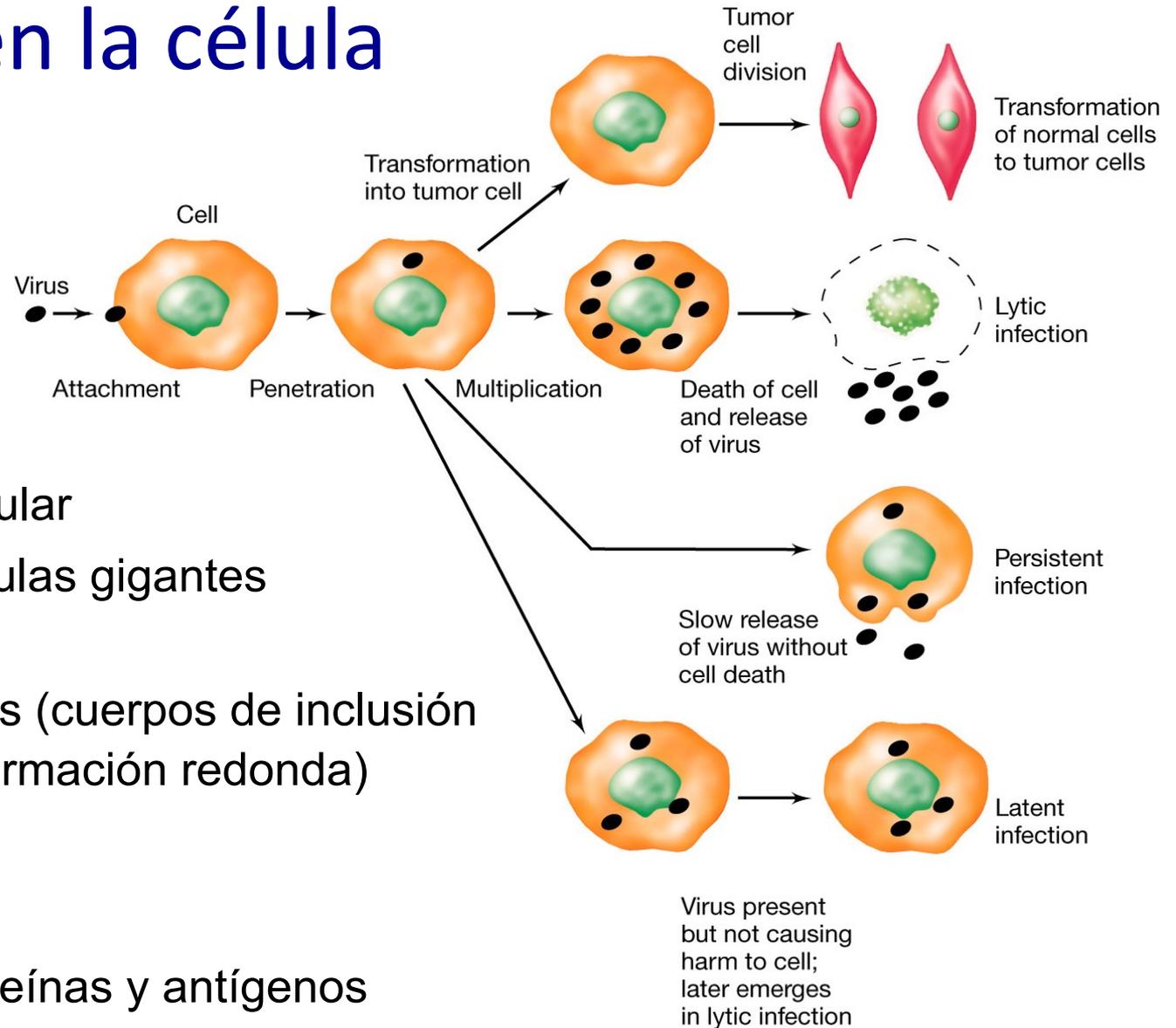


VIRUS

Dra. Denisse Bravo
denbravo@uchile.cl



Efectos en la célula



- Lisis y muerte celular
- Formación de células gigantes multinucleadas
- Efectos citopáticos (cuerpos de inclusión en el núcleo, deformación redonda)
- Hemaglutinación
- Transformación
- Expresión de proteínas y antígenos
- Proliferación celular.



Modelos de infección viral

Tipo	Producción de virus	Características
1. Abortiva	(-)	Ausencia de infección.
2. Productiva	(+)	
a. Aguda	(+)	Recuperación o muerte.
b. Persistente		
i) Latente	Mayormente (-)	Genoma viral presente, períodos de reactivación.
ii) Crónica	(+)	Producción continua de virus.
iii) Lenta	(+)	Son de baja virulencia, a veces indetectable. Raras.
iv) Transformadora	(+)	Produce inmortalización. Genoma se integra en el cromosoma total o parcialmente.



INFECCIÓN AGUDA

- Infección limitada en el tiempo, luego el virus es eliminado del organismo.
- Generalmente de corta evolución y resolución (virosis respiratorias)
- Algunos pueden tener una evolución grave y dejar secuelas (poliomielitis) o incluso producir la muerte (hantavirus, virus ébola)



VIRUS SARS CoV-2

Familia : *Coronaviridae*

Genoma : ARN (+) helicoidal

Envoltura : Con envoltura (proteínas M, E y S, HE)

Simetría : Icosaédrica

Transmisión : Transmisión directa con y sin contacto físico o indirecto por vehículo. Se transmite por secreciones respiratorias o por saliva.

Produce la enfermedad Covid19

Principales síntomas: Fiebre, tos seca, dificultad respiratoria, malestar general.

Congestión y secreción nasal, dolor de garganta, diarrea, dolor de cabeza.

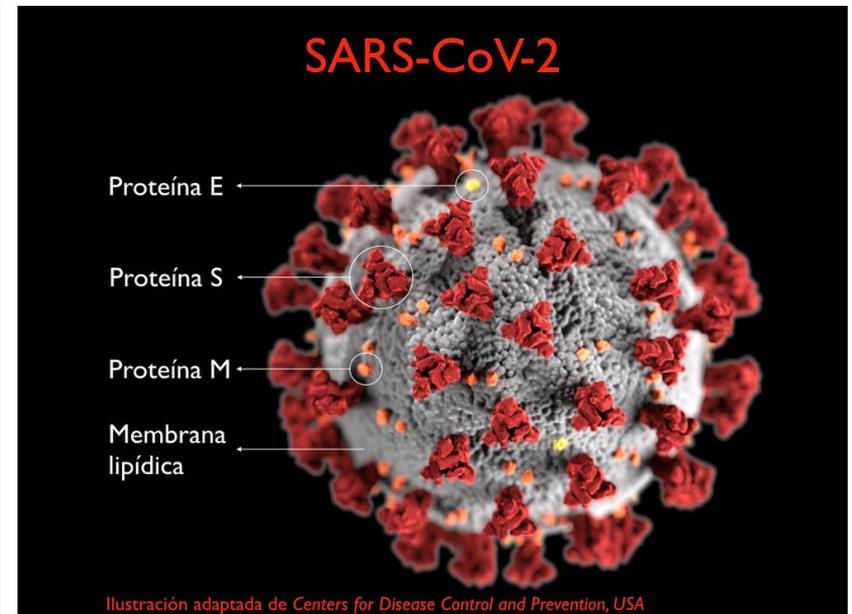
Hay infecciones leves y asintomáticas.

