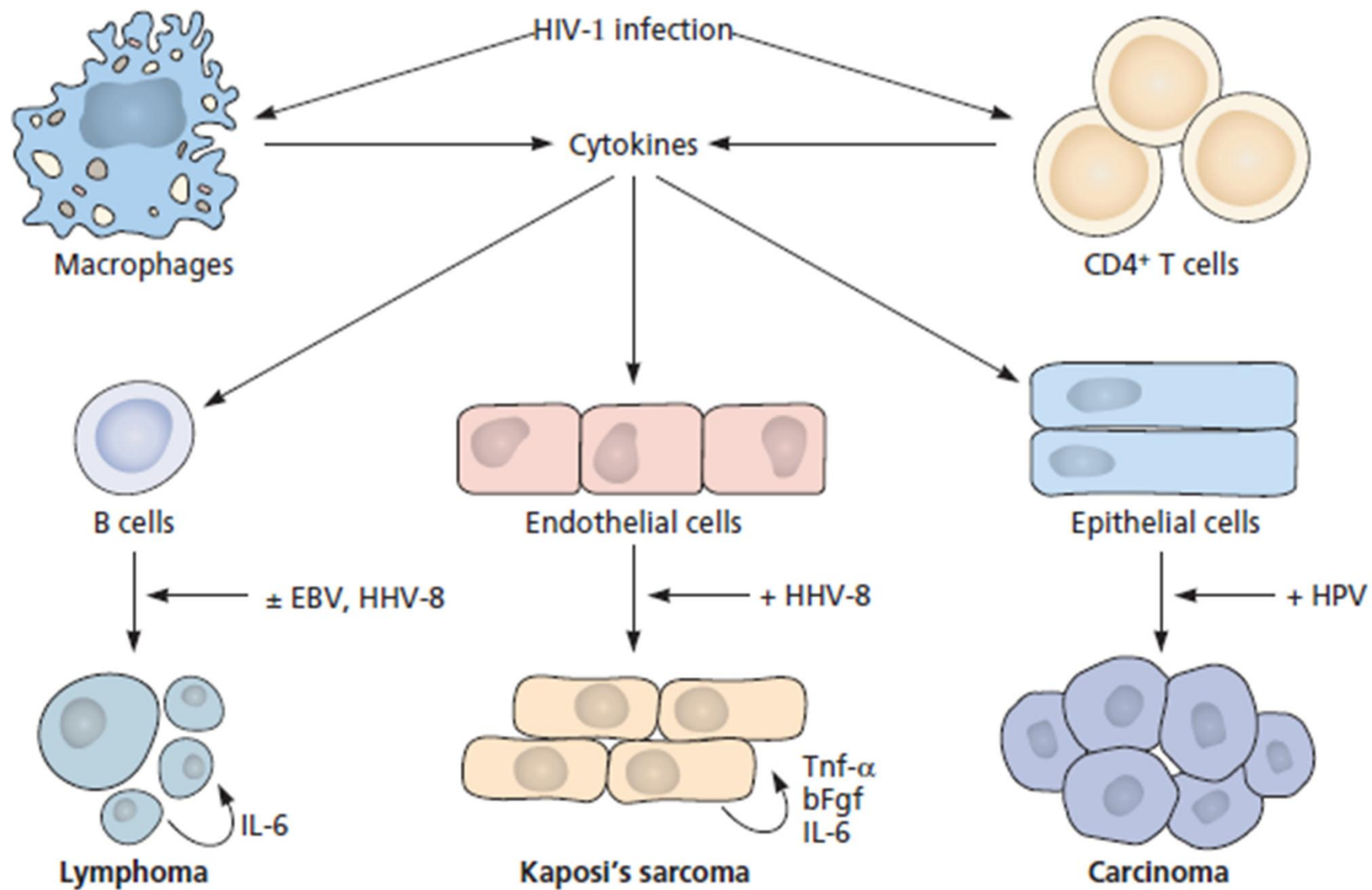
- Vinculado con HSV – 8
- El regulador Tat (del HIV) promueve la proliferación de células infectadas por HSV – 8
- Asociado a la inmunodeficiencia causada por HIV – 1

