

PROGRAMA DE VIROLOGIA

5,610

Mòdul I. VIROLOGIA GENERAL

Temes

1. 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. Purificació i concentració de virus

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

3. Anàlisi quantitativa dels virus, 1

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

4. 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 corba Dosi-Resposta en el mètode de les plaques.- Precisió dels diferents mètodes.

5. 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.

6. Estructura de les partícules víriques, 2

Virus cilíndrics: tipus. Virus del mosaic del tabac. M13 ó fd. Mixovirus.- Virus d'estructura mixta. Bacteriòfags T i Lambda. Virus del grup de la verola. Virus de l'estomatitis vesicular.- Consideracions teòriques sobre l'estructura dels virus.

7. Classificació i natura dels virus

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.- Classificació genètica de Baltimore.- Criptogrames.- Classificació de Lwoff-Horne-Tournier.

8. Constitució físico-química dels virus

Propietats físico-químiques del 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.

9. Constitució genètica dels virus

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

10. Virus animals DNA

Estructura, composició del virió i multiplicació del DNA. Parvovirus. Adenovirus. Herpesvirus. Poxvirus. Importància patològica dels virus animals.

11. Virus animals RNA

Estructura, composició del virió i multiplicació del RNA. Picornavirus. Togavirus. Ortomixovirus. Paramixovirus. Coronavirus. Arenavirus. Radbovirus. Leukovirus. Reovirus.

12. 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.

13. Oncogènesi vírica, 2: Virus RNA

Virus RNA dels tumors aviaris. Propietats de les cèl·lules transformades pels virus dels tumors aviaris. Mecanismes de transformació pels virus del tumor aviar.- Virus del sarcoma de Rous en mamífers. Virus de la leucèmia murina. Virus del sarcoma murí.- Virus tumorals humans.- Altres virus tumorals RNA.

14. 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.

15. 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. Defectivitat. Estat de provirus. Generalització a altres sistemes cancerígens. Antígens específics de tumors. Antígens en cèl·lules infectades pel SV40.

16. 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.
17. L'interferó
Concepte d'interferó.- Propietats dels interferons. Propietats biològiques. Inhibició de la multiplicació vírica i forma d'acció.- Propietats antigèniques i estructura proteica.- Inhibidors vírics i interferons. Criteris d'identificació. Mètode experimental.
18. Producció d'interferons
Virus característics. Cèl·lules condicionants.- Mecanismes de la producció. Funció de l'àcid nucleic. Acció d'inhibidors.- Interferons produïts per substàncies no víriques. Interferó autogen.- Mecanismes d'acció de l'interferó. Modificacions.- Significat biològic del sistema de l'interferó.
19. Virus patògens d'animals
Principals virus animals d'importància econòmica a la Península Ibèrica.- Grups de virus patògens d'animals domèstics. Transmissió. Epidemiologia. Prevenció i curació.- Virus patògens d'insectes. Possible utilització per al control de plagues.
20. 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.
21. Reproducció dels virus vegetals
Replicació de l'àcid nucleic víric: mecanisme i lloc de replicació del DNA. Traducció del RNA víric: mecanisme de control.- Encapsulament dels virions.
22. Viroids
Criteris d'identificació dels viroids.- Propietats biològiques. Purificació. Propietats físiques i químiques.- Seqüenciació.- Replicació i traducció.- Possible origen dels viroids.

Temes de possibles SEMINARIS

- Sistemes de classificació dels virus animals
- Caracterització molecular dels interferons
- Epidemiologia i importància econòmica dels virus d'animals domèstics
- Control de les epizooties víriques animals
- Tractament quimioteràpic dels virus animals
- Epidemiologia i importància econòmica dels virus patògens de plantes
- Anticossos monoclonals
- Utilització de bacteriòfags com a vectors en l'Enginyeria Genètica
- Transducció fàgica en cultius cel·lulars animals
- Tècniques immunològiques en bacteriologia clínica
- Control epidemiològic mitjançant tècniques immunològiques
- Infeccions protozoàries d'importància clínica a la Península Ibèrica
- Epidemiologia de les infeccions parasitàries (artròpodes i vermes)
- Infeccions micòtiques

Comentaris d'ARTICLES

- Beijerinck
- Stanley
- Fraenkel-Conrat i Williams
- Isaacs
- Baltimore
- Guerrero
- Klein

