Contingut de les classes de Microbiologia. Primer curs.

Introducció a la Virologia

Grau de Ciencia i Tecnologia dels aliments

F. Javier Cabañes
Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona.

Contingut

Metodologia docent de les classes teòriques 2
1. Virologia 3
1.1. Antecedents històrics 3
1.2. Evidències 3
1.3. Darrers esdeveniments 4
1.4. Característiques dels virus 4
1.5. Estructura dels virions 4
1.5.1. Càpsida helicoidal 5
1.5.2. Càpsida icosaèdrica 5
1.5.3. Càpsida amb simetria complexa 5
1.6. Tipus de genomes vírics 5
1.7. Taxonomia de virus 6
1.7.1. Nomenclatura de les èspecies víriques 6
1.7.2. Classificació de Baltimore 6
1.7.2.1. Grup I: DNA de cadena doble 7
1.7.2.2. Grup II: DNA de cadena simple 7
1.7.2.3. Grup III: RNA de cadena doble 7
1.7.2.4. Grup IV: RNA de cadena simple amb sentit positiu 8
1.7.2.5. Grup V: RNA de cadena simple amb sentit negatiu 8
1.7.2.6. Grup VI: RNA de cadena simple amb sentiu positiu i transcriptasa inversa 9
1.7.2.7. Grup VII: DNA de doble cadena i transcriptasa inversa 9
1.8. Tècniques d'estudi 10
1.9. Efectes citopàtics 10
1.10. Titulació de virus 10
1.11. Tipus d'infeccions i efectes dels virus animals a les cèl·lules del hoste 11
1.12. Prevenció de les malalties víriques i teràpia antiviral 11
1.12.1. Vacunes 12
1.12.2. Fàrmacs antivirals 13
2. Agents subvirals i prions 13

Bibliografia 14
Exemples de preguntes de tipus test 15

Metodologia docent de les classes teòriques

En aquest curs, a les classes teòriques es realitzarà una introducció a la classe inversa, en el que s'inclouran dubtes o preguntes que els estudiants o els professors vulguin realitzar sobre els temes tractats. Els resums dels continguts a tractar en els diferents blocs es depositaran al Campus virtual abans de les diferents classes programades. Aquests resums poden incloure preguntes, recomanacions bibliogràfiques concretes dels llibres que els estudiants tinguin en obert, així com de altres fonts com publicacions i pàgines web, que es puguin consultar en obert. Els estudiants després de rebre aquesta informació la treballen i l'assimilen individualment. A la classe els estudiants proposen als professors els seus dubtes i preguntes sobre el material rebut. També poden donar respostes a les preguntes prèviament plantejades pel professor. El professor explica el contingut del tema i dona resposta als dubtes i preguntes dels estudiants.

Important: Tots els vostres dubtes, les preguntes, les figures i els experiments, els podem comentar a la sessió d'aula corresponent.

1.Virologia.

En aquest bloc tractarem el tema de la virologia, que és la ciència que estudia els virus. En parlarem dels antecedents històrics més importants, les característiques principals dels virus i la seva classificació, els virus DNA i RNA i els seus models de replicació, les tècniques d'estudi i els agents subvirals i prions

1.1. Antecedents històrics.

Abans de tenir coneixement de l'existència dels virus es van descriure algunes epidèmies causades per malalties per virus, com la verola o la ràbia. L'home també va tractar de protegir-se d'aquestes malalties, sense entendre realment la seva natura, amb tècniques de vacunació. Jenner al 1796 va ser el primer en utilitzar material de les vesícules que produeix el virus de la verola de les vaques (d'aquí ve el nom de vacunes) per inocular a éssers humans i protegir-los de la verola humana, que està produïda per un virus semblant. Jenner coneixia la creença dels camperols que deia que les persones exposades a la verola bovina no es contagiaven per la verola humana. Molts anys més tard, concretament al 1885, Pasteur va administrar per primera vegada la vacuna de la ràbia. Tampoc coneixia quin era l'agent etiològic de la malaltia.

Pregunta 1. ¿Saps qui va ser Lady Montagu? Ho va intentar amb la verola abans de Jenner però, ¿quin problema va tenir?

1.2. Evidències.

A continuació es detallen algunes de les contribucions més importants en aquest camp. Des de qui va intuir l'existència d'aquests microorganismes i els hi va posar nom, fins qui va descriure la seva composició química.

