

PROGRAMA DE VIROLOGIA

1a. part. VIROLOGIA

A. Estudi fisicoquímic i estructural1. Origen i natura dels virus

Concepte de virus. Història de la virologia. Propietats distintives: composició química. Mida i pes molecular. Multiplicació. Propietats genètiques.- Anàlisi dels virus: purificació. Preparació per a la observació al microscopi electrònic. Tincions. Mesura de les dimensions dels virus.

2. Anàlisi quantitativa dels virus, 1

Plantejament del problema.- Determinacions fisicoquímiques. Mesura de la concentració dels components vírics. Recompte directe. Hemaglutinació.- Assaigs d'infectivitat. Comparació amb el nombre de partícules. Mètode de les plaques de lisi. Bacteriòfags.- Virus animals. Sistemes de detecció.- Mètode de les pústules. Altres mètodes de lesions locals. Mètode del punt final.

3. Anàlisi quantitativa dels virus, 2

Distribució del nombre de partícules per cèl·lula: distribució de Poisson. Classes de cèl·lules en una població infectada. Mesura del títol d'infectivitat.- Estudi de la curva Dosi-Resposta en el mètode de les plaques.- Precisió dels diversos mètodes.

4. Purificació i concentració de virus

Mètodes de purificació de virus. Eliminació dels restes cel·lulars.- Centrifugació d'alta velocitat. Tipus. Centrifugació continua. Gradients.- Ultracentrifugació. Gradients.- Electroforesi. Tipus.- Cromatografia.- Ultrafiltració.- Aplicació al control sanitari.

4. (bis). Constitució fisicoquímica dels virus

Propietats fisicoquímiques dels components de la partícula vírica: mètodes d'estudi. Components químics. Glúcids, lípids i poliamines.- Proteïnes.- Àcids nucleics. Classes.- Aportació dels virus a la identificació de la molècula genètica.- Recapitulació sobre l'estructura espacial dels àcids nucleics.

5. Constitució genètica dels virus

Mida i pes molecular estimat dels gens. Mida mínima d'un virus.- DNA de doble cadena. Pes molecular. Formes cíclicues. Composició de bases. Presència de bases anòmales.- Altres tipus d'àcids nucleics: RNA de cadena senzilla i doble. DNA monocatenari.

6. Estructura de les partícules víriques, 1

Morfologia general. Situació de l'àcid nucleic. Estructura de la càpsida.- Virus polièdrics. Nombre de capsòmers i monòmers. Simetria.- Exemples: Adenovirus. Virus dels herpes. Grup de virus del polioma.

7. Estructura de les partícules víriques, 2

Virus cilíndrics: tipus. Virus del mosaic del tabac. Mixovirus.- Virus d'estructura mixta. Bacteriòfags T i λ . Virus del grup de la verola. Virus de l'estomatiti vesicular.- Consideracions teòriques sobre l'estructura dels virus.

B. Genètica molecular dels virus8. Multiplicació dels bacteriòfags

Elecció dels bacteriòfags com a sistema model.- Infecció de la cèl·lula hoste. Estats dels bacteriòfags.- Adsorció a la paret bacteriana. Receptors. Mutacions que modifiquen l'adsorció. Llocs específics d'adsorció.- Infecció per l'àcid nucleic. Injecció en la cèl·lula. Independència. Acció enzimàtica de la cua. Infecció per DNA nu.- Mecanismes de defensa del DNA fàgic envers els sistemes de restricció de l'hoste.

9. Cicle de multiplicació fàgica

Curve de creixement ("one-step growth"). Períodes. Inhibició de la lisi.- Experiment de Doermann. Anàlisi del període d'eclipsi.

10. Síntesi de macromolècules en el sistema virus-hoste

Efectes de la infecció en la cèl·lula hoste. Modificació quantitativa.- Síntesi de RNA. Missatgers vírics. Característiques del mRNA fàgic. Síntesi i "turnover". Unió al ribosoma. Regulació de la síntesi.

