

ASPECTOS MOLECULARES E INMUNOLÓGICOS EN LA COINFECCIÓN ENTRE HTLV1- TBC

Daniela Galindo Peñuela

Asesores

Mauricio Humberto Rodríguez Panduro PhD.

Alejandra Mantilla Galindo MSc.



Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico

Introducción

Grupo: VI (Virus ARN monocatenario retrotranscrito)

Reino: *Pararnavirae*

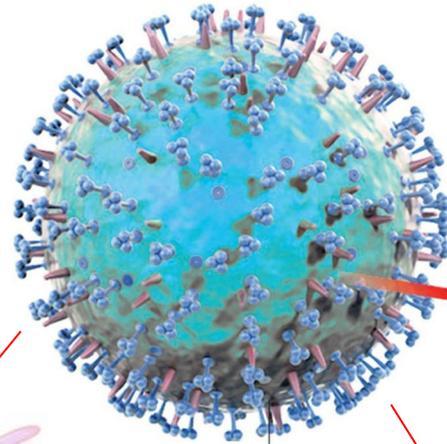
Orden: *Ortervirales*

Familia: *Retroviridae*

Subfamilia: *Orthoretrovirinae*

Género: *Deltaretrovirus*

1980, Su primer aislamiento viral fue a partir de Cell line HUT 102

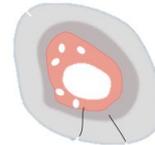


Virus HTLV

1. Linfocito B



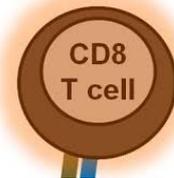
2. Celula sinovial



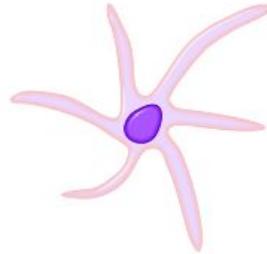
3. Linfocito CD4+



4. Linfocito CD8+



5. Celula dendritica



Introducción

- **TUBERCULOSIS**

Bacteria	Gram	Características	Tamaño	Crecimiento	Medios de cultivo
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bacteria bacilar Gram positiva	Ácido alcohol resistente, ligeramente curvada, anaerobia estricta, inmóvil, no formadora de esporas	0.7-1.0 (µm) de longitud	16-20 horas	Löwenstein-Jens en y Ogawa Kudoh.

Elaborado por: Daniela Galindo Peñuela

Pregunta de investigación

**¿Cuáles son las condiciones
moleculares e inmunológicas que
predisponen la coinfección HTLV-1 y
tuberculosis?**

+ OBJETIVOS

GENERAL:

Realizar una revisión que permita evidenciar algunos mecanismos moleculares e inmunológicos que puedan predisponer el desarrollo de la coinfección HTLV-1 – tuberculosis.