Ivanovsky al 1892 va publicar els seus estudis sobre la etiologia de la malaltia del mosaic del tabac. La va atribuir a una toxina que era filtrable a través d'un filtre que no deixava passar els bacteris de mida normal i que produïa la malaltia en plantes de tabac sanes. Anys després, entre 1898 i 1900, Beijerinck va demostrar que aquesta malaltia estava produïda per un nou tipus d'agent patogen diferent als bacteris ("contagium vivum fluidum") que presentava una transmissió en sèrie i es replicava en plantes vives, virus filtrable. En aquells temps un "virus" podia se un verí, un bacteri petit o una toxina, ja que es desconeixia l'existència dels virus. Avui en dia sabem que aquesta malaltia està produïda pel virus del mosaic del tabac (TMV). A la mateixa època, Loeffler i Frosch treballant amb una malaltia dels animals, la febre aftosa, van veure que l'agent era filtrable. Finlay i Reed al mateix temps van demostrar que la febre groga humana era transmesa per mosquits. Rous al 1911 va relacionar aquests nous agents amb el càncer (virus del sarcoma de Rous). Més endavant, Twort (1915) i d'Herelle (1917) van contribuir amb els seus estudis a demostrar l'existència dels bacteriòfags. Degut a la seva petita mida no es podien veure amb els microscopis òptics. Ruska i Knoll, al 1931 van desenvolupar la microscòpia electrònica i es van poder veure per primera vegada els virus. Stanley, al 1935 va cristal·litzar el TMV i va veure que estava format per proteïnes. Bawden i Pirie, al 1937 van veure que, a més a més de proteïnes, el TMV presentava àcids nucleics.

1.3. Darrers esdeveniments.

Alguns dels darrers esdeveniments importants relacionats amb malalties víriques o produïdes per prions són:

-1980. Erradicació de la verola.

-1981. SIDA.

-1986. Malt de les vaques boges (EEB) i prions.

-2009. Grip A. *Influenza A virus* (2009 H1N1): 18.000 morts al 2010; contrasta amb la Grip espanyola (1918 H1N1): 20-100 milions de morts al 1918.

-Altres malalties actuals: Ebola; Zika; Covid-19 (SARS-CoV2; més de 6 milions de morts).

Dels virus transmesos pels aliments podem destacar el virus de la hepatitis A (*Hepatovirus A*) i els norovirus (*Norwalk virus*) que estudiarem en detall a l'assignatura de Microbiologia dels aliments. Aquests últims són responsables de la majoria de gastroenteritis no bacterianes (estimació a EEUU >20 milions de casos/ any).

1.4. Característiques dels virus

A continuació resumirem les característiques principals del virus i les etapes de la seva replicació en les cèl·lules. Els virus els podem definir com entitats acel·lulars que poden tenir un genoma de DNA o RNA i que per a la seva replicació necessiten cèl·lules vives. Els virus utilitzen la maquinària i el metabolisme d'una cèl·lula hoste per multiplicar-se. Poden existir en dues fases. En la fase extracel·lular es detecten els virions, que són partícules víriques que estan formades per àcids nucleics coberts per proteïnes i de vegades per altres embolcalls (veure Figura 8.1 del llibre 2) . A la fase intracel·lular, els virus es detecten com àcid nucleics i són els que dirigeixen la formació dels virions. En el procés de replicació que es produeix a l'interior de les cèl·lules podem destacar diferents etapes. A la primera etapa es produeix l'adhesió o unió del virió a la cèl·lula hoste. Desprès es produirà la penetració del virió i la seva decapsidació amb l'alliberament de l'àcid nucleic a l'interior de la cèl·lula, o directament la injecció del seu àcid nucleic des de la superfície de la cèl·lula. Més endavant es produiran diferents fases de replicació del genoma i síntesi de les proteïnes del virus, seguides pel l'assemblatge i formació dels virions i el seu alliberament a l'exterior de la cèl·lula (veure Figura 6.10 del llibre 1).

1.5. Estructura dels virions

Els virions presenten una varietat molt gran de formes i mides, però totes elles s'agrupen en tres categories, segons el tipus de càpsida i simetria que presenten: helicoidal, icosaèdrica o de simetria complexa. A més a més, els virus amb embolcall tenen una última capa membranosa que deriva de les membranes cel·lular o nuclear de les cèl·lules que infecten. Poden contenir diferents tipus de espícules proteiques imprescindibles per infectar les cèl·lules (p.e. virus de la grip, retrovirus o els coronavirus; veure Figura 8.23 del llibre 2). La mida normal oscil·la entre 10 i 400 nm (veure Figura 6.1 del llibre 1), però hi han alguns virions com els mimivirus que infecten amebes, que són més grans que alguns bacteris (750 nm).

1.5.1.Càpsida helicoidal

Un bon exemple és el virus del mosaic del tabac (TMV). El seu genoma d'una única cadena de RNA (ssRNA) només té 6.000 bases. Aquest material genètic està recobert en disposició helicoïdal per la càpsida. Aquesta estructura proteica està formada per 2.130 protòmers idèntics de 158 aminoàcids (veure Figura 6.3 del llibre 1).

Els virus de la grip o els coronavirus també són virus ssRNA de simetria helicoidal, però tenen embolcall (veure Figura 6.4 del llibre 1).

Pregunta 2. ¿Com es possible que el TMV amb un genoma de només 6.000 bases pugui codificar una càpsida formada per 2.130 proteïnes?