Mòdul II. GENÈTICA VÍRICA

23. 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. Independització. Acció enzimàtica de la cua. Infecció per DNA nu. Mecanismes de defensa del DNA fàgic envers els sistemes de restricció de l'hoste.
24. Cicle de multiplicació fàgica
Corba de creixement ("one step growth"). Períodes.- Inhibició de la lisi.- Experiment de Doermann. Anàlisi molecular del període d'eclipsi.
25. 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.- Transcripció. Síntesi proteica. Proteïnes "primerenques"; tipus. Proteïnes "tardanes".
26. Síntesi del DNA víric
Origen dels components del DNA víric. El "pool" citoplasmàtic. Dependència de l'hoste en la replicació.- Bases anòmales del DNA víric.
27. Maduració i alliberament dels bacteriòfags
Maduració.- Mutants condicionals. Policaps i policobertes. Mescla fenotípica de mutants.- Alliberament. Bacteriòfags T. Bacteriòfag M13.
28. Multiplicació del bacteriòfag ØX174
Forma replicativa. Síntesi de mRNA.- Aspectes moleculars de la replicació del DNA. Model de Fraenkel. Estudi dels punts de creixement.
29. Bacteriòfag Lambda
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. Els cosmidis i la seva utilització.- El fag Charon.
30. Bacteriòfags P1 i P22
Morfologia i estructura. Organització genètica i física del genoma.- Adsorció a l'hoste. Decisió entre lisogènia i cicle lític: a) manteniment de la lisogènia, b) desenvolupament d'un cicle lític.- Sistema erf del bacteriòfag P22. Interacció entre el DNA fàgic i el DNA hoste. Diferències entre Lambda, P1 i P22.

31. Multiplicació del bacteriòfag M13
Morfologia i estructura.- Forma replicativa. Síntesi del mRNA. Aspectes moleculars de la replicació del DNA. Protecció del DNA fàgic.- Encapsulament i alliberament de les partícules víriques.
32. Fags RNA
Estructura.- Seqüenciació del RNA. Mecanismes de replicació:
a) Enzims codificats pel RNA víric. b) Enzims codificats pel DNA hoste. Model de replicació.
33. Relació entre bacteriòfags i elements extracromòsics: el bacteriòfag Mu
El bacteriòfag Mu com a transposó.- Estructura del DNA. Mecanisme de replicació. Interacció DNA fàgic-DNA hoste.- Relació del bacteriòfag Mu amb plasmidis i seqüències d'inserció.
34. Tipus de mutacions dels virus
Mutacions víriques. Classes principals.- Mutants amb morfologia de calba alterada: mutants de lisi ràpida. Mutants que requereixen un factor. Mutants de canvi d'hoste. Mutants letals condicionals. Tipus.- Freqüència de mutació. Inducció de mutants vírics. Agents mutagènics. Aplicacions dels mutants de virus.
35. Efectes de les radiacions, 1
Espectre d'absorció. Radiacions ionitzants. Raigs X.- Radiació ultraviolada. Efectes directes envers el DNA. Reparació: reactivació fosca i fotoreactivació. Reactivació creuada. Reactivació de multiplicitat.
36. 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.
37. 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. Unitats de mapa.

Mòdul III. IMMUNOLOGIA

38. La resposta immunològica
 Perspectiva històrica. Pasteur. Pfeiffer. Metchnikoff. Ehrlich. Landsteiner.- Conceptes bàsics. Resposta primària i secundària.- Immunitat cel.lular i humoral.- Determinants antigènics.- Bases de l'especialitat immunològica.- Filogènia de la resposta immunològica.
39. Els antígens
 Molècules antigèniques. Característiques, pes molecular, diversitat interna, grups químics.- Polisacàrids. Lípids. Proteïnes. Àcids nucleics.- Principals antígens bacterians i vírics.
40. Els anticossos
 Gammaglobulines. Estructura subunitària bàsica.- Tipus. Isotipus, al·lotipus i idiotipus.- Base estructural de les propietats i funció dels anticossos. Regions de combinació i canvis estructurals en la unió entre l'anticòs i els determinants antigènics.- Especificitat. Reversibilitat.- Gens de les immunoglobulines.- Evolució de les immunoglobulines.
41. Biosíntesi d'anticossos
 Immunogenètica de l'organisme.- Formació d'anticossos a nivell cel.lular. Poblacions limfocítiques.- Ontogènia.- Factors que influencien en la formació d'anticossos. Interferència.- Tolerància immunològica. Immunosupressió. Immunodeficiències.- Bases anatòmiques de la resposta immunològica.- Control genètic i regulació.
42. Teoria sobre la síntesi d'anticossos
 Formació. Teoria instructiva. Teoria selectiva. Proves i models. Model de la selecció clonal.- Teories genètiques per a explicar la diversitat dels anticossos. Línia germinal. Mutació somàtica. Hipermutació somàtica.
43. Reaccions antígen-anticòs. Precipitació
 Reaccions amb molècules solubles o antígens particulats. Precipitació. Anticossos no precipitants. València i afinitat. Teoria de la xarxa. Corbes de precipitació.- Obtenció i valoració de sèrums i antígens precipitants. Modalitats: Precipitació en gel. Immunodifusió. Immunoelectroforesi. Ràdio-immuno-assaig. Immunofluorescència i tècniques similars.- Mètode ELISA.
44. Reaccions antígen-anticòs. Aglutinació
 Reaccions amb antígens de la superfície cel.lular. Aglutinació. Anticossos bloquejants. Hemaglutinació. Adherència opsonica. Reaccions citotòxiques.- Mètodes d'optimització i observació de les reaccions antígen-anticòs.- Opsonització.

