

# VIROLOGIA

Curs 1999-2000

## TEORIA

### 1. Naturalesa i multiplicació dels virus

El món dels virus: aspectes científics i mediàtics. Virus, elements genètics mòbils i éssers vius. Parasitisme estricte, multiplicació i transmissió. La partícula vírica: dimensions, composició química, morfologia i construcció. Paper de la càpside en la transmissió. Composició química i funcions del genoma víric: gens estructurals i no estructurals. La poliaritat de l'àcid nucleic. El cicle víric: fases extra- i intracel·lulars. Estratègies de multiplicació vírica: infeccions productives i no productives. Expressió de gens vírics. Lisi cel·lular. La malaltia vírica i la seva curació.

### 2. La Virologia i els seus orígens

Les hipòtesis sobre el manteniment de la vida i la generació espontània. Els treballs d'en Pasteur. Agents infecciosos microscòpics i els postulats de Koch. El segle XIX: el descobriment dels virus. Els treballs de Mayer, Ivanofsky i Beijerinck sobre el mosaic del tabac: el concepte de verí filtrable. Descobriments dels virus animals. El segle XX: caracterització química, estructural i genètica dels virus. Fets rellevants en la història de la Virologia. La erradicació de la verola. La Virologia d'avui i les seves aplicacions; des del disseny floral a la teràpia gènica.

### 3. Metodologia virològica

Obtenció de partícules víriques. El cultiu cel·lular. Cultius a petita i mitjana escala. Purificació. Criteris de puresa. Quantificació de partícules víriques i anàlisi de components vírics. Mètodes immunològics i sondes moleculars. Anàlisi genètic. El laboratori de Virologia: àrees i distribució. La seguretat bioèològica. Nivells de contenció: P1 a P4. Tractament d'aire. Tractament d'efluents. Les fàbriques de vacunes: producció a escala industrial de partícules víriques.

### 4. Estructura de les partícules víriques

Morfologia de les partícules víriques. Elements estructurals: subunitat, unitats estructurals, d'ensamblatge i morfològiques, càpside, nucleocàpside i envolta. Estudi de les partícules víriques: la microscòpia electrònica i les reconstruccions tridimensionals. La difracció de raig X: requisits cristal·logràfics i nivell de resolució. Estructura i disposició de subunitats i àcid nucleic. Arquitectura molecular en les simetries helicoidal i icosaèdrica. El principi de quasiaequivalència de Caspar i Klug. Proteïnes trans-membrana en les envoltes víriques. Llocs d'unió a receptors. La neutralització.

### 5. Genètica vírica

El principi d'economia i complexitat dels genomes vírics. Estructura genòmica. Genomes segmentats i partits. Seqüenciació de genomes vírics i predicció de funcions. Mutació espontània i mutagènesi. El clon infeccios. Recombinació, reorganització i mescla fenotípica. Tipus de mutants vírics. Virus defectius: genomes integrats, virus satèl·lits i partícules defectives interferents. Complementació. Vectors virals; per transferència genètica en mamífers, presentació de pèptids i antigens i clonació i expressió gènica en bacteris, llevats i cèl·lules d'insecte.

### 6. Principis de taxonomia vírica

Primeres classificacions de virus: classificació de Bradley de bacteriòfags i de Baltimore de virus animals. El Comitè Internacional de Taxonomia de Virus i el sistema de classificació. Propietats víriques usades en la taxonomia. Famílies de virus animals i virus no classificats. Els principals patògens humans i les seves malalties. Famílies de virus de plantes, invertebrats, bacteris i fongs.

### 7. Origen i evolució dels virus

Origen dels virus; teories regressives i a favor d'un origen cel·lular. Mecanismes de generació de diversitat. Superfamílies. Conservació de replicases i de motius estructurals. Freqüències de mutació i abundància relativa de mutants. Fixació de mutacions. Replicases de virus DNA, RNA i retrovirus; fidelitat de còpia. Extrema variabilitat i evolució ràpida de virus RNA i retrovirus. Les quasiespècies víriques. Evolució i potencial evolutiu. Selecció darwiniana i no darwiniana de mutacions. Efectes fundacionals i colls d'ampolla. Velocitat de divergència genètica i antigènica; el virus de la grip. Filogènia vírica. Evolució molecular dirigida.