Personas con riesgo de gravedad:

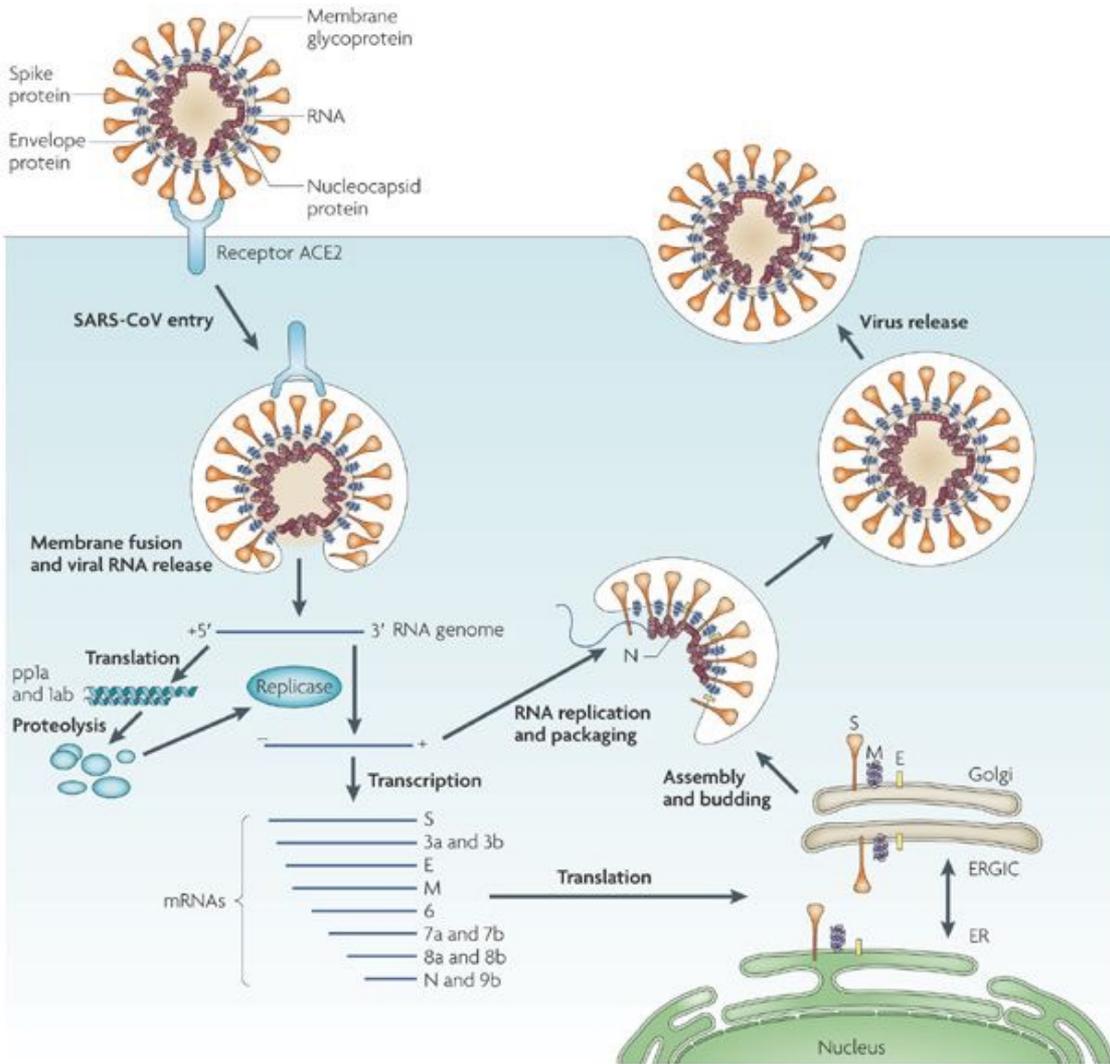
Adultos mayores.

Comorbilidad: cardíaca, pulmonar, diabetes

Complicaciones: Neumonía bilateral, falla multiorgánica



CICLO REPLICATIVO SARS COV 2



Nature Reviews | Microbiology

1. Reconocimiento de célula hospedera a través de receptor ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) y la proteínas S viral.
2. Se internaliza en un endosoma donde la proteína S es degradada; así se activa la fusión de membrana lisosomal y el DNA viral se libera al citoplasma.
3. El genoma viral es liberado y traducido en el citoplasma. Se sintetizan poliproteínas que son clivadas y forman proteínas virales de menor tamaño.
4. Se sintetizan una hebra de RNA (-) que sirve como templado para la síntesis de las las hebras RNA (+).
5. Se ensamblan las nucleocápsides virales con el RNA viral y la proteína N en el citoplasma.
6. En el RE-Golgi se modifican y luego son liberados desde la

MANIFESTACIONES ORALES DE CASOS CONFIRMADOS



Enantema

La mucosa oral podría ser el primer tejido infectado con SARS-CoV-2, podría suponerse que las lesiones de la mucosa oral podrían ser los primeros signos de COVID-19 en aparecer.



MANIFESTACIONES ORALES EN PACIENTES CON COVID-19

Aún no está claro si las lesiones son una **consecuencia directa de la infección** o una **manifestación secundaria** debido a la condición sistémica del paciente.

Se puede manifestar una **sialoadenitis aguda** luego del reconocimiento de SARS-Cov 2 con los receptores ACE2 en el epitelio de las glándulas salivales. Se replica y lisa las células para inducir síntomas y signos como molestias, hinchazón y dolor en las glándulas salivales mayores (glándulas parótidas y submandibulares).



INFECCIÓN LATENTE

El virus permanece oculto en el organismo por tiempos variables posterior a la primoinfección, pudiendo reactivarse una o más veces.

Pueden permanecer latentes en sitios como:

- Ganglios sensitivos nerviosos (Virus Herpes Simplex)
- Linfocitos B (Virus Epstein Barr)
- Células renales y salivales (Citomegalovirus)

Durante la latencia puede detectarse el genoma viral.



VIRUS HERPES

Familia : *Herpesviridae*

Virus herpes simplex-1(HSV-1) (infecciones bucales)

Virus herpes simplex -2(HSV-2) (infecciones genitales)

Virus varicela-zoster(VZV)

Genoma : DNA doble hebra lineal

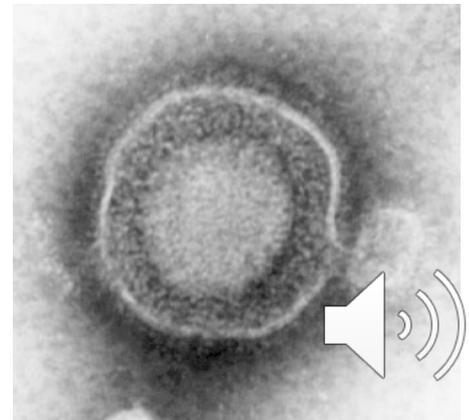
Envoltura : Presentan una o dos

Simetría : Icosaédrica

Transmisión: Contacto directo (aerosoles y vesículas) y transplacentaria. Se adquiere principalmente en la niñez.

Característica: Capacidad de **permanecer latente y reactivarse** mediante la acción de la proteína “Timidina quinasa” (blanco del aciclovir)

Aproximadamente, el 70% de la población adulta presenta anticuerpos contra estos virus



MANIFESTACIONES CLÍNICAS BUCOMAXILOFACIALES

Gingivoestomatitis herpética aguda o primaria



Afecta a niños pequeños desde recién nacidos hasta una edad promedio de 3 años.

Aparecen bruscamente numerosas vesículas 1-2 mm agrupadas en ramillete, con contenido líquido transparente. Se encuentran en casi toda la boca, principalmente en labios, lengua, encías, paladar y alrededor de la boca.

Las lesiones se originan por lisis de las células epiteliales infectadas. La mucosa se rompe rápidamente y se observan erosiones o úlceras pequeñas que convergen, con un halo eritematoso y una pseudomembrana amarillo grisácea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS BUCOMAXILOFACIALES

Herpes labial o Gingivostomatitis herpética recurrente.