Linfomas

- Mayor riesgo de aparición comparada con la población no infectada
- Vinculados con HSV – 8 y EBV
- Asociados a falta de apoptosis de Linfocitos B (destrucción de células dendríticas foliculares, infección por EBV)

Carcinomas Anogenitales

- 3 veces más frecuente que en población no infectada
- Vinculados con la infección del HPV (16 y 18)



EPIDEMIOLOGÍA

- 33.2 millones de infectados (OMS): 2.5 millones de niños infectados
- 90% de pacientes viven en países en vías de desarrollo.
- 6.850 casos nuevos por día (más en mujeres).
- 20 millones de personas han fallecido desde 1981.



FIGURE 44-7 Adults and children estimated to be living with HIV/AIDS, by continent or region, as of December 2009, totaling 33.3 million. It is estimated that about 1.8 million people worldwide died of HIV/AIDS in 2009. (Data from the Joint United Nations Program on HIV/AIDS.)

EPIDEMIOLOGÍA EN ARGENTINA

110.000 PERSONAS CON VIH EN ARGENTINA



6.000
CASOS NOTIFICADOS POR AÑO



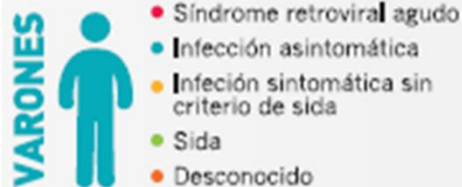
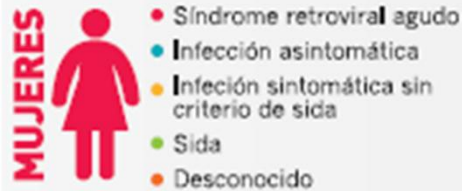
TRANSMISIÓN VERTICAL



MEDIANA DE EDAD DE DIAGNÓSTICO



ESTADÍO CLÍNICO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO



CANTIDAD DE PERSONAS EN TRATAMIENTO

60.000



PREVALENCIA

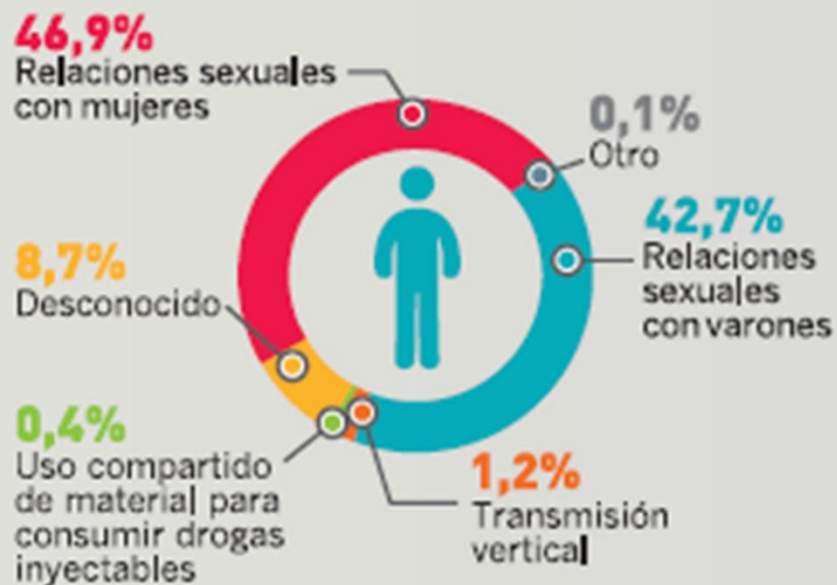


*Muestra de trabajadoras sexuales que no comprende mujeres en situación de prostitución