## 8. Noves malalties víriques i virus emergents

Aparició de noves malalties víriques. Emergència i reemergència vírica. Factors mediambientals, culturals, i tecnològics determinants. Nous virus i virus emergents humans. Les febres hemorràgiques humanes: el virus Ébola i els Hantavirus. El virus de la immunodeficiència humana. Virus hepàtics. Nous virus animals.

## 9. Multiplicació vírica

Entrada de les partícules víriques. Naturalesa i funció dels receptors. Internalització de partícules víriques. Decapsidació. 'Shut-down' cel·lular: transcripció i síntesi de DNA. Estimulació de funcions cel·lulars: papovavirus i adenovirus. Síntesi de RNA, DNA i proteïnes víriques: seqüències temporals. Processat de proteïnes víriques. Factories víriques. Efectes citopàtics: alteració d'estructures cel·lulars i cossos d'inclusió. Sortida de partícules víriques amb i sense lisi. Infectivitat dels virions. Apoptosi. Transformació cel·lular en virus RNA: oncogens cel·lulars; activació i transducció. Transformació cel·lular en virus DNA: oncogens i oncoproteïnes víriques. Dianes de fàrmacs antivírics.

## 10. Patogènia de les infeccions víriques

Característiques de les infeccions víriques. Portes d'entrada. Infeccions localitzades i sistèmiques. Infeccions pol·litzades. Invasivitat. Virèmia. Transmissió nerviosa. Teixits diana: tropisme; determinants moleculars. Virulència; determinants. Reactivació de genomes vírics latents. El contagi: vies de transmissió. Vectors i reservoris. Les infeccions víriques persistents; mecanismes de persistència. El virus del xarrampió. El virus Epstein-Barr. La hepatitis B. Infecció per HIV; els aspectes dinàmics de la persistència. El diagnòstic de les infeccions víriques.

## 11. Resposta a les infeccions víriques

Mecanismes antivírics inespecífics. Inducció i activitat dels interferons. Inducció i perfil de la resposta immune. Paper d'anticòs i cèl·lules T. Processat i presentació d'antígens. Evasió vírica de la resposta immune. Profilaxi de les infeccions víriques: la vacunació. Tipus de vacunes; atenuades i inactivades; característiques diferencials. Les vacunes de la pòlio. Bases molecular de l'atenuació. Vacunes de nova generació; disseny d'antígens. Antígens i immunògens. Proteïnes recombinants i pèptids sintètics. Pseudo-càpsides vacunals. La vacuna de la hepatitis B. Vacunació amb DNA.

## 12. Prions

Les proteïnes infeccioses: els prions. Història i desenvolupament del concepte de prió. L'amiloid. Síntesi i processat de PrP<sup>C</sup>. Formació de PrP<sup>Sc</sup> i propagació dels prions. Malalties priòniques: herència i contagi. Les proteïnes X i Y. Diversitat dels prions. El 'scrapie'. L'encefalitis espongiforme bovina. Les malalties priòniques humanes: el Kuru, el síndrome de Creutzfeldt-Jakob i malalties hereditàries. Els polimorfismes del gen PrP.

## 13. Bacteriòfags

Breu història; el descobriment i els treballs posteriors de Luria i Delbrück. Morfologies de les càpsides. Els fags virulents. El T4: morfogènesi, genètica i regulació de l'expressió gènica. La lisi cel·lular. Els fags filamentosos. Els fags temperats. El fag lambda: morfologia i organització genètica. Regulació de l'expressió gènica en lisi i lisogènia. El repressor CI i el sistema SOS. Altres fags d'interès: Mu, P1, T7, MS2, QB i P22. Utilització de promotors i altres elements genètics de bacteriòfags en genètica molecular. Abundància i distribució de bacteriòfags. Mecanismes de resistència.