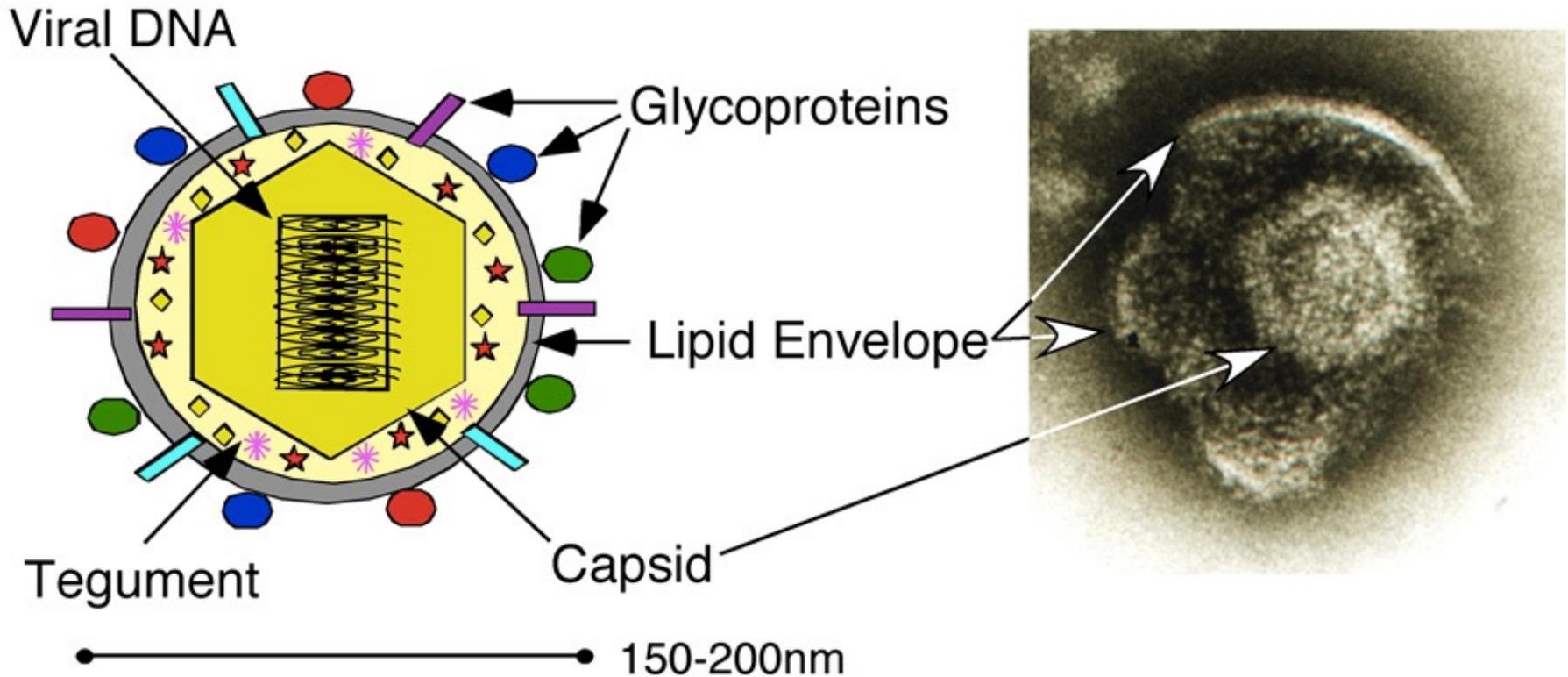


Pacientes infectados con HSV-1 o HSV- 2, periódicamente presentan recurrencias detectables clínicamente.

La localización bucal más frecuente del herpes recurrente es la cara cutánea o el límite mucocutáneo del labio.

Los síntomas previos son ardor, prurito, dolor urente y localizado en la zona de recurrencia en las horas previas a la aparición de lesiones vesiculares agrupadas.



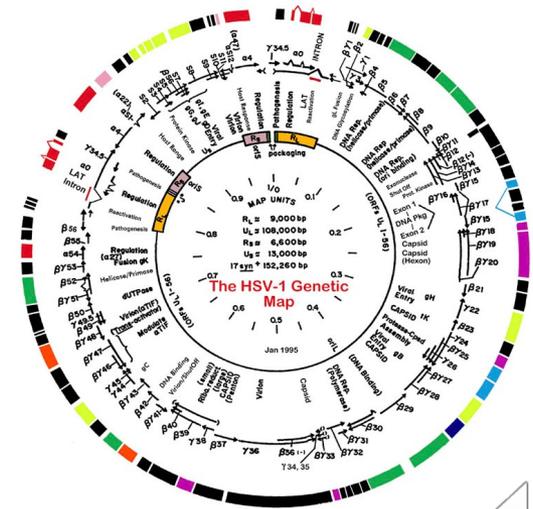
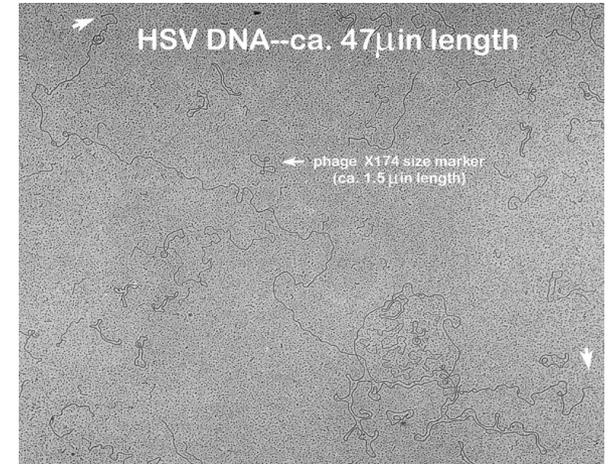


- Glicoproteínas gB, gC y gD reconocen e interactúan con receptores celulares y permiten detección por anticuerpos específicos.
- Tegumento: Estructura fibrilar amorfa compuesta por varios péptidos, el más importante es VP-16 (viral protein) que participa en la replicación viral



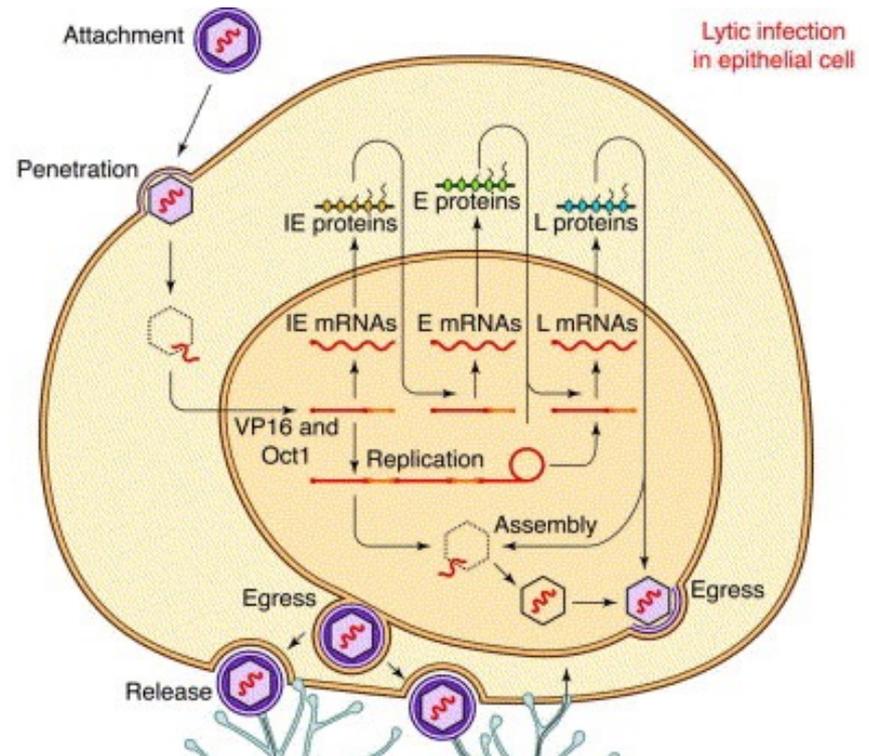
GENOMA DEL HSV

- Aproximadamente 80 genes que se expresan en forma secuencial (cascada) y se regulan negativamente.
- **Genes alfa:** inmediatamente tempranos (IE). Determinan el comienzo del ciclo replicativo viral, codifican proteínas regulatorias.
- **Genes beta:** tempranos (E): codifican proteínas relacionadas con replicación del DNA (DNA polimerasa).
- **Genes gamma:** tardíos (L). codifican proteínas estructurales.