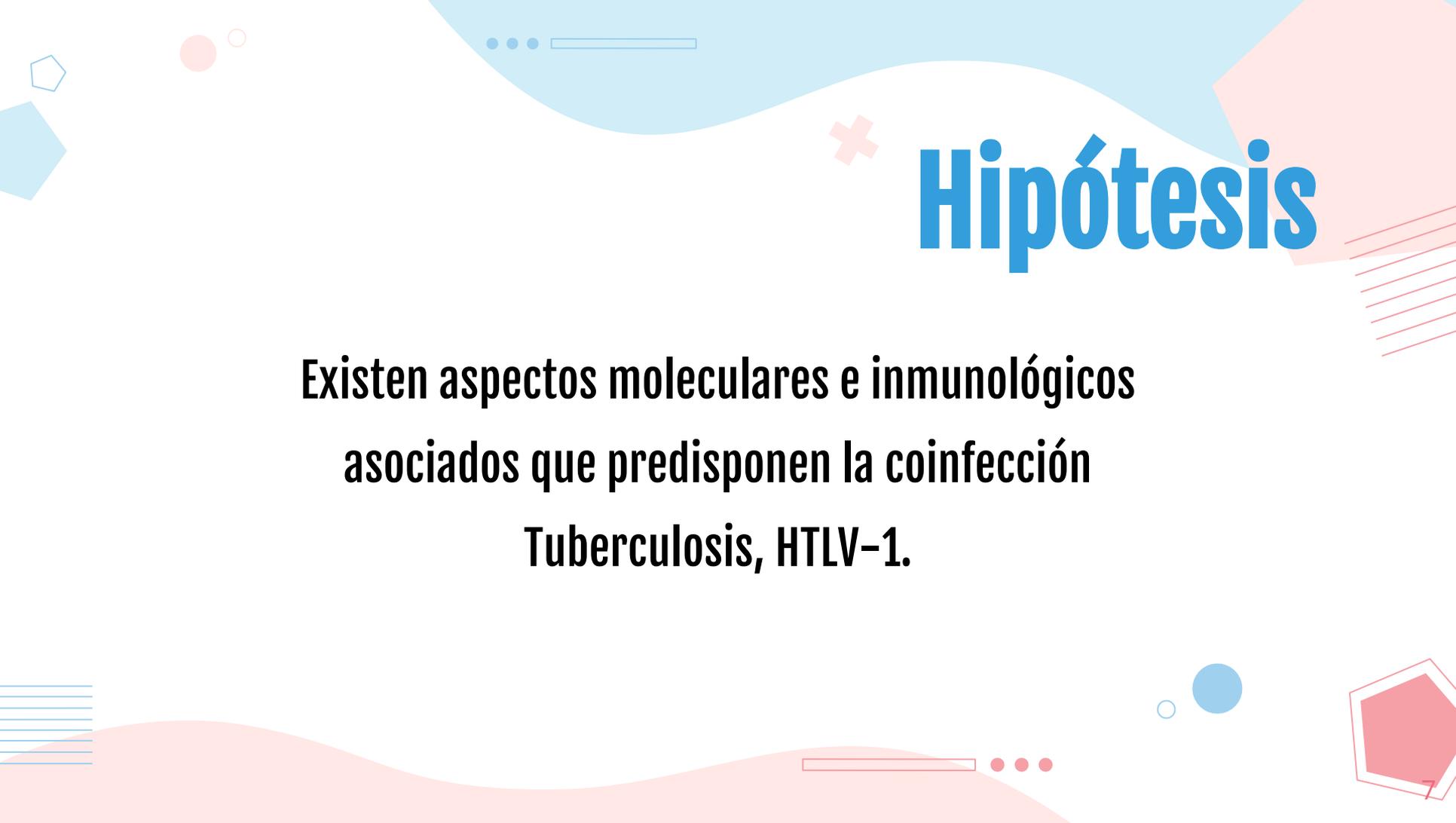
OBJETIVOS

- **Específicos:**

- Describir la incidencia de (HTLV-1/TBC) en territorios vulnerables a nivel nacional e internacional.

- Describir los mecanismos moleculares que predisponen a los pacientes a la coinfección (HTLV-1/TBC).

- Describir los mecanismos inmunológicos que predisponen a los pacientes a la coinfección (HTLV-1/TBC).



Hipótesis

**Existen aspectos moleculares e inmunológicos
asociados que predisponen la coinfección
Tuberculosis, HTLV-1.**

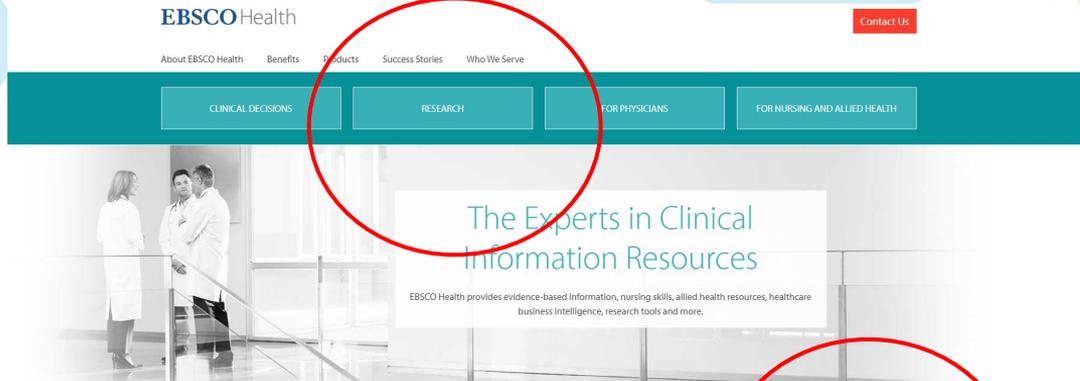
1 Tipo de investigación

Esta es una investigación documental, que permitirá recopilar información sobre la coinfección HTLV-1/TBC. Es una investigación de tipo descriptivo, cualitativo.

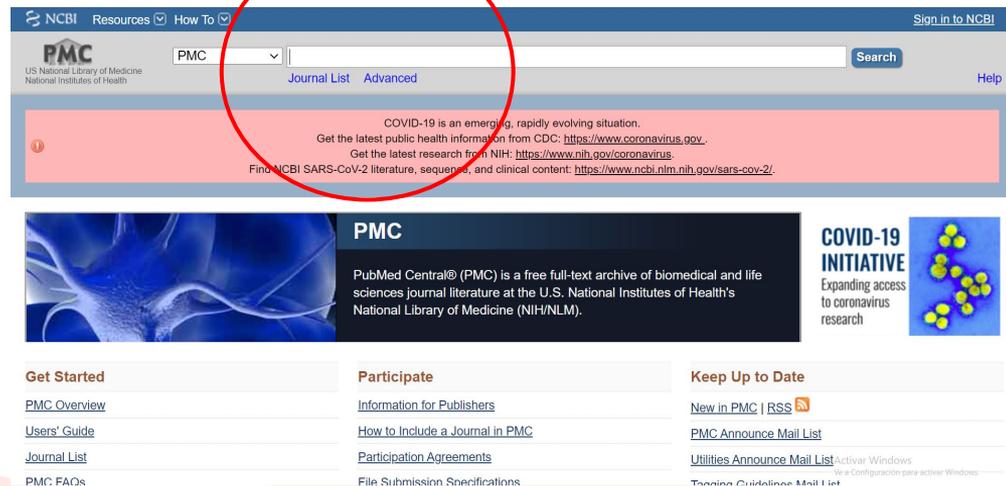
2 Enfoque de la investigación

Exploratorio y descriptivo

Diseño metodológico



Se realizó la búsqueda en las bases de datos EBSCO y NCBI que permita dar cumplimiento a nuestros objetivos.