## 14. Virus vegetals i viroïds

Importància dels virus de plantes. Transmissió. La infecció de plantes. Moviment de partícules víriques pel sistema vascular. Efectes sobre la planta. Sistemes de defensa de l'hoste. Inducció de la protecció. 'Vacunació' en plantes. Principals virus de plantes. Virus DNA. Virus RNA. Virus amb genoma partit. Els viroïds: estructura i constància de dominis. Possibles mecanismes de la patogènia. El virus de la hepatitis delta.

## PRÀCTIQUES

1. Obtenció de lisats fàgics.
2. Títol de suspensions víriques.
3. Aïllament de bacteriòfags de mostres naturals.
4. Multiplicació de bacteriòfags: "one-step-growth".
5. Reactivació "Weigle" de bacteriòfags.
6. Adsorció fàgica.
7. Inactivació de bacteriòfags per antígen somàtic.
8. Reassociació "in vitro" de càpsides víriques.
9. Inactivació de bacteriòfags per llum ultraviolada.
10. Inactivació de bacteriòfags per calor i pH.
11. Obtenció de mutants lítics de bacteriòfags.
12. Càlcul de freqüències de bacteriòfags mutants.
13. Obtenció de sèrums policlonals contra virus.
14. Estudi de la neutralització vírica per sèrums.
15. ELISA d'antígens vírics.

## Bibliografia

### Textes bàsics

- \* A. J. Cann. 1997. Principles of molecular virology. 2on Ed. Academic Press. London.
- \* E. Wagner i M. Helwett. 1999. Basic virology. Blackwell Science. London.
- \* Flint, S.J. i altres. 1999. Principles of virology: Molecular biology, pathogenesis and control. ASM Press.
- \* B.N. Fields i altres (Ed.). 1996. Fundamental virology. Lippincott-Raven Pub. San Francisco.
- \* A. J. Cann. 1993. Principles of molecular virology. Academic Press. London.
- \* L. Collier i J. Oxford. 1993. Human virology. Oxford University Press. Oxford.
- \* R. Dulbecco i H. S. Ginsberg. 1988. Virology (Zona Ed.). J.B. Lippincott Co. Philadelphia.
- \* H. Fraenkel-Conrat, P. C. Kimball i J. A. Levy. 1988. Virology (Zona Ed.). Prentice-Hall Int. Ed. New Jersey.

### Textes de consulta

- \* B.N. Fields i altres (Ed.). 1996. Fields Virology (3th Ed). Lippincott-Raven Pub. San Francisco.
- \* B.N. Fields i altres (Ed.). 1990. Fields Virology (2th Ed). Lippincott-Raven Pub. San Francisco.

### Textes de divulgació científica

- \* L. Carrasco. 1996. El virus del SIDA. Un desafío permanente. Editorial Hélice. Madrid.
- \* A. Scott. 1990. Piratas de la célula. Labor SA. Barcelona.