11. Síntesi de proteïnes

Síntesi proteica. Proteïnes "primerenques"; tipus. Proteïnes "tardanes". Cobertes fàgiques.

12. Especificació de noves proteïnes

Multiplicació de virus RNA. Virus estudiats. Cicles de creixement. Replicació del DNA bicatenari. Mecanisme de replicació del bacteriòfag MS2. Experiments d'Ochoa.

13. Síntesi del DNA víric

Origen dels components del DNA víric. El "pool" citoplàsmic. Dependència de la síntesi proteica previa.- Replicació del DNA. Modificació de l'esquema semiconservatiu. Gradients de sedimentació en el DNA de la descendència. Trencament i reagrupament.

14. Maduració i alliberament dels bacteriòfags

Maduració. Mutants condicionals. Policaps i policobertes. Mescla fenotípica de mutants.- Alliberament. Bacteriòfags T. Bacteriòfag M13.

15. Multiplicació del bacteriòfag ϕ X174

Forma replicativa. Síntesi de mRNA. Aspectes moleculars de la replicació del DNA. Gradient de sedimentació en sacarosa a diferents temps. Model de Fraenkel. Estudi dels punts de creixement. Model de Werner.

16. Bacteriòfag λ
Morfologia i estructura. Organització genètica i física del genoma. Adsorció a l'hoste. Decisió entre lisogènia o cicle lític: a) manteniment de la lisogènia, b) desenvolupament d'un cicle lític. Sistema red del bacteriòfag. Interacció entre el DNA fàgic i el DNA hoste.
17. Bacteriòfag P22
Morfologia i estructura. Organització genètica i física del genoma. Adsorció a l'hoste. Decisió entre lisogènia o cicle lític: a) manteniment de la lisogènia, b) desenvolupament d'un cicle lític. Sistema erf del bacteriòfag. Interacció entre el DNA fàgic i el DNA hoste. Diferències entre λ i P22.
18. Multiplificació del bacteriòfag M13
Morfologia i estructura. Forma replicativa. Síntesi de mRNA. Aspectes moleculars de la replicació del DNA. Protecció del DNA fàgic. Encapsulament i alliberament de les partícules víriques. Diferències amb els fags que lisen les cèl·lules hoste.
19. Fags RNA
Estructura. Seqüenciació del RNA. Mecanisme de replicació: a) Enzims codificats pel RNA víric. b) Enzims codificats pel DNA hoste. Model de replicació.
20. Relació entre bacteriòfags i elements extracromosòmics.
Bacteriòfag Mu
El bacteriòfag Mu com a transposon. Estructura del DNA. Mecanisme de replicació. Interacció DNA fàgic-DNA hoste. Relació del bacteriòfag Mu amb plàsmids i seqüències d'inserció.

C. Variabilitat del material genètic víric

21. Tipus de mutacions dels virus
Aportació dels virus a la genètica.- Mutacions víriques. Classes principals.- Mutants amb morfologia de placa alterada: mutants de lisi ràpida. Mutants que requereixen un factor. Altres mutants de placa.
22. Mutants condicionals
Mutants de canvi d'hoste.- Mutants letals condicionals. Tipus. Freqüència de mutació.- Inducció de mutants vírics. Agents mutagènics.- Aplicacions dels mutants de virus.
23. Acció d'agents fisicoquímics envers els virus
Alteracions de les partícules víriques.- Efectes d'agents químics. Enzims desnaturalitzadors de proteïnes. Agents oxidants.- Altres agents: àcid nítric. Agents que addicionen radicals. Acriflavines. Acció fotodinàmica. Formaldehid.- Acció d'agents químics. Inactivació tèrmica. Tractaments mecànics.