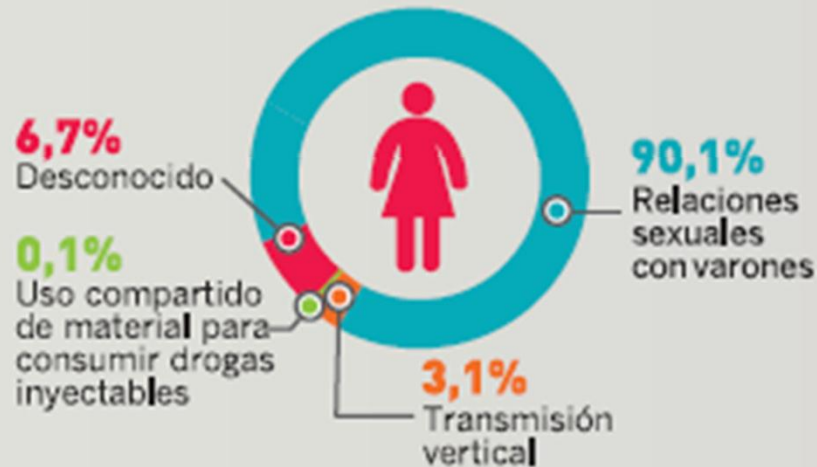
3,4

DEFUNCIONES POR SIDA POR CADA 100.000 HABITANTES (2013)

VÍAS DE TRANSMISIÓN EN VARONES (2011-2013)



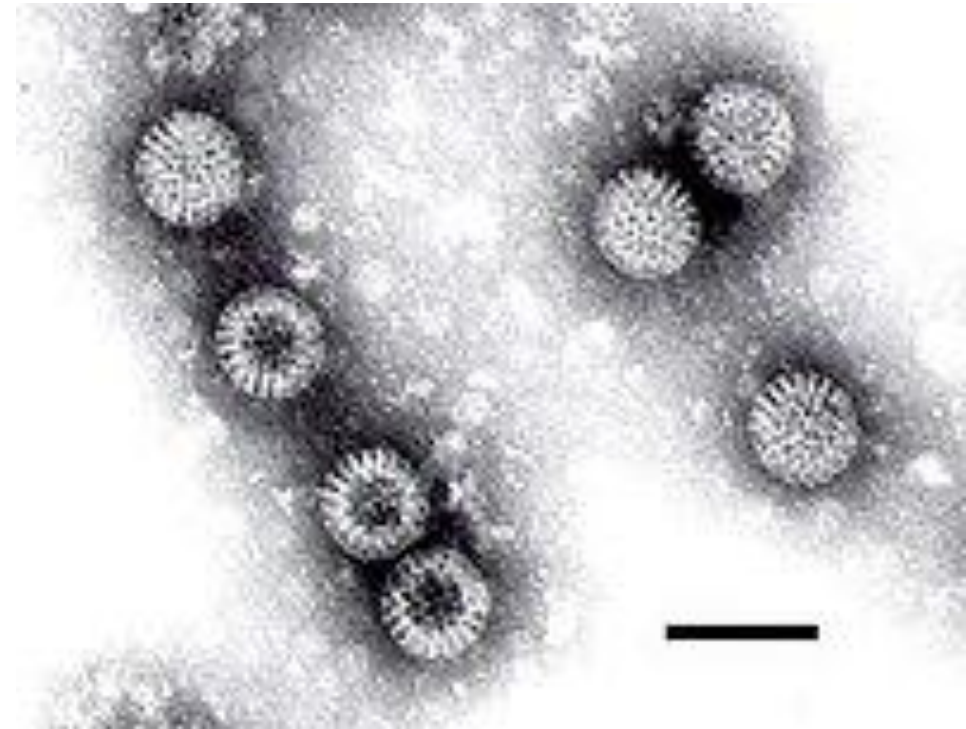
VÍAS DE TRANSMISIÓN EN MUJERES (2011-2013)