1.5.2. Càpsida icosaèdrica

En aquest cas la càpsida que protegeix l'àcid nucleic és un icosàedre. Està formada per diferents capsòmers. Aquests poden ser pentàmers que estan formats per 5 protòmers i hexàmers, formats per 6. Poden presentar espícules en les capsòmers dels vèrtexs com en el cas dels adenovirus. La majoria dels virus animals tenen aquesta simetria (veure Figures 6.5 i 16.6, llibre 1).

Pregunta 3. La càpsida dels adenovirus tenen 12 pentàmers i 240 hexàmers. ¿Quants capsòmers té?

Pregunta 4. La càpsida dels poliomavirus té 72 capsòmers de tipus pentàmer. ¿Quants protòmers totals inclou?

1.5.3. Càpsida amb simetria complexa

Alguns virus no tenen cap d'aquestes simetries estudiades. Dos exemples són els poxvirus i alguns bacteriòfags (veure Figures 6.6 i 6.7 del llibre 1).

1.6. Tipus de genomes vírics

Poden ser de DNA o RNA, de doble cadena (dsDNA, dsRNA) o cadena simple (ssDNA, ssRNA), amb estructures tipus lineal, circular, cadena senzilla, doble, fragmentat, etc. Els ssRNA poden tenir la cadena positiva (ssRNA+) quan ja funciona com mRNA, o negativa (ssRNA-) quan és complementaria a la del mRNA. Tots aquests tipus es troben en els virus animals. En canvi els virus de plantes són majoritàriament ssRNA i la gran majoria dels de bacteris són dsDNA. La mida varia molt i poden contenir entre 4.000-200.000 bases o parells de bases.

1.7.Taxonomia dels virus

Per classificar els virus, al llarg dels anys, s'han utilitzat diferents estratègies (p.e. nom de les malalties, propietats dels virions). Actualment, entre els principals criteris utilitzats per classificar els virus podem destacar el tipus d'àcid nucleic, la morfologia de la càpsida i les relacions filogenètiques basades en l'anàlisi de seqüències del seus genomes. També s'utilitzen criteris serològics, el tipus d'hoste (p.e. algues, arqueus, bacteris, fongs, invertebrats, vegetals, protozous, vertebrats) entre d'altres. Existeix una comissió internacional (ICTV) que s'encarrega d'actualitzar, revisar i mantenir la taxonomia dels virus. Si us interessa aquest tema, podeu donar un cop d'ull a la web del ICTV: https://ictv.global/

A continuació podeu veure alguns exemples de la jerarquia i les terminacions de diferents categories taxonòmiques dels virus:

Reialme (Domini) (-*viria*): *Riboviria*

Classe...(-*viricetes*): *Monjiviricetes*

Ordre...(-*virales*): *Mononegavirales*

Família...(-*viridae*): *Rhabdoviridae*

Gènere...(-*virus*): *Cytorhabdovirus*

Espècie...(no binomial): *Broccoli necrotic yellows cytorhabdovirus*

1.7.1.Nomenclatura de les espècies víriques

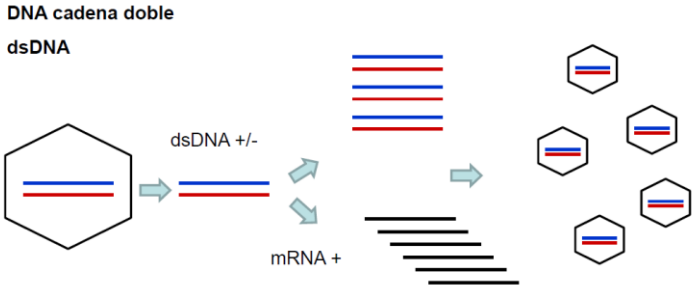
A diferencia de la nomenclatura utilitzada en les espècies dels bacteris i fongs, que és binomial i llatinitzada (p.e. *Escherichia coli*, *Aspergillus flavus*), en els virus s'utilitza l'anglès i poden incloure diverses paraules (p.e. *Tobacco mosaic virus*, *Broccoli necrotic yellows cytorhabdovirus*. El SARS-CoV-2 pertany a l'espècie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*). Les espècies dels virus més importants transmesos pels aliments són *Hepatovirus A* , que inclou diferents virus de l'hepatitis A i *Norwalk virus*, que inclou diferents norovirus.

1.7.2.Classificació de Baltimore

El sistema de classificació creat per Baltimore simplifica l'estudi de la descripció de la gran varietat de formes de replicació que presenten els virus en les cèl·lules, en 7 grups bàsics. Inicialment eren 6, ja que quan els va descriure no es coneixia el cicle de replicació dels Hepadnavirus. Es basa en el tipus de genoma, la seva replicació i la síntesi de mRNA (veure Figura 9.2 del llibre 2).