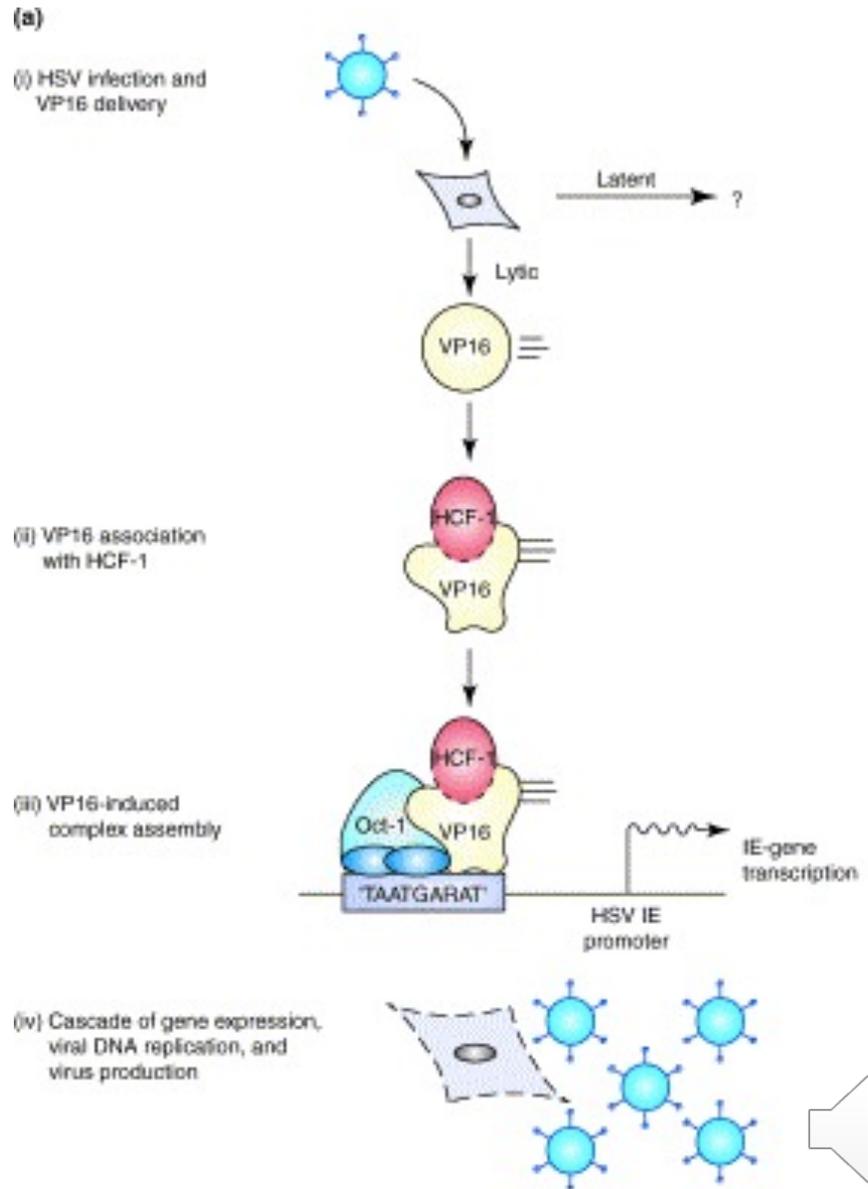
CICLO REPLICATIVO DEL HSV

1. El virus interactúa con un receptor celular epitelial (glucosaminoglicano del heparán sulfato) a través de glicoproteínas superficiales (gB y gC). Luego gD interactúa con un correceptor celular.
2. El virus fusiona su envoltura con la membrana plasmática.
3. La nucleocápside y las proteínas del tegumento (principalmente la proteína VP16) ingresan al citoplasma.
4. El virus pierde la cápside y sólo ingresa el DNA y VP16 al núcleo.



CICLO REPLICATIVO HSV

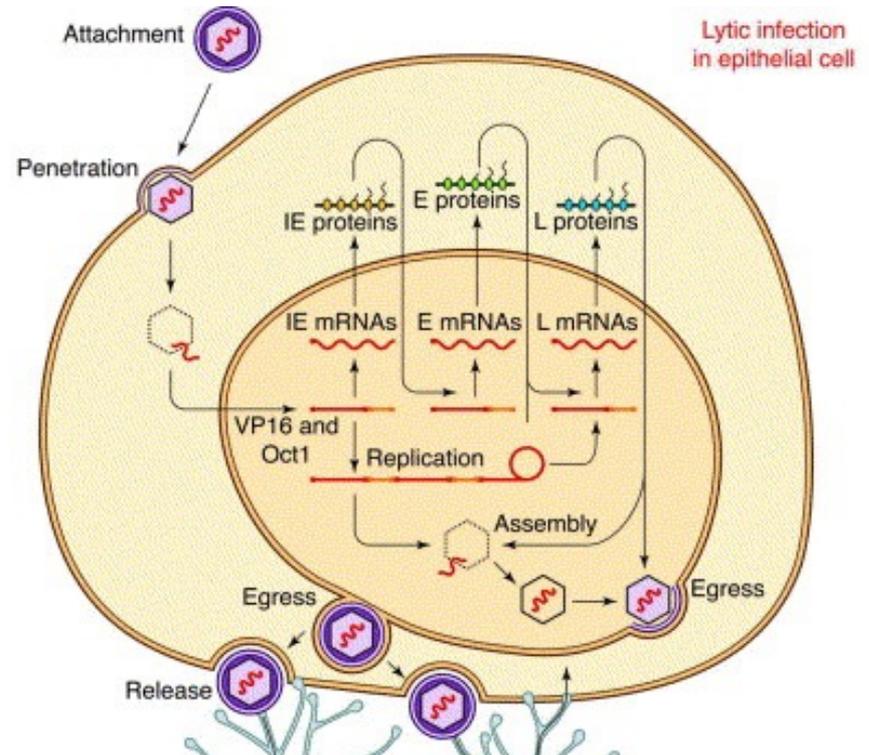
5. VP16 forma un complejo con factores celulares (Oct-1 y HCF), este complejo se combina con los genes IE virales, iniciando la expresión del genoma viral **en cascada**.