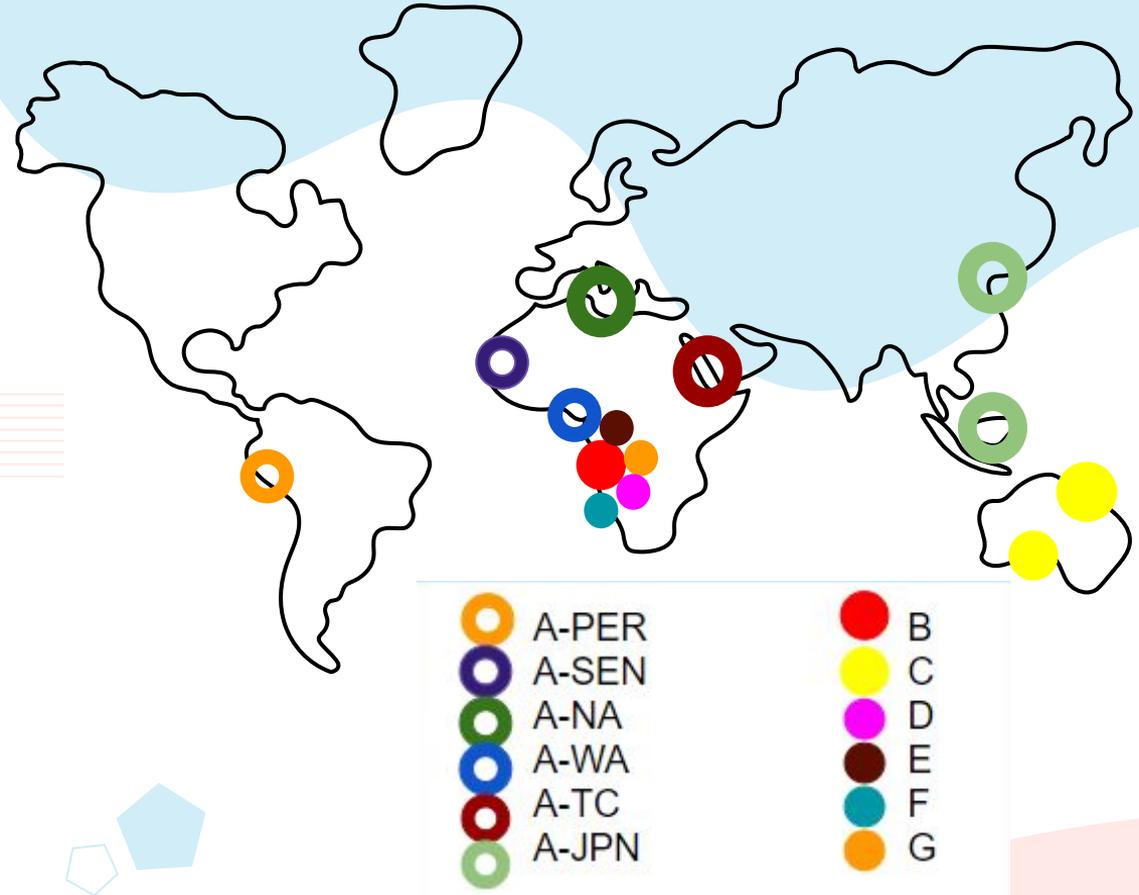


RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN



Tabla 1. Distribucion mundial de los serotipos de HTLV-1

1. Describir la incidencia de (HTLV/TBC) en territorios vulnerables a nivel nacional e internacional.



Genotipo	Subtipo	Region de origen	Referencia
A	(a-TC) Transcontinental (a-JPN) (a-WA) (a-NA) (a-SEN) (a-PER)	Francia Japon Oeste Africano Norte Africano Senegal Perù	1,2,3
B		Africa central Gabon Camerun R.democratica del Congo	2,3
C	Australia Milanesia	Australia Islas salomon	2,4
D		Africa central	2,3
E		R. Centroamericana	1,2,3
F		Camerun	2,3
G		Gabon	2,4 11

Tomado y modificado de Philippe V. Afonso et al.

Elaborado por Daniela Galindo, Buzwala

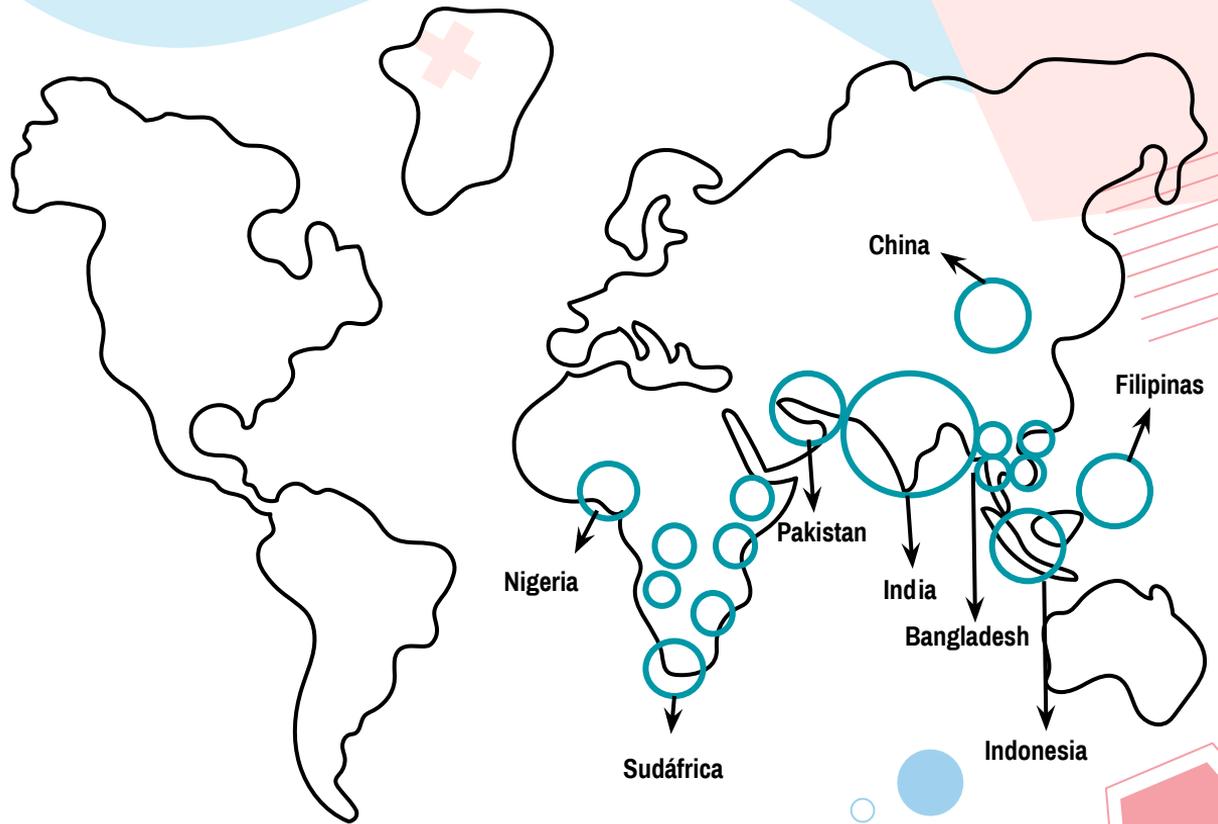
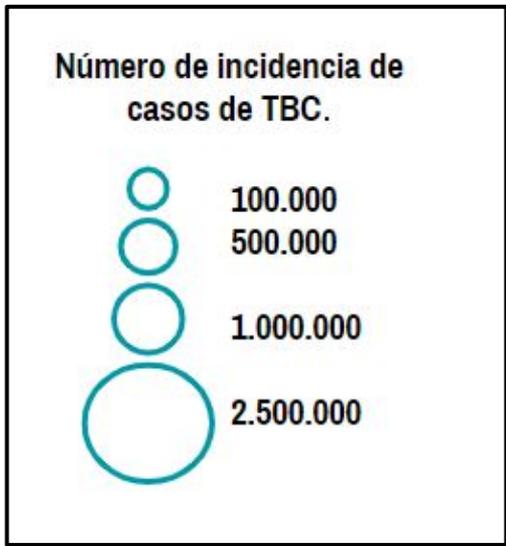
1. Describir la incidencia de (HTLV/TBC) en territorios vulnerables a nivel nacional e internacional.