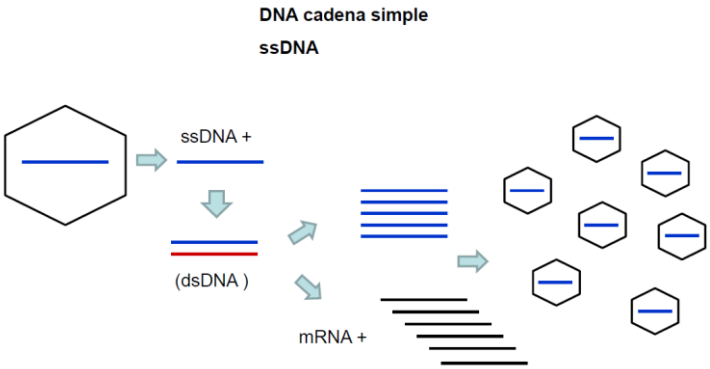
1.7.2.1. Grup I: DNA de cadena doble.

En aquest cas la rèplica del material genètic i la síntesi del mRNA és semblant al que fa una cèl·lula. Rèplica del genoma prenent com a motlle el dsDNA del virus. Síntesis del mRNA directe a partir del dsDNA virus (p.e. adenovirus, herpesvirus, poxvirus).



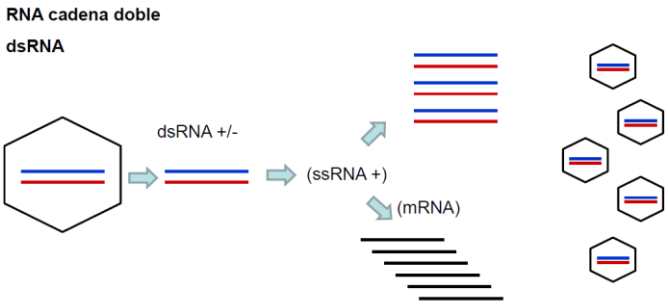
1.7.2.2. Grup II: DNA de cadena simple.

El ssDNA necessita un intermediari de doble cadena (dsDNA) per obtenir les còpies de ssDNA pròpies i la síntesi de mRNA (p.e. parvovirus).



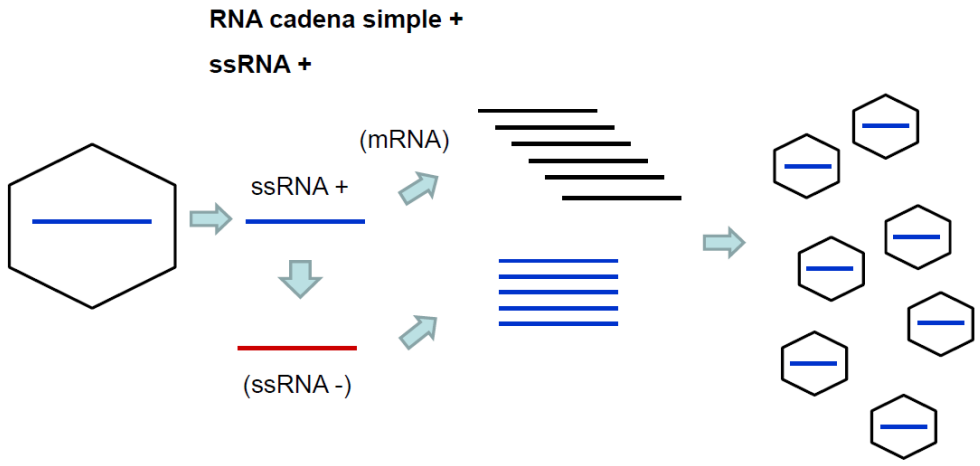
1.7.2.3. Grup III: RNA de cadena doble.

El dsRNA necessita un intermediari de cadena simple (ssRNA) i de sentit positiu (+) per obtenir les còpies de dsRNA pròpies. Com aquest intermediari és ssRNA+, ja funciona com mRNA (p.e. reovirus).



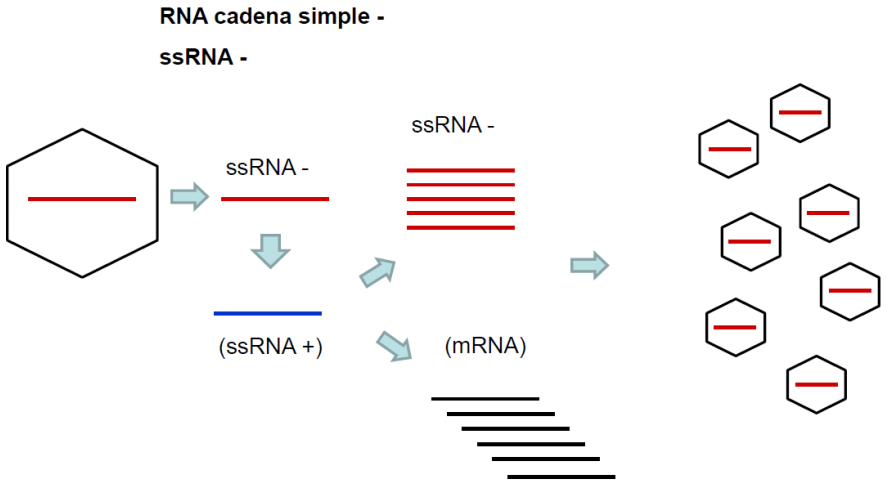
1.7.2.4. Grup IV: RNA de cadena simple amb sentit positiu.