CICLO REPLICATIVO HSV

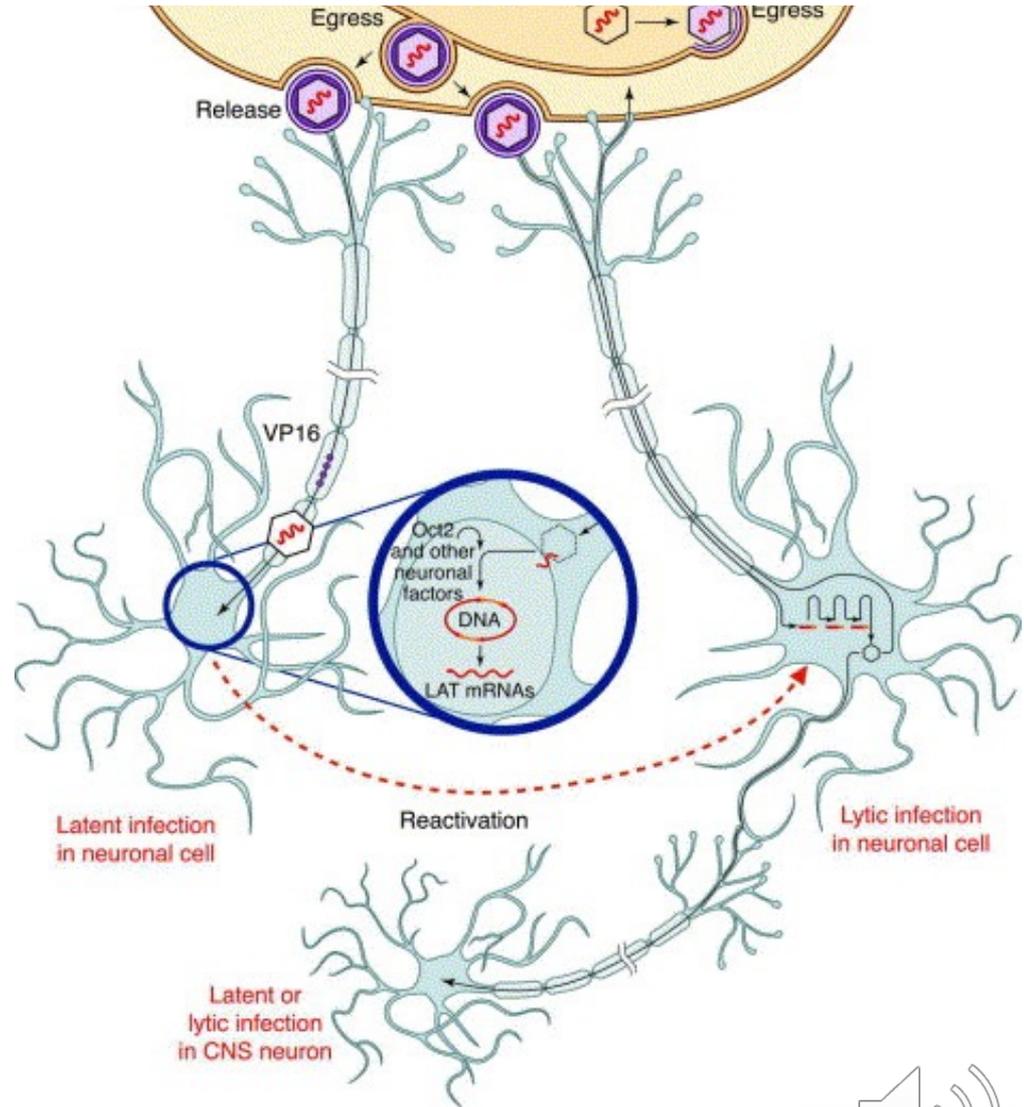
6. En el citoplasma se sintetizan **proteínas tempranas reguladoras** (genes E) y **proteínas tardías estructurales** (L), que ingresan al núcleo, donde ensambla la nucleocápside, junto con DNA replicado.

7. Nucleocápsides migran hacia el citoplasma obteniendo la envoltura de la membrana nuclear de la célula, migran a través de endomembranas y salen al exterior de la célula, y van a infectar a otras: células infectadas por el HSV-1 mueren.



LATENCIA

- El virus pasa a través de la lámina basal del epitelio y alcanza terminales nerviosas libres (nervio trigémino).
- El virus no replica en la neurona, su genoma se encuentra en el núcleo neuronal en forma episomal (circularizado y extracromosomal).
- Genes LAT: "transcritos asociados a latencia", inhiben muerte por apoptosis de neuronas.
- El virus no sintetiza sus proteínas y no hay expresión del genoma viral a excepción de los genes LAT.

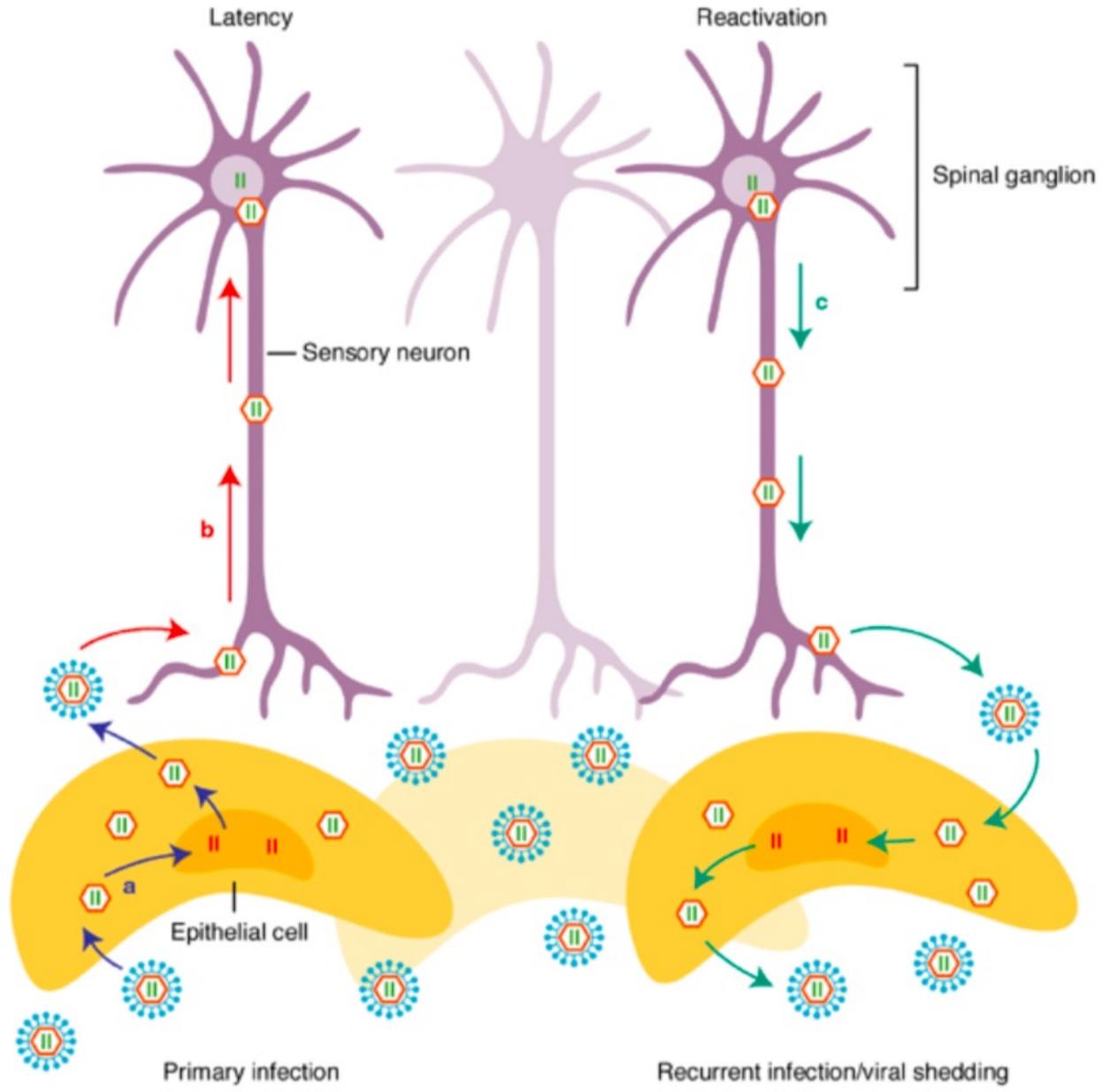


RECURRENCIA

- Reactivación del virus por estímulos inespecíficos: stress, frío o calor local, ciclo menstrual y exposición a la radiación ultravioleta del sol.
- **HSV se reactiva dentro de la neurona**, el complejo VP-16-Oct-1-HCF se dirige al núcleo y actúa sobre los genes IE, induciendo su expresión.
- Se sintetiza DNA viral y proteínas, se forman nucleocápsides intraneuronales y se codifican glucoproteínas de la envoltura viral. **No hay ensamblaje de partículas virales maduras en las neuronas**, subunidades virales viajan a través de los microtúbulos del axón hacia el epitelio, forman partículas completas en la célula epitelial inervada por ese axón.
- Se establece una nueva lesión con vesículas que contienen virus infectivos.
- Las vesículas aparecen en el mismo sitio por donde ingresó el virus la primera vez, la reactivación no llega a la neurona sensitiva.