### Lectures complementàries en *Investigación y Ciencia*

- \* K. Simons i altres. 1982. Así entra y sale de su hospedador un virus animal. Abril, 26-35
- \* D.A. Henderson. 1976. La erradicación de la viruela. Diciembre, 4-14
- \* M. Esteban. Poxvirus. 1994. Interés científico y clínico. Noviembre, 30-32
- \* Varmus, H. 1987. Retrotranscripción. Noviembre, 32-38
- \* P. Butler i A. Klug. 1979. El ensamblaje de un virus. Gener, 22-31
- \* J.M. Hogle i altres. 1987. Estructura de los poliovirus. Maig, 22-30
- \* A. Villaverde. 1996. Fiebre aftosa. Estructuras antigénicas. Gener, 36-38
- \* J. Ortín i S. de la Luna. 1992. Genética antisentido. Transcripción y replicación de virus con ARN de cadena negativa. Abril, 38-40
- \* M. Essex i J. Phyllis. 1988. Origen del virus del SIDA. Diciembre, 32-40
- \* J.A. Cabezas i C. Hannoun. 1990. La gripe y sus virus. Gener, 62-69
- \* M. Eigen. 1993. Cuasiespecies víricas. Septiembre, 14-22
- \* B. Le Guenno. 1995. Los nuevos virus. Juliol, 44-51
- \* T. Friedmann. 1997. Problemas de la terapia génica. Agost, 44-51
- \* P. Tiollais i M.A. Buendia. 1991. Virus de la hepatitis B. Juny, 58-65
- \* M.A. Nowak i A.J. McMichael. 1995. Así destruye el SIDA las defensas inmunitarias. Octubre, 20-28
- \* S. J. O'Brien i M. Dean. 1997. Genes que oponen resistencia al SIDA. Diciembre 146-147
- \* Varis autors. 1998. La derrota del SIDA y sus requisitos. Setembre, 57-85
- \* K. R. Foster i altres. 1998. La epidemia de fiebre amarilla de Filadelfia de 1793. Octubre, 76-82
- \* H.M. Jhonson i altres. 1994. Eficacia terapéutica de los interferones. Juliol, 40-47
- \* L.S. Halstead. 1998. Síndrome post-polio. Juny, 12-18.
- \* R.R. Pappuoli, S. Abrignani i G. Grandi. 1997. Las vacunas: los fármacos del futuro. Noviembre, 62-70
- \* S.B. Prusiner. 1995. El prion en la patología. Març, 14-21
- \* J.C. Fiddes. 1978. La secuencia nucleotídica de un ADN vírico. Febrer, 16-31
- \* R.V. Miller. 1998. Intercambio de genes bacterianos en la naturaleza. Març, 12-18
- \* M. Ptashne i altres. 1983. Un interruptor genético en un virus bacteriano. Gener, 50-60
- \* T.O. Diener. 1981. Víroides. Març, 18-26

### Algunes pàgines web d'interès

Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>  
Línks en Virologia <http://www.uib.no/virus/Links.html>  
Institute for Molecular Virology <http://www.bocklabs.wisc.edu/em.html>  
Advanced Electron Microscopy and Imaging <http://www.hei.org/htm/aemi.htm>  
List of ICTV approved Virus Families and Genera [http://life.anu.edu.au/viruses/Ictv/vf\\_fst-a.html#index](http://life.anu.edu.au/viruses/Ictv/vf_fst-a.html#index)  
All the Virology on the Web <http://www.tulane.edu/~dmsander/garryfavweb.html>  
American Society for Virology <http://www.mcw.edu/asv/>  
Centre of Virology <http://www.uib.no/virus/>  
Course on Virology <http://www-micro.msb.le.ac.uk/335/BS335.html>  
Electron Micrograph Images <http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/emimages.html>  
EM pictures of viruses <http://www.geocities.com/HotSprings/2276/Viruses.html>  
EMBL virus resource <http://www.embl-heidelberg.de/ExternalInfo/fuller/icos0.html#VNL>  
ICTVdB - A Universal Virus data base <http://life.anu.edu.au/viruses/ICTVdB/ictvdb.htm>  
Irish National Virus Reference Laboratory <http://www.ucd.ie/~virusref/vrlhome.html>  
Pictures of Viruses <http://www.geocities.com/CapeCanaveral/Hangar/5804/pics.html>  
Bugs in the News <http://falcon.cc.ukans.edu/~jbrown/bugs.html>

### Avaluació de l'assignatura

Exàmen tipus test d'elecció múltiple amb una part de teoria i una part de pràctiques.

### Responsable de l'assignatura

A. Villaverde. Unitat de Microbiologia. Departament de Genètica i Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, 08193 Barcelona. Tel. 935812148; Fax. 935812011; e.mail. Antoni.Villaverde@uab.es.