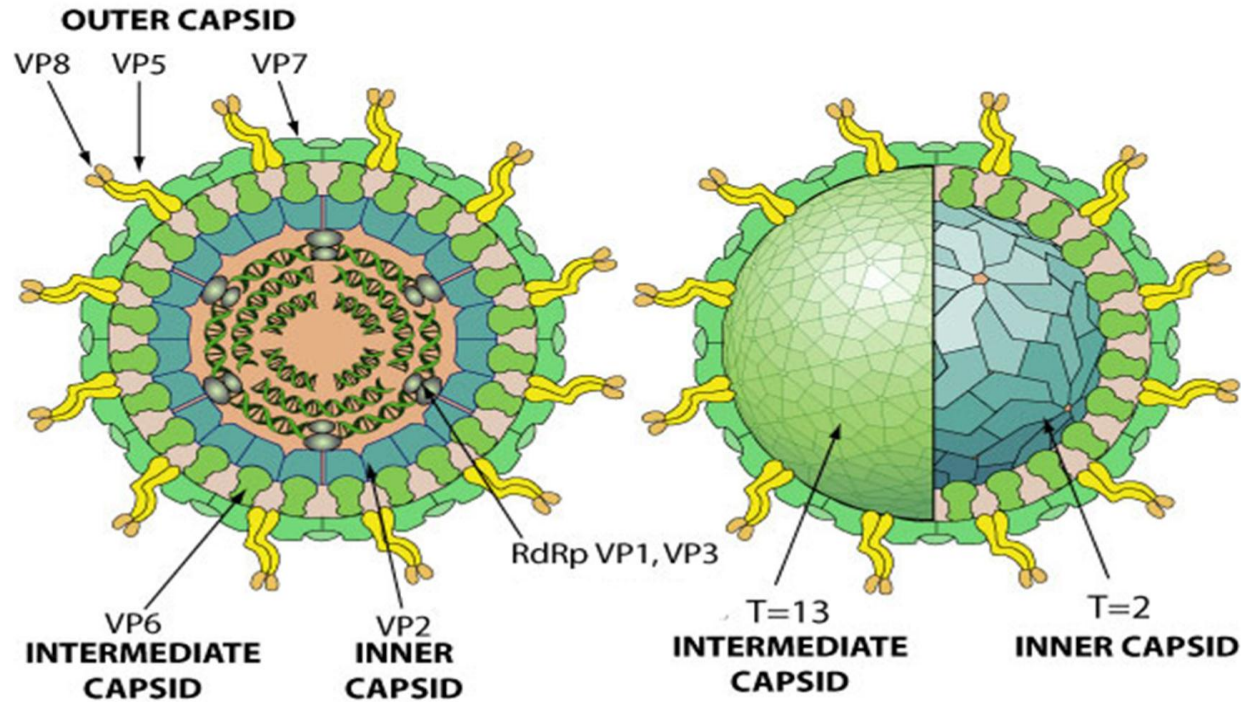
ROTAVIRUS

ULTRAESTRUCTURA

- Diámetro: 60-80 nm
- Desnudos
- Cápside con morfología icosaédrica de doble capa
- Genoma: ARN bicatenario segmentado. 10-12 segmentos
- Rotavirus: deriva del latín «rueda». Estructura de rueda del virión en las microfotografías electrónicas.



ULTRAESTRUCTURA: ESQUEMA



- La cápside exterior esta compuesta de proteínas estructurales
- Las proteínas del centro vírico poseen las actividades enzimáticas necesarias para la transcripción del ARN mensajero
- La destrucción proteolítica de la cápside externa (que sucede en el tubo digestivo) activa el virus para la infección y produce una **partícula subvímica intermedia/infecciosa (PSVI)**