El ssRNA+ necessita un intermediari de cadena simple i sentit negatiu (ssRNA-) per obtenir les còpies de ssRNA+. Com el genoma és ssRNA + ja funciona com mRNA (p.e. picornavirus, togavirus).



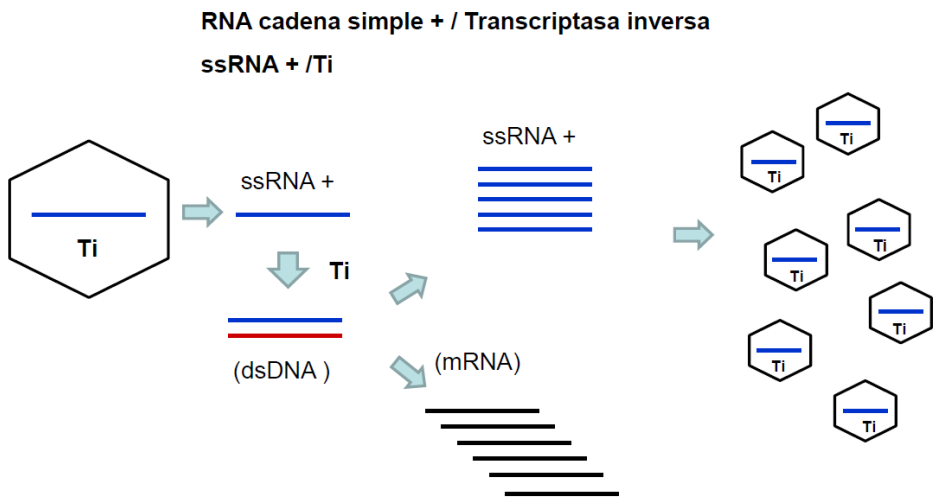
1.7.2.5. Grup V: RNA de cadena simple amb sentit negatiu.

El ssRNA- necessita un intermediari de cadena simple i sentit positiu (ssRNA+) per obtenir les còpies del seu genoma de ssRNA-. Com aquest intermediari és ssRNA + ja pot funcionar com mRNA (p.e. orthomyxovirus, rhabdovirus).



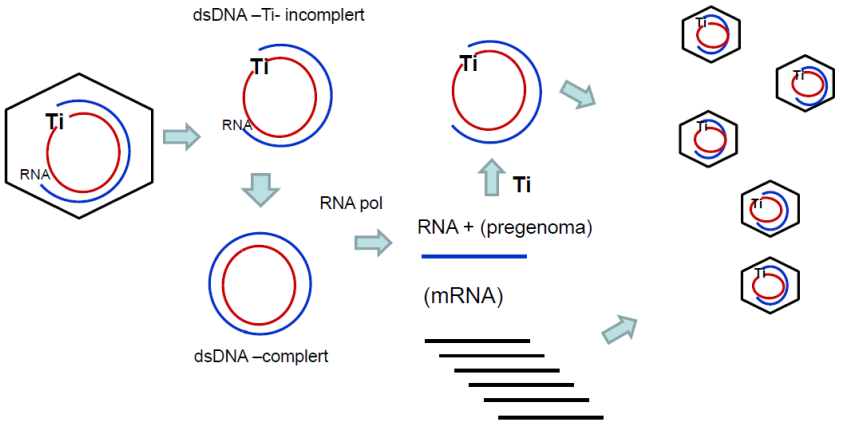
1.7.2.6. Grup VI: RNA de cadena simple amb sentit positiu i transcriptasa inversa.

El ssRNA+ necessita un intermediari de doble cadena de DNA (dsDNA) que obté mitjançant la transcriptasa inversa. Les còpies del seu genoma de ssRNA+, el mRNA i la transcriptasa inversa les genera a partir d'aquest intermediari (p.e. retrovirus).



1.7.2.7. Grup VII: DNA de doble cadena incomplerta i transcriptasa inversa.

El mecanisme de replicació d'aquests virus és bastant complex i no entrarem en gaires detalls. Necessita un intermediari de doble cadena de DNA complerta (dsDNA complert) per obtenir el mRNA i un altre intermediari de ssRNA+ que funciona com a pregenoma. A partir d'aquest últim, mitjançant la transcriptasa inversa s'obté el genoma dsDNA incomplert propi d'aquests virus (p.e. hepadnavirus).



1.8.Tècniques d'estudi

Per què els virus es puguin replicar necessiten cèl·lules. Si els virus són de plantes, els podem propagar en plantes senceres, cultius, entre d'altres. Si són bacteriòfags necessitem bacteris. En una placa amb un medi sòlid, si els bacteris formen un cultiu confluent, veurem la presència d'algunes zones arrodonides, sense creixement bacterià. Aquestes calbes són el resultat de la propagació dels virus i la lisi bacteriana (veure Figures 6.18 i 6.20 del llibre 1).