24. Efectes de les radiacions, 1
Espectre d'absorció. Radiacions ionitzants. Raigs X. Radiació ultraviolada. Efectes directes envers el DNA. Reparació: reactivació fosca i fotorreactivació. Reactivació creuada. Reactivació de multiplicitat.
25. Efectes de les radiacions, 2
Inactivació per degradació radioactiva. Degradació del ³²P. Cinètica d'inactivació. Experiment de Luria-Latarjet. Efecte de la radiació envers la cèl·lula hoste.
26. Recombinació genètica dels virus
Característiques formals de la recombinació dels virus. Recombinació múltiple. Construcció de mapes genètics. Distància entre els marcadors.- Ordenació de gens. Mapes de delecions: mètode de Benzer. Mapa quantitatiu. Interferència negativa. Unitats de mapa. Concepte de recon.
27. Relacions recombinació-estructura
Característiques actuals de la recombinació fàgica. Desacord entre distàncies físiques i de mapa. DNA heterozigòtic.- Mecanisme molecular de la recombinació. Experiments de Kozinsky.
28. Mapa del bacteriòfag T4
Organització del material genètic del bacteriòfag T4. Circularitat. Nombre de gens.- Organització general del mapa T4 segons Edgar i Wood.

D. Virus animals i vegetals

29. Classificació i natura dels virus animals
Composició química i estructura dels virus animals. Sistemes de classificació.- Descripció dels principals grups de virus DNA. Característiques de la multiplicació del DNA.- Descripció dels principals grups de virus RNA. Característiques de la multiplicació del RNA.
30. Genètica dels virus animals
Nombre de gens en els virus.- Mutació. Tipus de mutants de virus animals. Interacció entre virus. Recombinació genètica.- Interaccions de l'àcid nucleic víric i el DNA cel·lular. Reactivació genètica.- Complementació. Heterozigosi i poliploidia. Mapeig per inactivació serial i anàlisi bioquímica directa.- Adaptació a nous hostes.
31. Virus animals DNA
Estructura, composició del virió i multiplicació del DNA. Parvovirus. Adenovirus. Herpesvirus. Iridovirus. Poxvirus. Importància patològica dels virus animals.

32. Virus animals RNA
Estructura, composició del viri6 i multiplicació del RNA. Picornavirus. Togavirus. Ortomixovirus. Paramixovirus. Coronavirus. Arenavirus. Ràbdovirus. Leukovirus. Reovirus. Orbivirus.
33. Oncogènesi vírica, 1: Virus DNA
Producció de tumors en condicions naturals.- Producció de tumors per adenovirus. Transformació de cultius cel·lulars per adenovirus.- Producció de tumors pel virus del polioma i SV40. Interaccions del virus del polioma i SV40 en cultius cel·lulars. Propietats de les cèl·lules transformades.- Híbrids adenovirus - SV40.
34. Oncogènesi vírica, 2: Virus RNA
Virus RNA dels tumors aviars. Propietats de les cèl·lules transformades pels virus dels tumors aviars. Mecanismes de transformació pels virus del tumor aviar.- Virus Sarcoma de Rous en mamífers. Virus de la leucèmia murina. Virus sarcoma murí.- Virus tumorals humans.- Altres virus tumorals RNA.
35. El càncer
El càncer des del punt de vista genètic. Creixement normal de les cèl·lules. Inhibició per contacte. Pèrdua de les afinitats cel·lulars. Situacions cancerígenes: a) inducció per radiacions i substàncies químiques; b) canvis hereditaris; c) mutacions somàtiques; d) virus oncogènics.
36. Virus i càncer
Virus del polioma: resposta lítica i resposta cancerígena. Prospecció d'un provirus en les cèl·lules transformades. El virus del sarcoma de Rous (RSV). Defectivitat. Estat de provirus. Generalització a altres sistemes cancerígens. Antígens específics de tumors. Antígens en cèl·lules infectades pel SV 40.
37. Quimioteràpia anticancerígena
Cercant la "bala màgica" per al càncer: Dulbecco, Temin i Baltimore. L'alteració del "dogma fonamental" de la biologia molecular.- Estudi del càncer a nivell molecular. Situació actual i perspectives futures.
38. L'interfer6
Concepte d'interfer6.- Propietats dels interferons. Propietats biol6giques. Inhibició de la multiplicació vírica i forma d'acció.- Propietats antigèniques i estructura proteica.- Inhibidors vírics i interferons. Criteris d'identificació. Mètode experimental.
39. Producció d'interferons
Virus característics. Cèl·lules. Factors condicionants.- Mecanismes de la producció. Funció de l'àcid nucleic. Acció d'inhibidors.- Interferons produïts per substàncies no víriques. Interfer6 autogen.- Mecanismes d'acció de l'interfer6. Modificacions.- Significat biol6gic del sistema de l'interfer6.