ANTÍGENOS

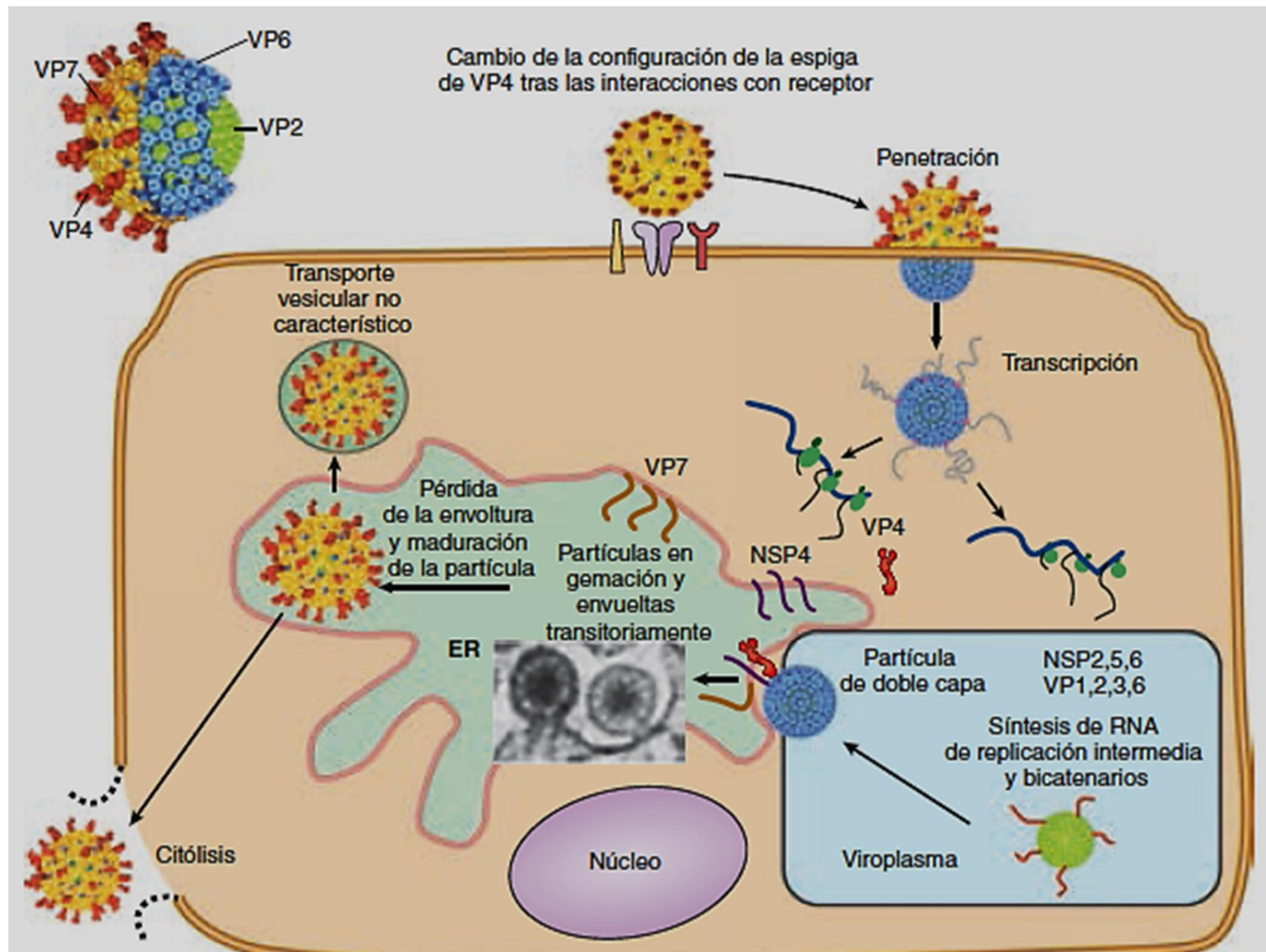
- **VP1 (cápside interna):** Polimerasa, VP4 (proteína de la punta de la cápside externa en los vértices del virión): Activación por medio de la proteasa en VP5 y VP8 de la PSVI, hemaglutinina, proteína de adhesión vírica
- **NSP2 (NS35):** Unión a ARN, importante para la replicación y el empaquetamiento del genoma
- **VP7 (cápside externa):** Principal componente de la cápside interna que facilita la adhesión y entrada.