En el cas dels virus animals podem utilitzar diferents sistemes, animals sencers, ous embrionats, cultius d'òrgans i cultius cel·lulars. Aquests últims són els més utilitzats actualment. Els cultius cel·lulars primaris, derivats directes de teixits, presenten un creixement limitat (5-10 divisions), degut a la inhibició de creixement cel·lular per contacte. Permeten un màxim de 4-50 subcultius (generacions). Les línies cel·lulars presenten propagació indefinida, ja que estan formades per cèl·lules immortals, generalment derivades de teixits neoplàsics i sense inhibició per contacte (veure Figura 8.9 del llibre 2) (p.e. la línia HeLa deriva de cèl·lules de carcinoma de cèrvix humà).

Pregunta 5. ¿Saps que significa l'acrònim Hela?

1.9. Efectes citopàtics

Quan els virus animals es repliquen en cultius cel·lulars, poden provocar canvis a la morfologia inicial dels cultius, produint anomalies degeneratives que es coneixen com efectes citopàtics. Entre aquests destaquem la destrucció de cèl·lules on es produeix necrosis, formes estrellades i arrodonides; la formació de vacuoles en el nucli o citoplasma; la formació de síncits o fusió de diferents cèl·lules; els cossos d'inclusió, que són la acumulació de virions o material de la seva síntesi a l'interior de les cèl·lules; la transformació cel·lular o formació de tumors.

1.10.Titulació dels virus

Les tècniques titulació dels virus són aquelles que permeten la seva quantificació. Es poden basar en les seves propietats biològiques. Aquestes tècniques poden ser quantitatives; per exemple si els virus maten cèl·lules, podem comptar plaques o calbes en un cultiu cel·lular (veure Figura 8.9 del llibre 2).

Si el virus no creix en cultiu cel·lular, però sí que pot propagar-se en ous embrionats, podem comptar les alteracions o pústules que produeix per exemple un poxvirus en la membrana corioal·lantoidal. Aquestes tècniques també poden ser semiquantitatives, per exemple utilitzant tècniques d'inoculació en animals i calculant la DL50. Algunes vegades, els virus no maten les cèl·lules, però alteren la seva superfície amb unes proteïnes que fixen glòbuls vermells. Les cèl·lules infectades serien aquelles que presentin glòbuls vermells. Aquest efecte rep el nom d'hemadsorció. Podeu veure un exemple a:

http://www.cresa.cat/cresa3/default.asp?mod=strmenu01&anio=2007&sub=noticia38&idioma=en

La titulació dels virus també es pot fer amb tècniques que es basen en algunes propietats fisicoquímiques dels virus. La tècnica de la hemaglutinació es basa en el fet de que alguns virus poden unir-se als glòbuls vermells produint una aglutinació (veure Figura 37.8a del llibre 1). Podem utilitzar la microscòpia electrònica per detectar els virions de forma directa en una mostra; si els veiem els podem quantificar.

També podem utilitzar tècniques immunològiques (p.e. ELISA; veure Figura 37.11 del llibre 1) i de determinació d'àcids nucleics. En aquest últim cas, podem utilitzar la tècnica qPCR (PCR quantitativa) pels virus DNA amb una tècnica que amplifica i quantifica DNA. Pels virus RNA podem utilitzar la tècnica RT-qPCR; en aquest cas el terme RT (Reverse Transcription) fa referència al procés de transcripció inversa. En aquesta tècnica el RNA del virus es passa a DNA mitjançant una transcriptasa inversa. Com ja sabeu aquest enzim genera un DNA complementari (cDNA) a partir d'una cadena de RNA. Per exemple, en el cas de la Covid-19 s'utilitza aquesta tècnica PCR, ja que el genoma del coronavirus és de RNA. A Catalunya s'utilitzen tres tipus de proves per detectar la Covid-19: PCR, test ràpid antigènic i prova serològica.

Pregunta 6. ¿Què detecta el test ràpid antigènic?

Pregunta 7. ¿Què detecta la prova serològica?

1.11.Tipus d'infeccions i efectes dels virus animals a les cèl·lules de l'hoste

Consulta la Figura 6.17 del llibre 1. En aquesta figura podem veure els següents tipus d'infecció i efectes:

-Infecció aguda. La infecció produeix mort cel·lular. Apareix ràpidament i dura relativament poc temps.

-Infecció latent. En aquest cas el virus causa una infecció persistent, però a vegades atura la seva multiplicació i resta inactiu durant un temps, no detectant-se simptomatologia. Després pot reactivar-se.

-Infecció crònica. En aquest cas el virus també causa una infecció persistent, sempre es detecta i causa simptomatologia suau durant un llarg període de temps.

-Transformació maligna. La infecció produeix la transformació de la cèl·lula infectada a una cèl·lula maligna (càncer).

1.12.Prevenció de les malalties víriques i teràpia antiviral

La vacunació ocupa un lloc fonamental en la prevenció de les malalties víriques i és una de les estratègies de salut pública més efectives i eficients. A més a més, els seus beneficis no es limiten als individus vacunats.

Pregunta 8. ¿Saps què és la immunitat de ramat?