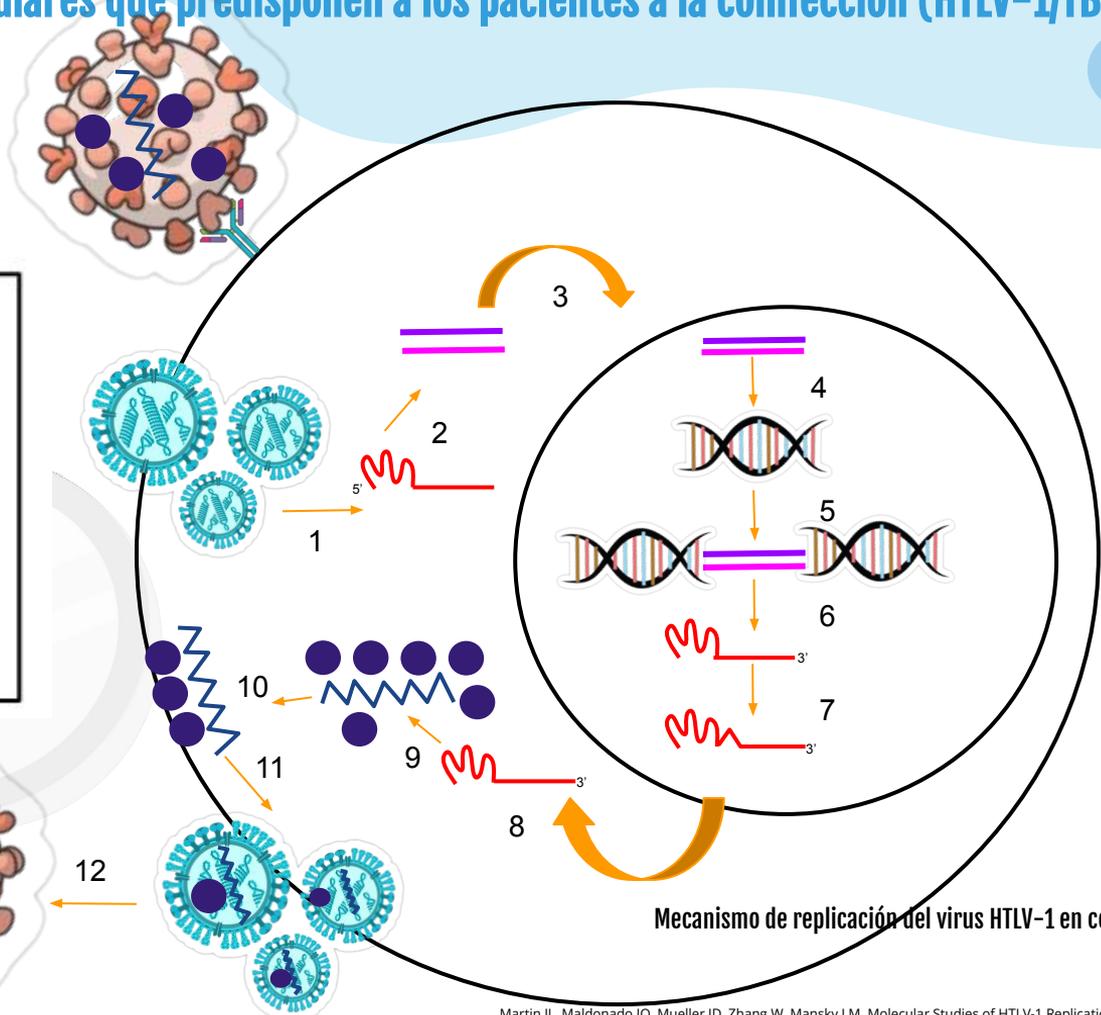
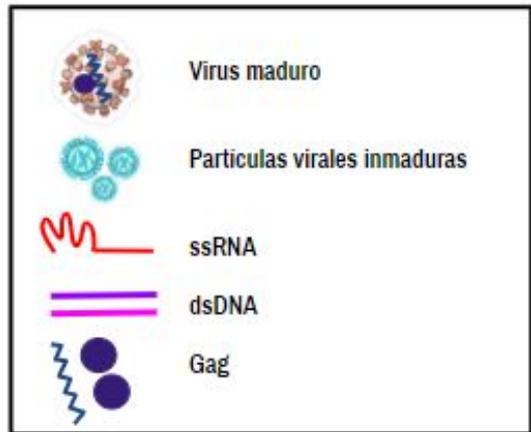
Graf 3. Departamentos de Colombia donde se encontró reactividad para HTLV-1.