REPLICACIÓN

- Transmisión fecal-oral.
- El virión completo será parcialmente digerido en el tubo digestivo.
- PSVI se une a las glicoproteínas que contienen ácido siálico de las células epiteliales y otros tipos celulares, entre las que se encuentran el receptor (integrinas).
- La endocitosis mediada por receptor permite captar viriones completos.

FASES DE LA REPLICACIÓN

- El **RNA bicatenario permanece siempre en el interior del virión**. La transcripción del genoma se produce en dos fases: temprana y tardía.
- De manera semejante a los virus con RNA de cadena negativa, cada una de las cadenas de sentido negativo (–) de RNA se emplea como molde por las enzimas del núcleo del virión para sintetizar RNAm individuales.
- El ensamblaje de los rotavirus se parece al de los virus con envoltura: los nucleoides virales se asocian a la proteína vírica NSP4 en el exterior del retículo endoplásmico (RE), y adquieren su proteína de la cápside externa VP7 después de penetrar por gemación al **interior** del retículo endoplásmico.
- La “envoltura” así adquirida se pierde en el interior del retículo endoplásmico y el virus abandona la célula durante la lisis celular.



CARACTERÍSTICAS

- **Agentes etiológicos más frecuentes de la diarrea infantil causada por virus**
- Los viriones son relativamente estables a temperatura ambiente y resistentes a los tratamientos con detergentes y a pH extremos de 3,5 a 10
- Los **serotipos** se distinguen por las proteínas de la cápside externa VP7 (glucoproteína G) y VP4 (proteína sensible a proteasa, P)
- Los **grupos** se determinan principalmente en función de la antigenicidad de VP6 y la movilidad electroforética de los segmentos del genoma.
- Se han identificado 7 grupos (A a G) de rotavirus humanos.
- Se cultivan en células Vero con el agregado de tripsina al medio de cultivo, lo que facilita la unión del virus al receptor celular. Efecto citopático: desprendimiento parcial de las células (“efecto bandera”).
- La enfermedad del ser humano está provocada por los rotavirus pertenecientes al grupo A, y ocasionalmente de los grupos B y C