Per una altre banda, disposem d'un nombre limitat de fàrmacs per tractar la malaltia vírica. Molts d'ells s'han desenvolupat recentment per tractar la malaltia del SIDA.

Pregunta 9. ¿Com és que disposem d'un nombre tant limitat de fàrmacs antivirals?

1.12.1.Vacunes

Les vacunes produeixen la inducció d'immunitat activa per administració d'un antigen viral. Podem destacar alguns tipus:

- Vacunes atenuades. Vacunes preparades amb virus vius que han estat tractats prèviament perquè perdin virulència però mantinguin la seva capacitat de produir una resposta immunitària.

- Vacunes inactivades. Vacunes preparades amb virus morts per mètodes físics o químics, incapaços de multiplicar-se en l'organisme al qual s'administra però que conserven la capacitat de produir una resposta immunitària.

- Vacunes de subunitats. Vacunes inactivades preparades amb certes fraccions antigèniques d'un virus.

- Vacunes de pèptids sintètics. Els antígens de la vacuna són proteïnes virals d'origen sintètic.

- Vacunes de DNA plasmídic. La proteïna antigènica del virus està codificada per un gen que inclou un plasmidi.

- Vacunes de vectors virals. Contenen virus modificats sense capacitat patògena que inclouen gens que codifiquen proteïnes immunògenes de altres virus.

- Vacunes de RNA. Contenen mRNA que codifica la proteïna viral antigènica. Són les més noves i s'han donat a conèixer en la vacunació contra la Covid-19.

Pregunta 10. Quines vacunes de RNA contra la Covid-19 coneixes que s'estiguin utilitzant?

Existeixen moltes vacunes que s'han utilitzat amb èxit pel control i prevenció de diferents malalties víriques. Per exemple les vacunes contra la verola, la ràbia, la grip, les hepatitis, la poliomielitis, el xarampió, la rubèola, la parotiditis, entre d'altres. Algunes vacunes poden prevenir el càncer. La vacuna anti-virus del papil·loma humà s'administra per a la prevenció del càncer de cèrvix i per a la prevenció de berrugues vaginals. A més a més, aquesta vacuna també és útil per a la prevenció d'altres càncers menys habituals, com el càncer anal, el càncer de vulva i el càncer vaginal.

1.12.2. Fàrmacs antivirals

A continuació es detallen alguns exemples de fàrmacs útils per tractar malalties víriques i els seus diferents mecanismes d'acció.

- Interferons. Són proteïnes secretades per cèl·lules infectades per virus, que són capaces de protegir de la infecció vírica en d'altres cèl·lules no infectades. Estimulen la producció de proteïnes que inhibeixen la replicació de diferents tipus de virus. Un exemple: Interferó α pegilat (PEG). L'interferó α fou el primer producte eficaç utilitzat pel tractament de l'hepatitis C. L'interferó alfa pegilat (PEG-IFN-α) ha aconseguit millorar la resposta al tractament, ja que la modificació pegilada protegeix la molècula d'interferó de l'atac d'enzims proteolítics i allarga la vida mitjana tant d'absorció com d'eliminació. La pegilació consisteix a afegir-hi una molècula de polietilenglicol o d'un derivat d'aquest a l'interferó α, amb la finalitat de disminuir-ne la capacitat immunògena i prolongar-ne el temps de circulació en l'organisme.

- Inhibidors de fusió. Per exemple l'enfuvirtida. Aquest fàrmac impedeix la penetració del virus. Bloqueja la fusió entre la membrana del virus i la membrana de la cèl·lula diana, prevenint la entrada del ARN viral. És un pèptid sintètic de 36 aminoàcids, utilitzat com antiretroviral pel tractament del SIDA produït pel HIV.

- Anàlegs de nucleòtids i nucleòsids. Aciclovir: inhibeix la DNA polimerasa del virus. Utilitzat pel tractament de l'herpes labial (p.e. panses) produïdes per herpesvirus. Zidovudina: inhibeix la transcriptasa inversa. S'utilitza pel tractament del SIDA.

- Altres inhibidors d'enzims. Ritonavir: bloqueja la proteasa viral necessària per produir virions madurs. S'utilitza pel tractament del SIDA. Oseltamivir: inhibeix selectivament les neuraminidases dels influenzavirus que causen la grip. Aquest enzims són importants per l'entrada de virus en cèl·lules no infectades i l'alliberament de partícules virals recent formades.