La patología se puede complicar por infección bacteriana local o encefalitis herpética (reactivación del virus a nivel neuronal), la cual pone en riesgo la vida o puede dejar daño neurológico severo (compromiso de meninges).





The herpes simplex virus life cycle

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press



VIRUS HERPES: PROGRESIÓN

Los fármacos antivirales actúan solo sobre lesiones agudas, no eliminan al virus latente en las neuronas

La patología se puede complicar por:

- Infección bacteriana local
- Encefalitis herpética (reactivación del virus a nivel neuronal), la cual pone en riesgo la vida o puede dejar daño neurológico severo.
- En la encefalitis herpética HSV-1 se reactiva, pero en vez de migrar hacia el epitelio lo hace hacia los lóbulos temporales del cerebro por vía neural.



INFECCIÓN CRÓNICA

El virus infecta en forma clínica o subclínica, y permanece en multiplicación.

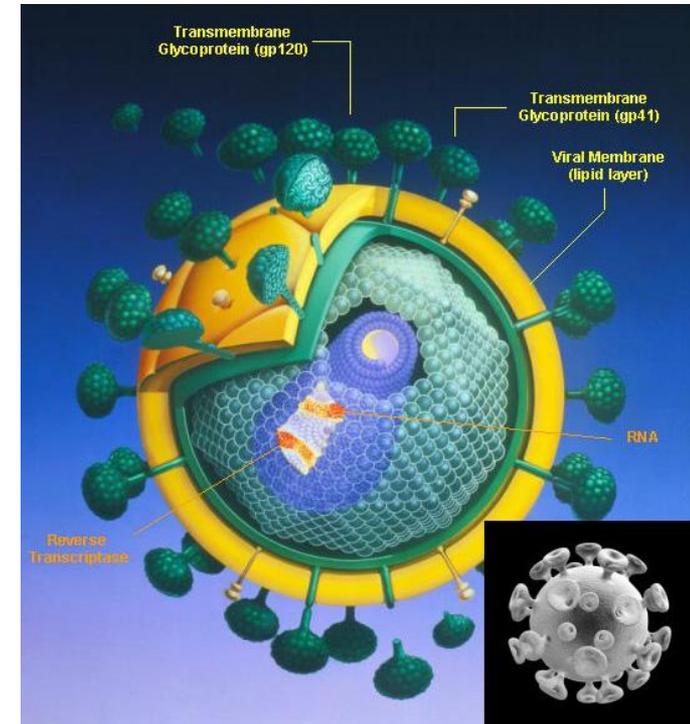
Esta replicación puede demorar años en manifestarse clínicamente, cuando lo hace, la enfermedad progresa de forma continua. (Hepatitis por Virus B o C y HIV)



VIH

- Familia** : *Retroviridae*
- Genoma** : RNA simple hebra positivo (2 hebras)
- Envoltura** : Con envoltura
- Simetría** : Icosaédrica
- Transmisión** : Directa. Sexual (99%), Paternal, vertical.
- Característica** : Produce **transcriptasa reversa**, DNA integra al cromosoma de la célula. Pueden activar oncogenes

Causante del SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida) en humanos.



MANIFESTACIONES BUCOMAXILOFACIALES DE LA INFECCIÓN POR VIH



Infecciones oportunistas

Candidiasis oral:

Lesiones aterciopeladas y blanquecinas en la boca y en la lengua. Debajo de este material blanquecino, hay tejido enrojecido que puede sangrar fácilmente.

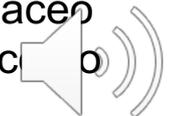


Tumores

Sarcoma de Kaposi:

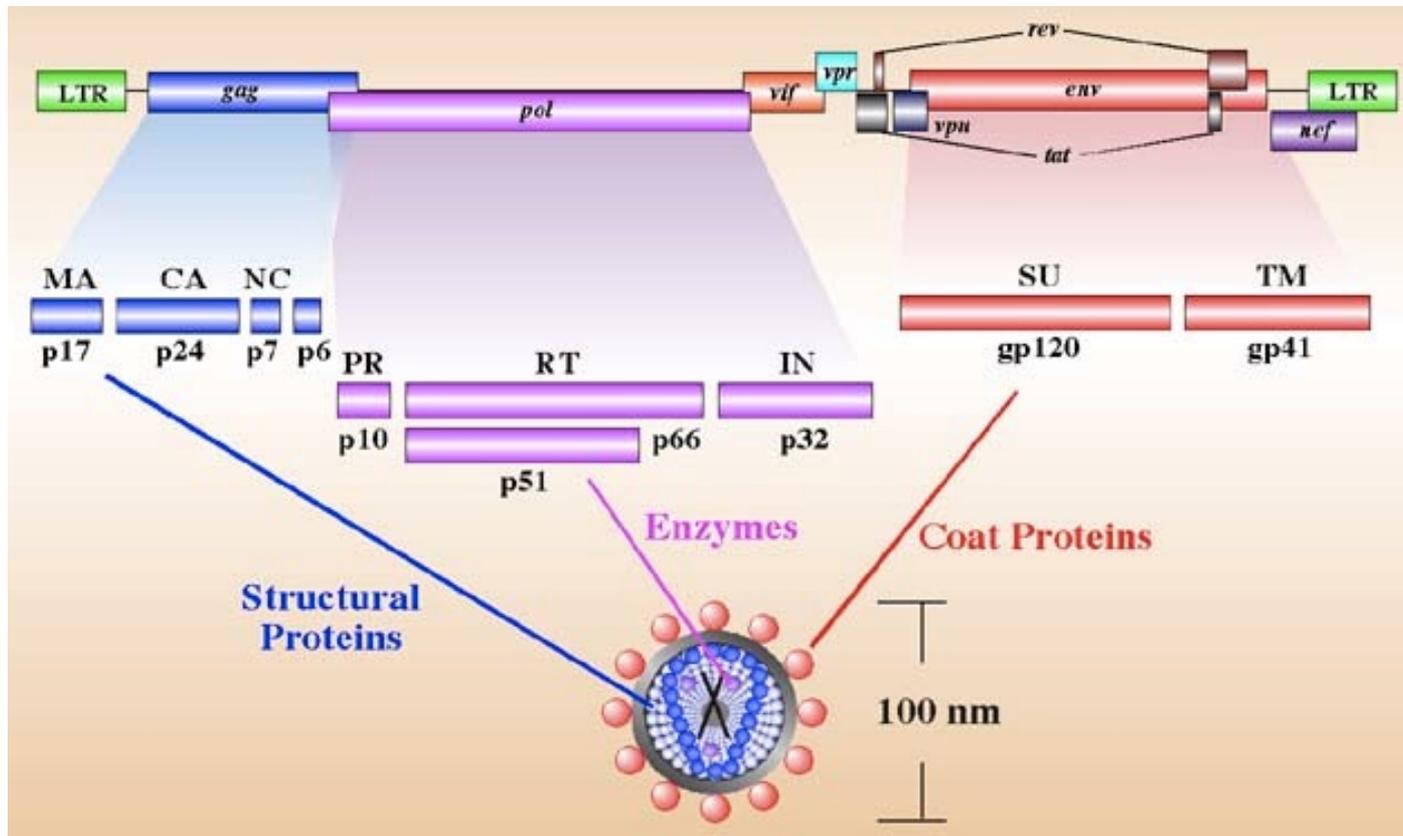
La lesión se ubica de preferencia en el paladar, en la encía y en la lengua. Tamaño desde pocos mm hasta varios cm.