PATOGENIA

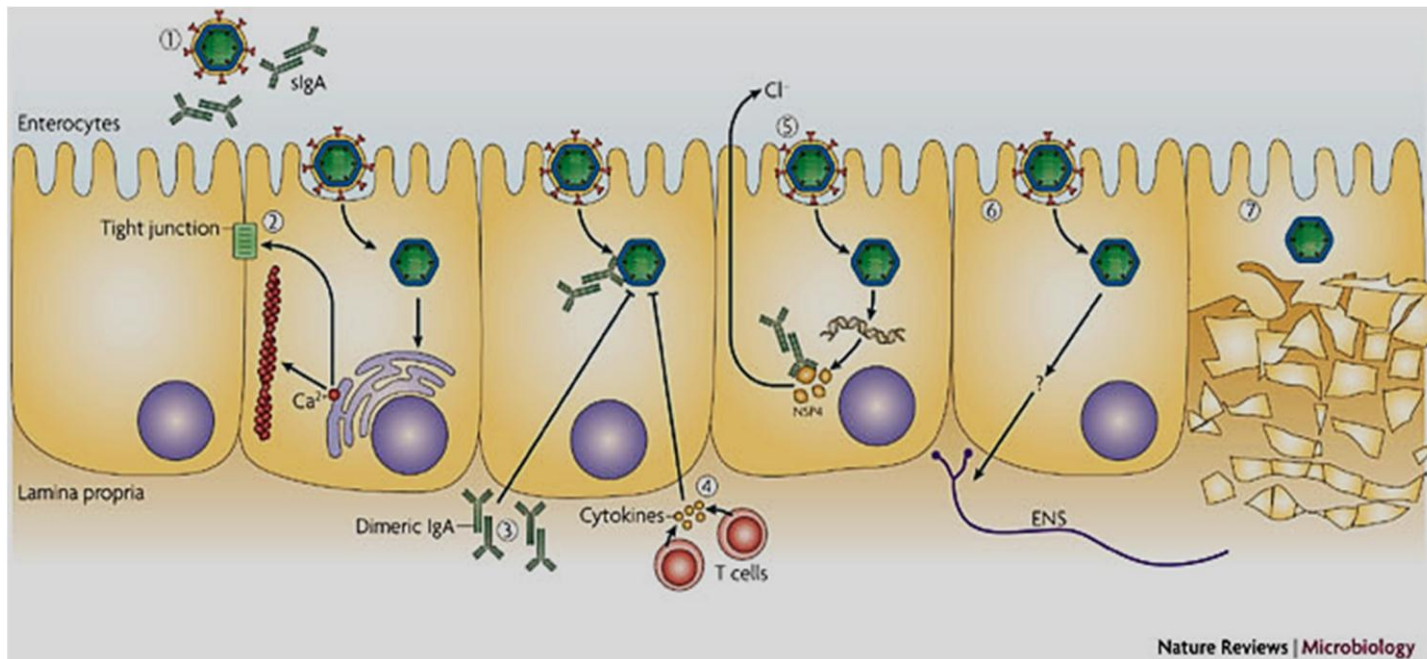
- Capaces de sobrevivir en el entorno ácido (estómago)
- La replicación vírica se produce tras la adsorción en las células epiteliales cilíndricas que recubren las vellosidades del intestino delgado.
- La **proteína NSP4** de los rotavirus puede actuar de manera semejante a una **enterotoxina** para estimular el ingreso de calcio en los enterocitos.
- La infección por rotavirus impide la absorción de agua, lo que provoca una secreción neta de agua y la pérdida de iones, llevando a una **DIARREA AGUDA**.
- La pérdida de líquidos y electrolitos puede originar una deshidratación grave, e incluso la muerte.
- La inmunidad frente a la infección requiere la presencia de anticuerpos, principalmente de Ig A en la luz del intestino.

ESQUEMA DE LA ACCIÓN PATÓGENA MEDIADA POR NSP 4:

- . Disminución del tamaño de las microvellosidades (disminución de la absorción de agua).
- . Ruptura de las uniones intercelulares.
- . Aumento de la secreción de agua y electrolitos.

Aumento del peristaltismo por efecto sobre el sistema nervioso autónomo.

CONSECUENCIA: DIARREA AGUDA.



DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

- Los síntomas clínicos se parecen a las de otras diarreas víricas
- **MUESTRA:** Materia fecal. Gran cantidad de viriones (virucopria) en materia fecal (10^{10} partículas/g de materia fecal)
- Detección de **antígenos** por ELISA o Aglutinación de partículas de Látex en la materia fecal.
- Serología utilizada para estudios epidemiológicos e investigación.

PROFILAXIS

. Lavado de manos con agua y jabón.

. Lavado de los juguetes y los pisos de jardines maternos con agua y lavandina (hipoclorito de sodio) diluída 1:10.

VACUNAS:

- ROTARIX ®: Vacuna a virus **atenuado**.

Eficacia de un 73-98%

Administración: Oral. Dos dosis Edades: de 6 semanas hasta 8 meses.

- ROTATEQ ®: Vacuna a virus **atenuado**.

Eficacia de 82-98%

Administración: Oral. Tres dosis

BIBLIOGRAFÍA DE REVISIÓN

- Moreno E, Ron R, Serrano-Villar S. The microbiota as a modulator of mucosal inflammation and HIV/HPV pathogenesis: from association to causation. *Front Immunol* 14:1072655 (2023). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9900135/>
- Sasaran M, Marginean C *et al.* Pathogen-specific benefits of probiotic and synbiotic use in childhood acute gastroenteritis: an updated review of the literature. *Nutrients* 15:643 (2023). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9919199/>