Región Pacífica	(7,52%)
Región Caribe	(3,53%)
Región Andina	(3,08%)
Región Orinoca	(1,27%)
Región Amazónica	(0,20%)

1. Describir la incidencia de (HTLV/TBC) en territorios vulnerables a nivel nacional e internacional.

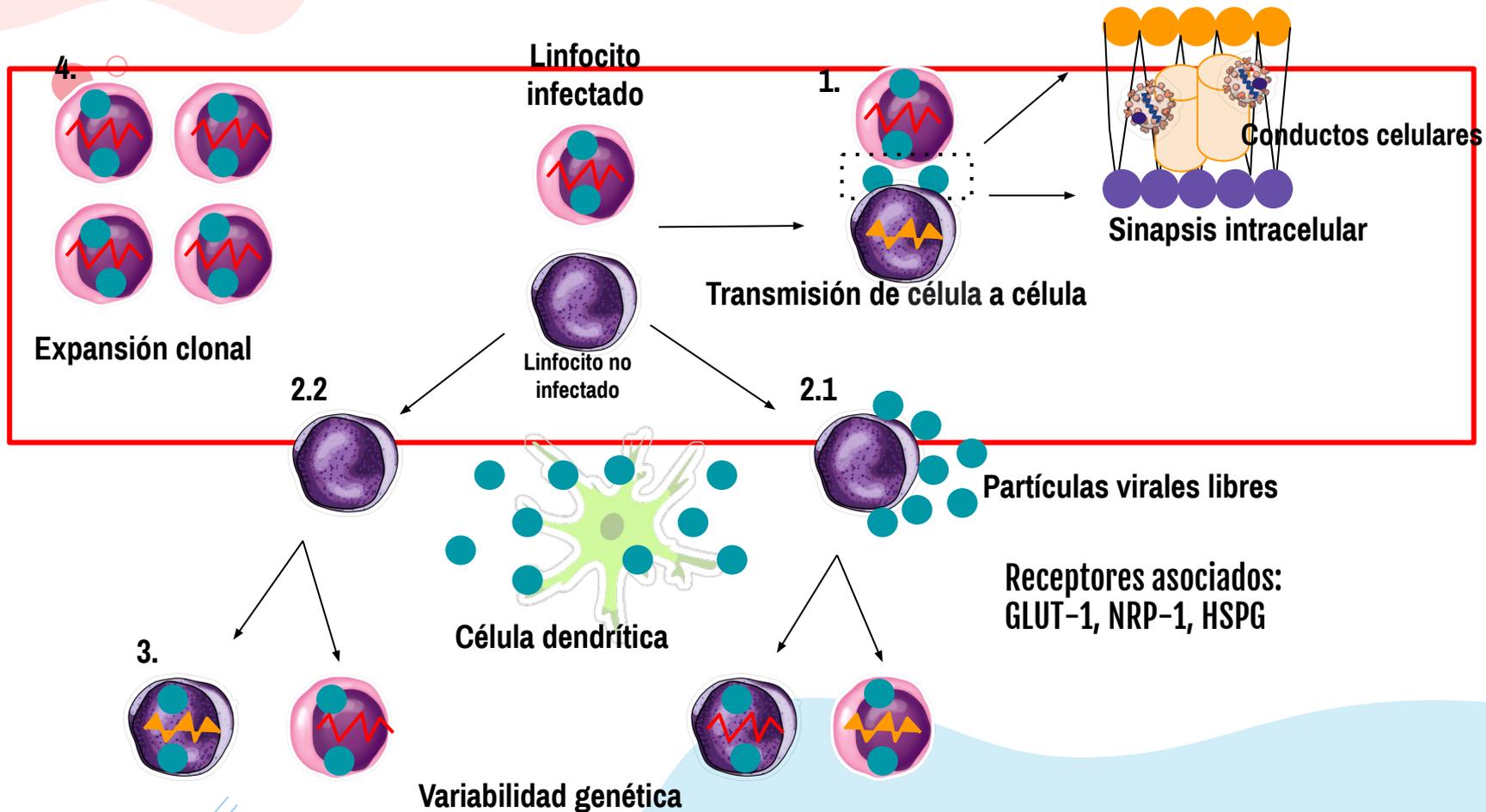


2.Describir los mecanismos moleculares que predisponen a los pacientes a la coinfección (HTLV-1/TBC).