La presentación clínica varía desde una lesión inicial plana de color rojo o violáceo hasta una lesión de aspecto nodular, con o sin la presencia de ulceración

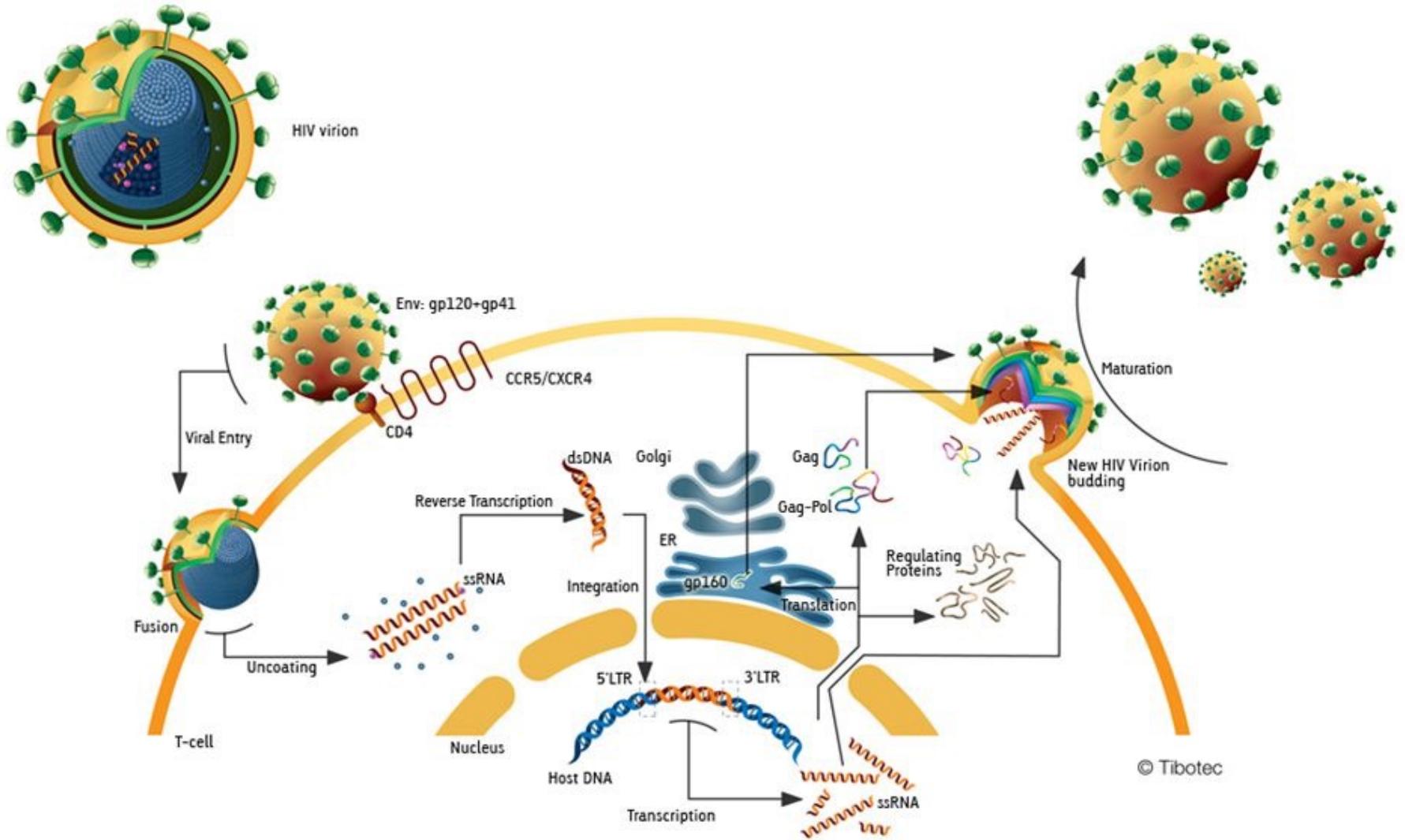


VIH

- ✓ Genoma del VIH integrado en el ADN del huésped ([provirus](#)) mide 9,8 [kpb.](#)
- ✓ Contiene 9 genes:
 - 3 para proteínas estructurales (genes *gag*, *pol*, *env*),
 - 2 proteínas reguladoras (genes *tat* y *rev*)
 - 4 proteínas accesorias (genes *vpu*, *vpr*, *vif* y *nef*)



CICLO REPLICATIVO DEL HIV



© Tibotec



CICLO REPLICATIVO DEL HIV

1. **Unión:** HIV se une al receptor de células CD4+
2. **Fusión:** Se fusiona la membrana del virus con la de la células hospedera y HIV entra al citoplasma.
3. **Transcripción reversa:** Dentro de la célula se libera el RNA del virus y se produce la transcripción reversa (transcriptasa reversa). El DNA generado puede entrar al núcleo.
4. **Integración:** Integración del DNA viral al DNA de la célula hospedera mediante la integrasa viral.
5. **Trascripción y traducción:** Una vez integrado, comienza la replicación viral y producción de proteínas virales
6. **Ensamblaje** de nuevas partículas virales
7. **Liberación:** Exocitosis del virus, procesamiento de proteínas virales para obtener virus maduros (infectivos) mediante proteasas virales.



INFECCIÓN TRANSFORMADORA

El virus infecta a las células pero no produce partículas virales en forma significativa para que ocurra destrucción celular.

El genoma viral está presente en la célula, (integrado o episomal), y sólo parte de sus genes se traducen en proteínas virales.

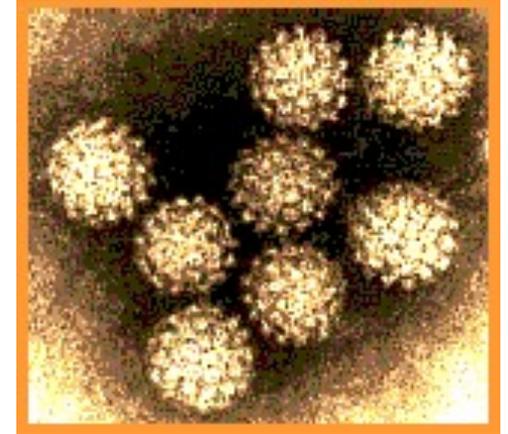
Estas originan transformación celular producto de la interacción con genes y proteínas celulares, originando un tumor benigno o maligno.



VIRUS PAPILOMA

- Familia** : *Papillomaviridae*
Genoma : DNA de doble hebra circular
Envoltura : Sin envoltura
Simetría : Icosaédrico
Transmisión : Directa por trauma cutáneo o mucoso, contacto sexual (vaginal, anal, oral), parto.

Individuo infectado puede permanecer asintomático por toda la vida, presentar verrugas, lesiones invasivas y cáncer



Tropismo principalmente por los epitelios pluriestratificados y capacidad de persistir en células basales infectadas. Replica en piel y mucosas.