2.Agents subvirals i prions

Existeixen altres agents infecciosos més simples i petits que els virus. Els viroides són patògens vegetals de RNA circular d'una cadena que tenen entre 246 i 375 bases i per tant molt poca informació. Per això no tenen càpsides ni altres embolcalls. Es transmeten freqüentment per via vertical (pol·len, llavors) (veure Figures 9.24 i 9.25 del llibre 2). Un altre tipus d'agent subviral són els virusoides, també coneguts amb el nom de satèl·lits de RNA circular. Afecten majoritàriament a plantes. La gran majoria també són patògens vegetals de RNA circular d'una cadena (ssRNA), però en aquest cas depenen d'altres virus per la seva replicació i formació de la càpsida. Aquests virus s'anomenen virus ajudants (helper) i coinfecten les cèl·lules amb els virusoides. En el cas de l'home un exemple molt estudiat és el que causa l'hepatitis D. Alguns autors el consideren un virus i l'anomenen virus de l'hepatitis D (HDV). Però en aquest cas es tracta d'un virus defectuós que només té una única cadena de 1700 bases (ssRNA) sense capacitat de codificar el seu embolcall, ni produir malaltia per si mateix. Per aquest raó es sembla més a un virusoide, ja que necessita al virus de l'hepatitis B (HBV), que funciona com a virus ajudant quan infecta les mateixes cèl·lules, per produir la malaltia de l'hepatitis D. A més a més, el HBV li proporciona la informació genètica per crear la seva coberta.

Per últim, els prions (nom derivat de l'anglès proteinaceous infectious particle) són "proteïnes infeccioses" que causen diferents malalties quan s'acumulen en el sistema nerviós central (SNC) dels animals. Aquestes proteïnes infeccioses les va descobrir Stanley B. Prusiner al 1982 i va rebre el Premi Nobel al 1997. Afecten al SNC dels animals i el home. En el cervell s'acumulen aquestes proteïnes formant fibril·les, les neurones es moren i es formen uns forats lliures d'aquestes cèl·lules que donen un aspecte d'esponja als talls histològics de cervell. D'aquí el nom que reben algunes malalties de "espongiforme". Per exemple: Encefalopatia espongiforme ovina (Scrapie), Encefalopatia espongiforme bovina o malaltia de les vaques boges (EEB).

¿Com es produeix el mecanisme de multiplicació de proteïnes? En el cas de l'Scrapie s'ha demostrat que aquesta malaltia està causada per una forma anòmala (PrP^{Sc}) d'una proteïna normal present en les cèl·lules de l'hoste (PrP^{C}). Quan la PrP^{Sc} infecta un animal, fa canviar la conformació de les proteïnes PrP^{C} (normals) a formes anòmales PrP^{Sc} (veure Figura 9.27 del llibre 2).

Els prions també afecten a l'home. La malaltia de Creutzfeld-Jacob (CJD) està causada per la mutació espontània de la PrP^{C}. La variant de la malaltia de Creutzfeld-Jacob (vCJD) es produeix per menjar carn de vaca afectada per l'EEB. Una malaltia anomenada Kuru es va detectar ja fa molts anys entre els habitants d'algunes tribus caníbals de Papua, Nova Guinea. Tenien la costum de menjar-se els seus difunts, especialment el cervell, i d'aquesta forma es transmetia la infecció entre els membres de la tribu. Totes aquestes malalties produeixen una degeneració progressiva i lenta del SNC i finalment la mort.

Bibliografia

Llibres de consulta:
Per poder consultar aquest llibres des de casa podeu utilitzar el servei ARE. El servei ARE permet accedir des de qualsevol dispositiu amb connexió a internet situat fora de la UAB als recursos electrònics subscrits:

https://www.uab.cat/web/que-oferim/acces-als-recursos-electronics-des-de-fora-de-la-uab-1345727672556.html

Llibre 1: Willey JM, Sandman KM, Wood D. 2020. 11a ed. "Prescott's Microbiology". McGraw-Hill Higher Education.

https://www-ingebook-com.are.uab.cat/ib/NPcd/IB_Escritorio_Visualizar?cod_primaria=1000193&libro=11835

Llibre 2: Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP. 2015. 14a ed. "Brock Biología de los microorganismos". Pearson Educación, S.A. **Capítol principal: 8 i 9.**

https://www-ingebook-com.are.uab.cat/ib/NPcd/IB_BooksVis?cod_primaria=1000187&codigo_libro=5850

Exemples de preguntes tipus test

- En general la mida dels virus està compresa entre 10-400 µm.

- Es considera cultiu cel·lular primari aquell cultiu derivat generalment de teixits neoplàsics que presenten propagació indefinida.

- En la replicació dels virus ssRNA amb polaritat positiva, l'àcid nucleic del virus funciona directament com RNAm excepte en els retrovirus.

- La càpsida dels adenovirus és de simetria complexa.

- L'embolcall més extern d'alguns virus d'animals pot derivar del seu hoste i està format per:

A) Mucopolisacàrids
B) Lípids, i en menys quantitat glicoproteïnes
C) Exclusivament proteïnes
D) Proteïnes, i en menys quantitat lípids

- Els virusoides:

A) Necessiten un bacteri auxiliar
B) Presenten simetria helicoidal
C) Necessiten un virus auxiliar
D) Presenten simetria complexa

- Els viroides:

A) Necessiten un virus col·laborador
B) Contenen DNA
C) Contenen RNA
D) Contenen proteïna

- Els virus amb un genoma de DNA de doble cadena es troben en els grups de Baltimore:

A) I i II B) II i IV C) II i VI D) I i VII