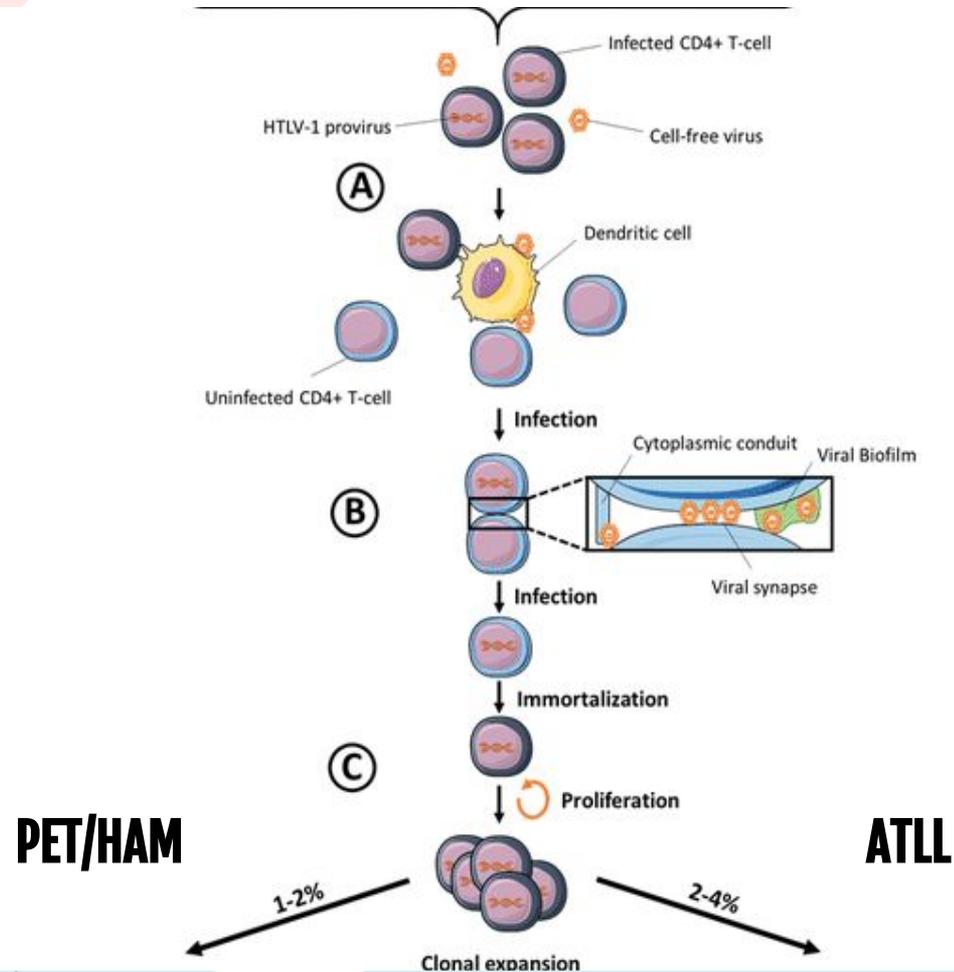
Mecanismo de replicación del virus HTLV-1 en células diana

2.Describir los mecanismos moleculares que predisponen a los pacientes a la coinfección (HTLV-1/TBC).

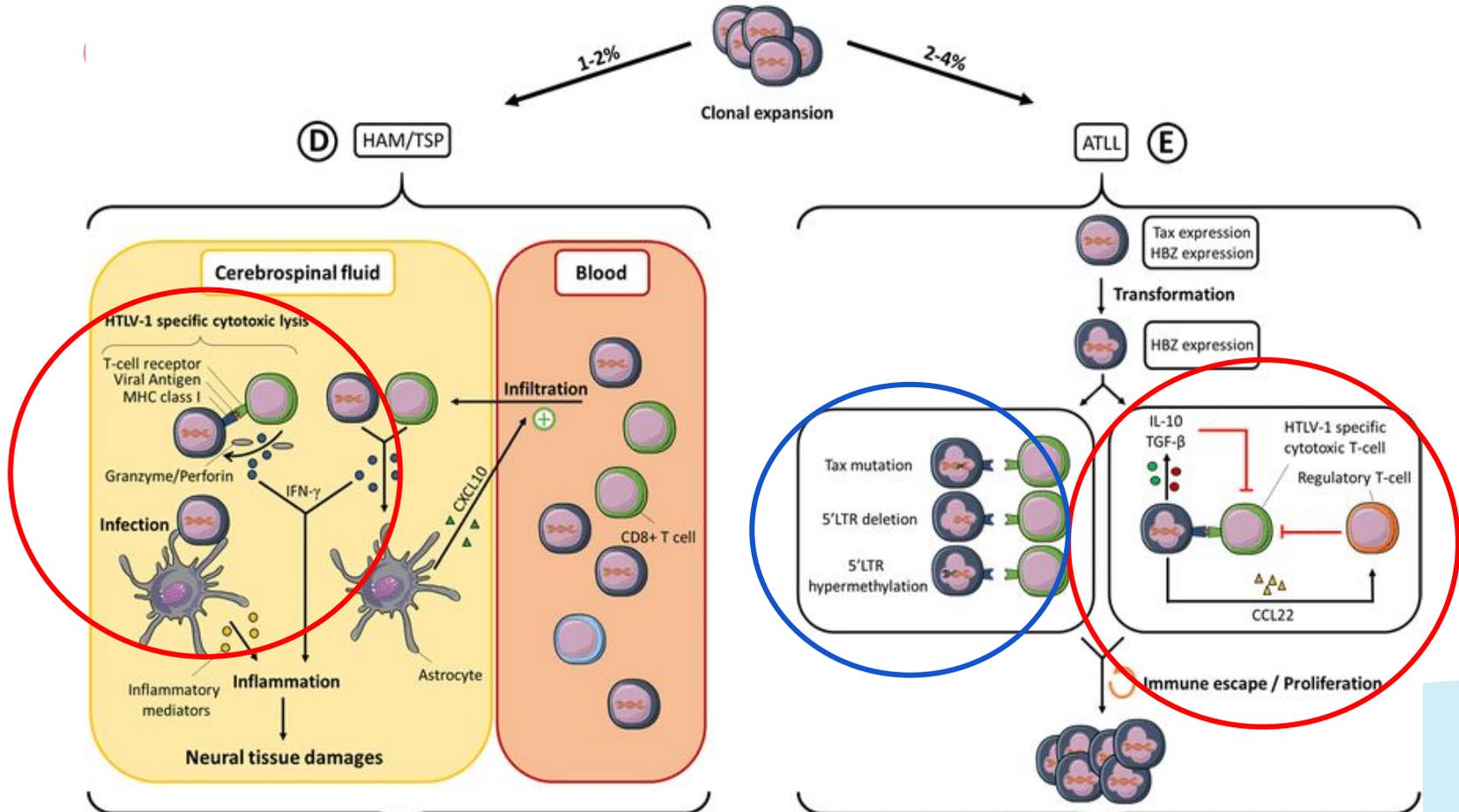


Graf. 1 Transmisión viral, a partir de diferentes mecanismos moleculares.