Se dividen en alto y bajo riesgo de desarrollo de cáncer cervico-uterino:

HPVs de alto riesgo (Genotipos 16 y 18): causales de más del 70% del cáncer cervico-uterino en el mundo.

HPVs de bajo riesgo (Genotipos 6, 11, 13, 32) : asociados a lesiones benignas en mucosa oral, principalmente se manifiestan en forma de hiperplasias y verrugas orales.



MANIFESTACIONES BUCOMAXILOFACIALES VIRUS PAPILOMA



Periodo de incubación variable (desde semanas a más de un año)

Evolución variada asintomática, lesiones tipo verruga o lesiones invasivas-cáncer.

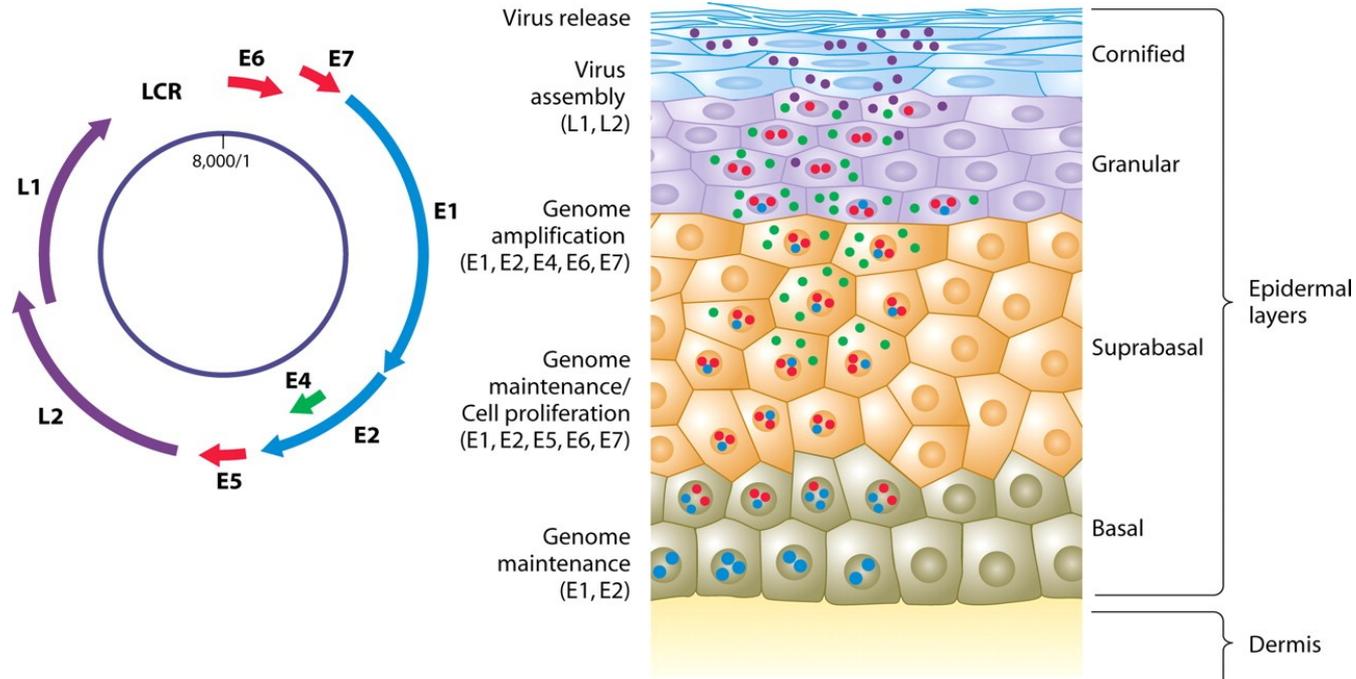
Lo más común es encontrar lesiones benignas de la mucosa bucal como la verruga vulgar (localizada en los labios), condiloma acuminado (tumor benigno con aspecto de “coliflor” y papiloma escamoso (lesión tumoral más grande).

La infección por HPV 13 y 32 en mucosa oral y nasal origina la hiperplasia epitelial focal.

A nivel de mucosa oral, nasal y conjuntival también puede originar verrugas por HPV-2, 6 y 11.



PATOGÉNESIS DEL HPV



La replicación viral acompaña las etapas de diferenciación de las células epiteliales

E1-E7: genes tempranos
L1-L2: genes tardíos: cápside

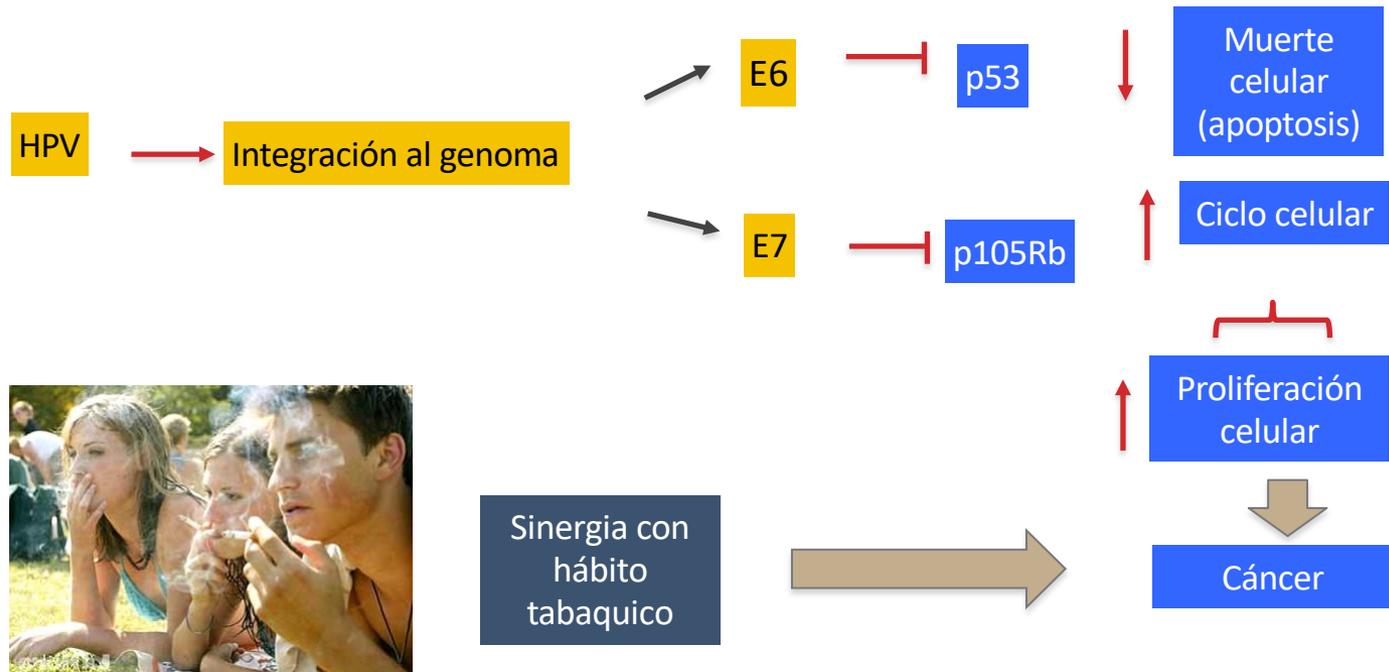
E1: DNA helicasa
E2: Modulador de la replicación
E4: Disruptor de citoqueratina
E5: Regulador de la proliferación celular
E6 y E7: Proteínas transformantes



VIRUS PAPILOMA Y ONCOGÉNESIS

VPV posee 7 genes tempranos E1-E7, 2 tardíos L1 y L2 y 1 región de control LCR

E6 Y E7 se consideran oncogenes y se expresan en células tumorales



#Quédate
en casa

Cuidémonos y evitemos el contagio
del Covid-19



Gracias 