40. Prevençió i tractament de malalties víriques
Vacunes. Eficàcia i tipus de vacunes.- Immunització passiva. Quimioteràpia antivírica i quimioprofilaxi.- Interfer6. Poli-nucleòtids sintètics i altres inductors de l'interfer6.- Iododesoxiuridina i altres nucleòsids halogenats. Tiosemicarbazones. Amantadina i derivats.- Altres substàncies de valor potencial.
41. Virus vegetals
Principals grups de virus vegetals.- Transmissió dels virus vegetals. Etapes inicials de la infecció.- Mètodes d'estudi: cultius de teixits vegetals. Utilització de protoplasts.
42. Reproducció dels virus vegetals RNA
Replicació de l'àcid nucleic víric: mecanisme i lloc de replicació del RNA. Traducció del RNA víric: mecanisme de control.- Ensemblament dels virions.
43. Viroids
Criteris d'identificació dels viroids.- Propietats biol6giques. Purificació. Propietats físiques i químiques.- Seqüenciació. Replicació i traducció.- Possible origen dels viroids.

2a. Part. IMMUNOLOGIA.

Introducció a la immunologia vírica

44. La resposta immunològica
Orígens de la immunologia.- Conceptes bàsics.- Determinants antigènics.- Immunitat.
45. Reaccions antígen-anticòs
Reaccions amb haptens simples.- Reaccions amb molècules solubles.- Reaccions amb antígens particulats.- Tècniques d'anàlisi.
46. Implicacions immunològiques de l'estructura dels anticossos
Revisió de l'estructura de les immunoglobulines. Tipus.- Base estructural de la funció dels anticossos.- Nomenclatura de les immunoglobulines humanes.
47. Formació d'anticossos
Propietats generals dels anticossos. Immunogenètica de l'organisme.- Formació d'anticossos a nivell cel·lular.- Interferència amb la formació d'anticossos.- Ontogènia i filogènia de la resposta immunològica.
48. Reacció del complement
Assaig de la fixació de complement. Components del complement. Reaccions in vitro.- Deficiències hereditàries.
49. Hipersensibilitat i alèrgia
Respostes de tipus immediat. Anafilàxia.- Respostes retardades.- Alèrgia a diverses drogues.- Autoalèrgia.
50. Estudi immunitari de vacunes i sèrums
Vacunació. Bacteris i virus.- Producció de toxines i antitoxines bacterianes.- Epidemiologia i profilaxi.
51. Propietats patogèniques de bacteris i virus
Flora normal de l'organisme humà. Microhàbitats. Malaltia i patogènia. Invasivitat.- Toxigenicitat.- Virulència.
52. Immunologia i patogènia víriques
Interacció entre virions y anticossos. Neutralització.- Factors cel·lulars i vírics en la patogènia. Virulència vírica. Alteracions cel·lulars produïdes per la infecció vírica. Susceptibilitat cel·lular.- Evolució conjunta de paràsits i hostes.- Perspectives futures.