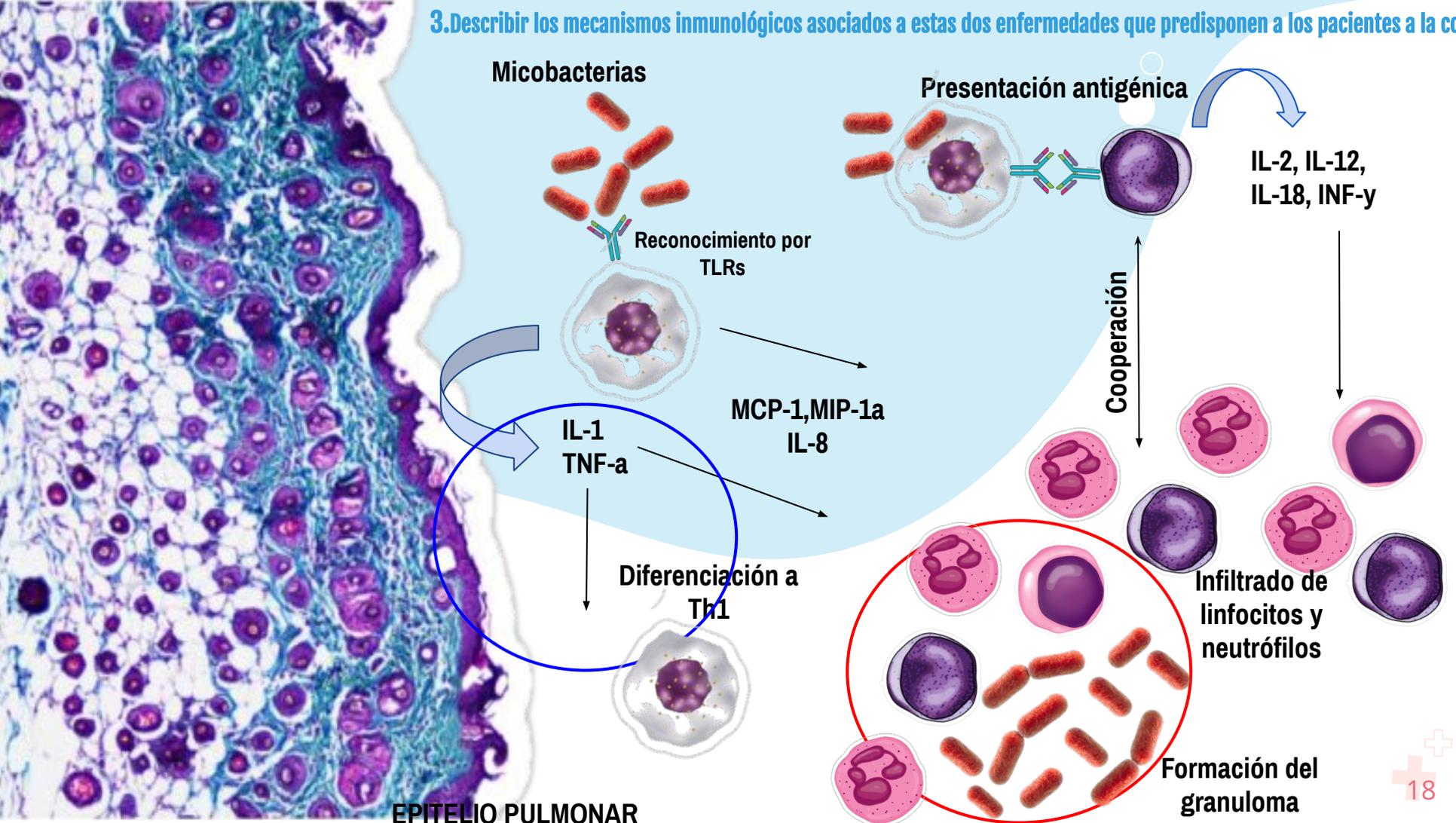
2.Describir los mecanismos moleculares que predisponen a los pacientes a la coinfección (HTLV-1/TBC).



2.Describir los mecanismos moleculares que predisponen a los pacientes a la coinfección (HTLV-1/TBC).



3.Describir los mecanismos inmunológicos asociados a estas dos enfermedades que predisponen a los pacientes a la co



2,3.Describir los mecanismos moleculares , e inmunológicos en la fisiopatología de estas dos enfermedades que predisponen a los pacientes a la coinfección.

Pacientes HTLV-1 en Coinfección con TBC

Paciente en fase aguda

Citoquinas proinflamatorias
(TNF- α)
(IFN- γ)
CXCL9
CXCL10

HBZ

Fase crónica detiene la producción de TAX.

Mimetismo molecular

TAX

Activa NF- κ B, encargado del crecimiento y proliferación celular

IL-10

***PET/HAM**

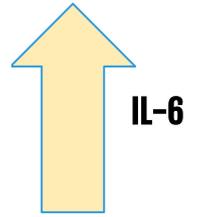
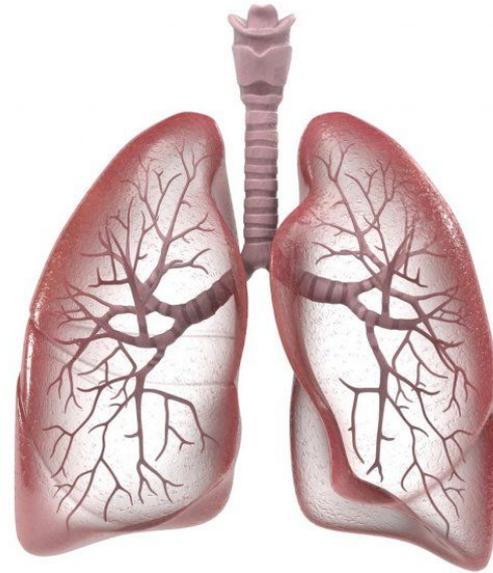
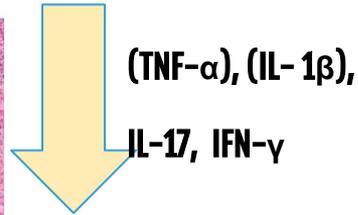
predispone al paciente a diferentes organismos oportunistas, como es el caso de ***M. tuberculosis***.