45. Reacció del complement
 Natura del complex "complement".- Assaig de fixació del complement.- Components.- Seqüència d'activació del complement. Via clàssica. Via alternativa.- Paper defensiu i contra la malaltia.- Síntesi i genètica del complement. Deficiències hereditàries.- Sèrums bacteriolítics.
46. Hipersensibilitat i al·lèrgia
 Respostes de tipus immediat. Anafilàxia. Hipersensibilitat citotòxica. Hipersensibilitat mitjançant complexos. Hipersensibilitat estimulatòria.- Respostes de tipus retardat. Hipersensibilitat cel.lular.
47. Immunologia dels empelts
 El rebuig com a resposta immunològica. Mecanismes. Immunosupressió. Antígens de transplantament i gens de histocompatibilitat.- Autoimmunitat. Malalties autoal·lèrgiques.
48. Immunologia dels tumors
 Cèl.lules tumorals i normals.- Antígens associats a tumors.- Tumors induïts per substàncies químiques. Tumors induïts per virus. Tumors espontanis.- La resposta immunològica contra els tumors.- Mecanismes de fugida dels tumors.
49. Immunitat contra les infeccions
 Immunitat innata i adquirida.- Immunitat contra bacteris: anticossos humorals i immunitat cel.lular. Immunitat contra paràsits.
50. Propietats patogèniques dels bacteris
 Flora normal de l'organisme humà. Malaltia i patogènia. Invasivitat. Toxigenicitat. Virulència.- Factors de la invasivitat: enzims extracel.lulars. Exotoxines. Endotoxines.- Mecanismes de defensa de l'hoste: Factors cel.lulars i humorals.
51. Immunologia i patogènia víriques
 Interacció entre virions i anticossos.- Cinètica i quantificació del procés de neutralització.- Factors cel.lulars i vírics en la patogènia.- Virulència vírica. Alteració de la virulència. Susceptibilitat cel.lular.- Alteracions cel.lulars produïdes per la infecció vírica.- Mètodes d'anàlisi antigènic dels virus.- Evolució conjunta de paràsits i hostes.- Perspectives futures.

BIBLIOGRAFIA

A. VIROLOGIA

1. Textos generales

- * Luria, S.E., J.E. Darnell, D. Baltimore & A. Campbell. General Virology. Wiley, 1978. (3a. ed.) // Virologia General. Omega, 1977 (2a. ed.).
 - * Davis, B.D. et al. Microbiology. Harper & Row, 1980, (3a. ed.) // Tratado de microbiologia. Salvat, 1978.
 - * Fenner, F. et al. The biology of animal 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. Genètica molecular dels virus
- * Cairns, J. et al. Phage and the origin of molecular biology. Cold Spring Harbor, 1966.
 - * Davis, R.E. et al. Advanced bacterial genetics. A manual for genetic engineering. Cold Spring Harbor, 1980.
 - * 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.
 - * Stent, G.S. & R. Calendar. Molecular genetics. Freeman, 1978 (2a. ed.).
 - * Stent, G. The molecular biology of bacteriophages. Freeman, 1963.
 - * Watson, J.D. Molecular biology of the gene. W.A. Benjamin, 1973 (3a. ed.) // Biología molecular del gen. Fondo Educativo Interamericano, 1978 (3a. ed.).

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'Investigación y Ciencia/Scientific American: "La célula viva", "La base molecular de la vida", etc.
- Guerrero, R. Virus i càncer: més que una hipòtesi i menys que una solució. XI Congrés de Metges i Biòlegs, 1981.
- Cerdà, E. (ed.). Genética microbiana. Alhambra, 1977.
- Jiménez, A. y R. Guerrero (eds.). Genética molecular bacteriana. Reverté, 1982

4. Tècniques i temes particulars

- Berg, G. et al. Viruses in water. APHA, 1976.
- Bitton, G. Introduction to environmental virology. Wiley, 1980.
- Butcher, D.N. & D.S. Ingram. Plant tissue culture. Edward 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. 1-17. Plenum Press, 1974-1981.
- 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.
- Waterson, A.O. & L. Wilkinson. An introduction to the history of virology. Cambridge University Press. 1978.

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 // La base celular de la respuesta inmunitaria. Reverté, 1983.

2. Articles específics

- 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 i temes particulars

- Lennette, E.H. et al. Manual of clinical microbiology. Amer. Soc. for Microbiology. 1974 (2a. ed.) // Manual de microbiología clínica. Salvat, 1981.
- Landsteiner, K. The specificity of serological reactions. Dover, 1962 (reimp.)
- Rose, N.R. & H. Friedman. Manual of clinical immunology. Amer. Soc. for Microbiology, 1976.