BIBLIOGRAFIA

A. VIROLOGIA

1. Textos generals

- * Luria, S.E., J.E. D.rnell, D. Baltimore & A. Campbell. General virology. Wiley, 1978, 3a. ed.// Virologia general. Omega, 1977 (2a. ed.)
- * Davis, B.D. et al. Microbiology. Harper & Row, 1973, 2a. ed.// Tratado de microbiologia. Salvat, 1971.
- * Fenner, F. et al. The biology of viruses. Academic Press, 1974. 2a. ed.
- * Fraenkel-Conrat, H. The chemistry and biology of viruses. Academic Press, 1969.//Química y biología de los virus. Ed. Rueda, 1972.

2. Genética molecular dels virus

- * Cairns, J. et al. Phage and the origin of molecular biology. Cold Spring Harbor, 1966.
- * Freifelder, D. The DNA molecule. Structure and properties. Freeman, 1978.
- * Hayes, W. The genetics of bacteria and their viruses. Blackwell, 1968, 2a. ed.
- * Lewin, B. Gene expression 3. Plasmids and phages. Wiley, 1977.
- * Lwoff, A. Biological order. The MIT Press, 1962. //El orden biológico. Siglo XXI.
- * Stent, G. The molecular biology of bacteriophages. Freeman, 1963.
- * Watson, J.D. Molecular biology of the gene. W.A. Benjamin, 1976, 3a. ed.//Biología molecular del gen. Fondo educativo Interamericano, 1974.

3. Articles específics

- Lwoff, A. & P. Tournier. The classification of viruses. Annu. Rev. Microbiol. 20:45-74(1966)
- Diferents autors. Replication of DNA in microorganisms. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 33 (1968)
- Diferents autors. Llibres i articles d'Investigació y Ciencia/Scientific American. "La célula viva", "La base molecular de la vida", etc.

4. Tècniques i temes particulars

- Butcher, D.N. & D.S. Ingram. Plant tissue culture. E. Arnold, 1976.
- Clowes, R. & W. Hayes. Experiments in microbial genetics. Blackwell, 1968.
- Fenner, F.J. & D.O. White. Medical virology. Academic Press, 1976, 2a. ed.
- Fraenkel-Conrat, H. & R.R. Wagner (eds). Comprehensive virology, vols. 1-11. Plenum Press, 1974-1977.
- Fraenkel-Conrat, H. Molecular basis of virology. Van Nostrand-Reinhold, 1968.
- Harris, R.J. (ed). Techniques in experimental virology. Academic Press, 1964.
- Maramorosch, K. & H. Koprowsky. Methods in virology. 5 vols. Academic Press, 1967.
- Miller, J.H. Experiments in molecular genetics. Cold Spring Harbor, 1972.
- Sharp, J.A. An introduction to animal tissue culture. Edward Arnold, 1977.
- Berg, G. et al. Viruses in water. APHA, 1976.

B. IMMUNOLOGIA

1. Textos generals

- * Davis, B.D. et al. Principles of microbiology and immunology. Harper & Row. 1968.
- * Fasquelle, R. et al. Elementos de inmunología general. Toray-Masson, 1968.
- * Cooper, E.L. Comparative immunology. Prentice-Hall, 1976.
- * Roitt, I. Inmunología esencial. Jims, 1977. 3a. ed.
- * Golub, E.S. The cellular basis of the immune response. Sinauer, 1977

2. Articles específics

- Cerdá, E. (ed). Genética microbiana. Alhambra, 1977.
- Edelman, G.M. The structure and function of antibodies. Scientific American. Agost, 1970.
- Diferents autors. 1a. Ponència de "Dinàmica de la infecció" Acadèmia de Ciències Mèdiques, 1976.
- Nisonoff, A. et al. The antibody molecule. Academic Press, 1975.

3. Tècniques

- Lennette, E.H. et al. Manual of clinical microbiology. American Society for Microbiology. 1974. 2a. ed.
- Rose, N.R. & H. Friedman. Manual of clinical immunology. American Society for Microbiology, 1976.