*PET/HAM: Paraparesia espástica tropical

2,3.Describir los mecanismos moleculares , e inmunológicos en la fisiopatología de estas dos enfermedades que predisponen a los pacientes a la coinfección.

Pacientes con TBC en Coinfección con HTLV-1

Paciente fase **crónica**



Se han reportado casos asociados a **cistitis crónica, dermatitis infecciosa.**

Predispone un curso de enfermedad más difícil, y con alta probabilidad de mortalidad.

Conclusión 1

Conclusiones

- Se puede concluir que los pacientes con tuberculosis activa a causa de *M. tuberculosis* coinfectados con HTLV-1, poseen un curso patológico mucho más complejo debido a la respuesta inmunológica, en la cual se **disminuyen las interleucinas TNF- α , IL-1 β , IL-17 y IFN- γ** , cuya deficiencia propicia el escape de la micobacteria del granuloma, **provocando una hiperinfección incontrolada**, siendo mortal para la mayoría de los pacientes.
- Sin embargo en pacientes que cursan primero con HTLV-1 y luego son coinfectados por *M. tuberculosis*, presentan una **disminución severa de la IL-10** con funciones reguladoras provocando un **aumento de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IFN- γ , CXCL9, CXCL10**, provocando infiltrados perivasculares en el paciente dando inicio a la paraparesia espástica tropical signo diferencial de la infección viral.

Conclusiones

Conclusión 2

- El mecanismo molecular de la replicación viral orquestado por el **gen HBZ permite la transformación celular a través de E2-F**, saltándose el punto G1/s de control provocando una modificación celular maligna en el paciente a través del **mimetismo y evasión inmunológica por el gen TAX quien activa el factor KB (NF-KB)**, encargado de la replicación viral y aumento de las unidades de copias provirales a partir de la inhibición de la apoptosis celular mediada por p53, P16INK4A, MAD1 y degradación de la proteína de retinoblastoma.

Conclusión 3

- Se ha de tener en cuenta diferentes factores como los epidemiológicos del HTLV-1 a nivel mundial, ya que sigue siendo muy escasa, más sin embargo **en Colombia la mayoría de los pacientes HTLV-1 positivos son provenientes de la costa pacífica, con un (7,52/%)**, seguida de la región Caribe con (3.53/%), región Andina con (3,08%), región Orinoca con (1.27%) y por último la región Amazónica con (0.20/%), lo que es un alto porcentaje de prevalencia viral, demostrando la importancia en la **investigación epidemiológica del virus en coinfección con TBC.**

Conclusiones

Conclusión 4

- Es importante recalcar que el HTLV-1, es un virus causante de enfermedades graves, como la leucemia de células T y la paraparesia espástica tropical, ubicándolo en la categoría de los virus contra los cuales se trata de elaborar vacunas eficaces. Aunque algunos grupos de investigadores han trabajado arduamente en la **elaboración de una vacuna**, su labor ha sido infructuosa hasta el momento, por su **alta tasa de mutación respecto a los muchos errores que comete al replicarse**, además de la falta de inversión privada y pública para lograrla.

Conclusión 5

- En consecuencia, y como última conclusión la única manera de **prevenir** las enfermedades relacionadas con el HTLV **es evitar su contagio**.

Propuestas a futuro

- **Se propone a futuro estudios de incidencia y prevalencia, a nivel local o regional con datos que permitan obtener datos más veraces.**
- **Se proponen nuevos estudios experimentales que permitan identificar nuevos factores moleculares e inmunológicos asociados en la coinfección entre HTLV-1 y TBC.**



Bibliografía

1. **Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2 | Retrovirology | Full Text [Internet]. [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-019-0483-0>**
2. **Borda MA, Svibel GR, Biglione MM, Berini CA. Hallazgo del virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1) subtipo Cosmopolita subgrupo Transcontinental (Aa) y del HTLV-2 subtipo b en donantes de sangre de Corrientes. Rev Argent Microbiol. 1 de octubre de 2019;51(4):307-15.**
3. **Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes | Retrovirology | Full Text [Internet]. [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-019-0504-z>**
4. **A Novel Human T-lymphotropic Virus Type 1c Molecular Variant in an Indigenous Individual From New Caledonia, Melanesia - PubMed [Internet]. [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060812/>**
5. **Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD, Zhang W, Mansky LM. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. Viruses [Internet]. 27 de enero de 2016 [citado 28 de agosto de 2020];8(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4776186/>**
6. **Soltani A, Hashemy SI, Zahedi Avval F, Soleimani A, Rafatpanah H, Rezaee SA, et al. Molecular targeting for treatment of human T-lymphotropic virus type 1 infection. Biomed Pharmacother. 1 de enero de 2019;109:770-8.**
7. **Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Javier Candel F. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. Rev Esp Quimioter. 2019;32(6):485-96**
8. **Carvalho NB, de Lourdes Bastos M, Souza AS, Netto EM, Arruda S, Santos SB, et al. Impaired TNF, IL-1 β , and IL-17 production and increased susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection in HTLV-1 infected individuals. Tuberc Edinb Scotl. 2018;108:35-40.**

Agradecimientos

“La universidad me dio la bienvenida al mundo como tal, las oportunidades que me ha brindado son incomparables, no pensaba que fuera posible que algún día si quiera me topara con una de ellas”.

Agradezco mucho por la ayuda de mi maestro Mauricio Rodríguez por haberme apoyado, acompañado y haberme otorgado su confianza para realizar este proyecto. También agradezco a mi prima y maestra Alejandra Mantilla por haberme inspirado, ser mi modelo a seguir y brindarme su conocimiento, tiempo, dedicación para sacar adelante este proyecto. A mis compañeros, y a mis padres por acompañarme física y mentalmente en este largo y arduo camino.